

ВІДГУК  
ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА  
на дисертацію Гримайло Валерії Миколаївни  
*«Клініко-патогенетичні особливості розвитку кардіоваскулярних порушень у  
хворих на епілепсію»*,  
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за  
спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби

Епілепсія є розповсюдженим хронічним захворюванням головного мозку, що вражає людей будь-якого віку. Більше 50 мільйонів чоловік в світі та більше 50 тисяч чоловік в Україні страждають від епілепсії. За даними літератури, ризик розвитку раптової смерті у пацієнтів з епілепсією в 2,9-3,2 рази вище, ніж в популяції.

Зв'язок між кардіальними порушеннями та епілепсією не лишився непоміченим дослідниками. Кардіальна патологія у хворих на епілепсію може проявлятися як у вигляді порушень ритму та провідності, так і у вигляді кардіоваскулярної патології. Окремим питанням залишається вплив протиепілептичних препаратів на функціонування серцево-судинної системи як здорових людей, так і пацієнтів з обтяженим кардіальним анамнезом, що отримують відповідну супутню терапію.

Окрім збільшення частоти серцевих скорочень, під час епілептичного нападу можуть спостерігатись тахіаритмії, фібриляція передсердь, брадикардія та навіть асистолія, що є життєзагрозливим станом.

Також визначено наявність депресії сегмента ST під час або відразу після епілептичного нападу, а також подовження інтервалу QT під час нападу або в інтеріктальний період. Ці зміни можуть бути пов'язані зі збільшенням частоти розвитку раптової смерті.

Рівень смертності від кардіоваскулярних захворювань, асоційованих з атеросклерозом судин вище у дорослих пацієнтів з епілепсією в порівнянні з обстеженими, що не страждають на епілепсію. Вплив проти епілептичних

препаратів на розвиток атеросклерозу є предметом дискусії. Визначено збільшення товщини комплексу інтіма-медіа у пацієнтів з епілепсією в порівнянні зі здоровими обстеженими. Доведено вплив ензиміндукуючих проти епілептичних препаратів (ПЕП) (карбамазепін, фенітоїн) на розвиток дисліпідемії, а саме – підвищення рівня загального холестерину, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності та тригліцеридів, тоді як здатність вальпроатів викликати дисліпідемію є спірною. Однак вживання препаратів вальпроєвої кислоти може призводити до розвитку ожиріння, що є фактором ризику кардіоваскулярних захворювань.

Актуальність та доцільність запропонованої до захисту дисертаційної роботи обумовлена визначенням факторів розвитку кардіоваскулярної патології у пацієнтів з епілепсією та розробкою схеми обстеження і лікування пацієнтів з епілепсією для раннього виявлення факторів серцево-судинного ризику, попередження розвитку серцево-судинної патології.

**Предметом дослідження** стали клініко-нейрофізіологічні, біохімічні, нейропсихологічні особливості розвитку кардіоваскулярних порушень у хворих на епілепсію.

**Наукова новизна** дослідження полягає у виявленні особливостей розвитку серцево-судинної патології у пацієнтів з епілепсією, виявленні факторів кардіоваскулярного ризику та ризику розвитку аритмій у пацієнтів з епілепсією.

Визначено, що у пацієнтів з серцево-судинною патологією частіше визначались ознаки напруження вегетативного балансу зі схильністю до симпатикотонії, ознаки зниження парасимпатичної активності, зниження показника ТР ВСР, що також можна вважати провісниками розвитку кардіоваскулярної патології.

Доведено, що пацієнти з кардіоваскулярною патологією мали більшу товщину комплексу інтіма-медіа, більшу максимальну швидкість кровоплину за даними УЗДГ сонних артерій та показники загального холестерину, коефіцієнту атерогенності, ЛПНЩ, а також нижчі показники



ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з пацієнтами без серцево-судинної патології. Виявлено зв'язок між ТКІМ та рівнем ЛПНЩ для пацієнтів без серцево-судинної патології.

Доведено, що препарати вальпроєвої кислоти здатні знижувати фракцію викиду лівого шлуночка у пацієнтів з епілепсією та серцево-судинними захворюваннями, особливо у випадку тривалого застосування ПЕП. Визначено вплив деяких ПЕП на функціональні параметри серцево-судинної та вегетативної нервової систем, показники ліпідограми.

Уточнено взаємовплив окремих антигіпертензивних та протиепілептичних препаратів. Визначені комбінації препаратів, небажані до застосування.

**Практичне значення отриманих результатів** обумовлено підвищенням якості діагностики факторів кардіального ризику у пацієнтів з епілепсією.

Показано, що дослідження варіабельності серцевого ритму, а саме відношення LF /HF, що є показником вегетативного тону, є інформативним методом прогнозування наближення епілептичного нападу.

Визначено препарати вибору для лікування гіпертонічної хвороби у пацієнтів з епілепсією.

Уточнено особливості впливу ПЕП на серцево-судинну та вегетативну нервову системи.

На підставі проведеного дослідження було розроблено алгоритм обстеження пацієнтів з епілепсією для виявлення та корекції факторів серцево-судинного ризику.

Результати проведеного комплексного дослідження, які отримані дисертантом, впроваджено в медичну практику Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті №1 філії «ЦОЗ» АТ «Укрзалізниця» (2 акти впровадження від 22.10.2019), КНП «Дергачівська районна лікарня» Дергачівської міської ради (акт впровадження від 27.09.2019), Навчально-наукового медичного комплексу «Університетська клініка» Харківського

національного медичного університету (акт впровадження від 21.10.2019),  
КНП «Люботинська міська лікарня» (акт впровадження від 27.09.2019).

За структурою дисертаційна робота складається з анотації двома мовами (українською та англійською мовами), вступу, огляду літератури, 5 основних розділів, з яких 1 присвячено опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів роботи, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних інформаційно-наукових джерел, що містить 130 джерел (з яких 30 кирилицею та 100 латиницею), додатків.

За матеріалами дисертації було опубліковано 7 (1 без співавторів) наукових робіт в спеціалізованих журналах, затверджених переліком ДАК. Одна робота з вищенаведених опублікована в журналі, що має індексацію в наукометричній базі SCOPUS; 5 тез конференцій.

У **вступі** автор обґрунтовує вибір напрямку дослідження завдання роботи та мету дослідження, доводить наукову новизну та практичну значущість отриманих даних. Інформація, що представлена у розділі, подана послідовно, чітко, аргументовано.

У **першому розділі** дисертації проведено аналіз спеціалізованої літератури та актуальних наукових досліджень щодо сучасного стану проблеми кардіоваскулярної патології у пацієнтів з епілепсією.

Аналіз літературних джерел проведено ретельно, базується на даних актуальних сучасних досліджень.

**Другий розділ** дисертації присвячено опису вибірки дослідження, розподілу за групами порівняння, обґрунтуванню та опису методів дисертаційного дослідження.

101 пацієнт з епілепсією (44 хворих жіночої статі та 57 чоловічої статі) пройшов сомато-неврологічне обстеження. Хворі були поділені на 2 групи в залежності від наявності серцево-судинної патології. 51го пацієнта з епілепсією без встановленої кардіоваскулярної патології було віднесено до



першої групи, до другої – 50 пацієнтів з епілепсією та серцево-судинними захворюваннями. Середній вік хворих 1-ї групи становив  $46,7 \pm 2,1$  роки, пацієнтів 2-ї групи –  $50,2 \pm 2,9$  роки.

У пацієнтів 2-ї групи кардіоваскулярна патологія була представлена: ішемічною хворобою серця: стабільною стенокардією напруження II-IV функціонального класу (12 хворих), гіпертонічною хворобою 1, 2 стадій (16 обстежених) та їх поєднанням (22 пацієнта)

Отримані в дослідженні дані були оброблені методами варіаційної та кореляційної статистики. Вірогідність розходжень визначали за допомогою критерію Стюдента (t), а відмінностей показників що мають розподіл, відмінний від нормального – за допомогою тесту Манна Уїтні. Кореляційний аналіз проводили шляхом розрахунку коефіцієнту кореляції Спірмена (r).

Викладені дані свідчать про достатню кількість, релевантність та репрезентативність вибірки дослідження. Використані методи дозволяють отримати статистично обґрунтовані наукові результати.

**В третьому розділі** було уточнено вплив ПЕП на параметри функціонування серцево-судинної системи, доведено, що перебіг епілепсії може впливати на перебіг кардіоваскулярного захворювання.

Визначено зв'язок між збільшенням частоти епілептичних нападів (ЕН) та наявністю гіпертонічних кризів в структурі кардіоваскулярного захворювання. Факторами ризику розвитку серцево-судинної патології є збільшення віку у чоловіків ( $p < 0,05$ ) та надлишкова маса тіла (ІМТ 25 та більше) ( $p < 0,05$ ).

Визначаючи ризик розвитку серцево-судинного захворювання в наступні 10 років у пацієнтів 1-ї групи за шкалою SCORE, автором було показано, що карбамазепін та вальпроати мають достовірно вищі показники ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з ламотриджином та леветирацетамом, тобто найбільш суттєво збільшують ризик розвитку серцево-судинного захворювання у пацієнтів з епілепсією.

Вивчаючи відомі фактори кардіоваскулярного ризику, автором було з'ясовано, що у пацієнтів обох груп, які приймали вальпроати, відзначалось

збільшення ІМТ та індексу абдомінального ожиріння в порівнянні з іншими ПЕП ( $p < 0,05$ ), що залежало від тривалості прийому препарату ( $r_s = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ) та ( $r_s = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ) відповідно. Також показники ІМТ залежали від дози ПЕП. Більш значуще збільшення маси тіла відбувалось у жінок молодого віку та залежало від дози та тривалості прийому препарату.

Наявність серцево-судинних захворювань знижує якість життя пацієнтів з епілепсією, а перебіг кардіоваскулярної патології впливає на перебіг епілепсії.

**Четвертий розділ** присвячено висвітленню результатів нейрофізіологічного (ультразвукове, електрокардіографічне, ехокардіографія, електроенцефалографічне) дослідження, та дослідження стану вегетативної нервової системи (варіабельність серцевого ритму)

Отримані дані свідчать про те, що зниження варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з епілепсією не є простим відображенням підвищеного симпатичного тону, але також характеризує знижену вагусну активність, що за даними дослідників тісно пов'язана з патогенезом розвитку аритмій, що потенційно загрожують життю.

В роботі показано, що переважна кількість обстежених обох груп мали порушення вегетативної регуляції серцево-судинної системи, більш виражені за наявності кардіоваскулярної патології ( $p < 0,05$ ).

Факторами ризику серцево-судинних порушень у пацієнтів з епілепсією за даними ВСР можна вважати: переважання дуже низьких частот у спектрі ВСР (70% в другій групі, 42% в першій,  $p < 0,05$ ), зниження загальної потужності ВСР, ознаки зниження парасимпатичної активності (SDNN, HF<sub>norm</sub>), напружений вегетативний баланс з переважанням симпатичного тону, зменшення різниці TP у спокої та в ортостазі. Доведено значущість методу ВСР в прогнозуванні наближення чергового ЕН.

При аналізі даних ЕКГ автором було визначено зв'язок між частотою ЕН та ризиком розвитку аритмій (1 гр.  $r_s = 0,78$ ; 2 гр  $r_s = 0,56$ ,  $p < 0,05$ ). Також



відмічено, що достовірно більше пацієнтів з аритміями спостерігалось в 2-й групі ( $p < 0,05$ ) та не залежало від статі та ПЕП.

Підтверджено найбільш значущий вплив карбамазепіну на провідність серця в порівнянні з вальпроатами, леветирацетамом та ламотриджином ( $p < 0,05$ ), більш виражений за наявності серцево-судинних захворювань.

Більш значний вплив карбамазепіну прийшовся на атріо-вентрикулярну провідність, що може активувати провідність по додатковим шляхам і призводити до розвитку фатальних аритмій. Ознаки атріо-вентрикулярної блокади частіше відмічались у пацієнтів з кардіоваскулярною патологією, які приймали карбамазепін ( $p < 0,05$ ), що не залежало від дози та тривалості прийому ПЕП.

Показано, що політерапія ПЕП та комбінована терапія карбамазепіном і блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів, достовірно сильніше ( $p < 0,05$ ) сповільнює провідність серця в порівнянні з монотерапією ПЕП.

Доведено, що збільшення товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ) за даними УЗДГ сонних артерій є фактором ризику розвитку кардіоваскулярної патології у пацієнтів з епілепсією. Було відзначено, що ТКІМ достовірно більше у пацієнтів двох груп, які приймали вальпроати в порівнянні з пацієнтами, що приймали інші ПЕП ( $p < 0,05$ ).

Визначено, що підвищення максимальної швидкості кровоплину ( $V_{\max}$ ) сонних артерій можна вважати одним з факторів ризику розвитку серцево-судинної патології та підвищення систолічного артеріального тиску у пацієнтів з епілепсією.

За даними ультразвукової кардіоскопії визначено, що пацієнти з епілепсією та кардіоваскулярною патологією мали підвищений ризик зниження фракції викиду лівого шлуночка, якщо вони приймали вальпроати, що залежало від тривалості прийому препарату (1 гр.  $rs = 0,49$ ; 2 гр  $rs = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ).

Оцінюючи дані ЕЕГ-дослідження, виявлено залежність між частотою ЕН та наявністю пароксизмальної ЕЕГ-активності у пацієнтів обох груп.

Частота  $\alpha$  ритму при гіпервентиляції була достовірно нижче у пацієнтів другої групи ( $p < 0,05$ ), що корелювало зі змінами SDNN BCP.

В ході дослідження виявили кореляцію змін біоелектричної активності головного мозку, вегетативної нервової системи та порушень функціонального стану серцево-судинної системи.

В п'ятому розділі визначено, що показники ліпідограми мають кореляцію зі змінами параметрів УЗДГ сонних артерій, а саме ТКІМ. Такий зв'язок можна прослідкувати на прикладі показника ліпопротеїдів низької щільності ліпідограми та ТКІМ (1 гр.  $r_s = 0,47$ ; 2 гр.  $r_s = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ).

Проводячи порівняльний аналіз, було встановлено, що пацієнти обох груп, які отримували карбамазепін, мали достовірно вищі показники ЗХ, ЛПНЩ і КА в порівнянні з пацієнтами, що приймали ламотриджин, вальпроати ( $p < 0,05$ ) і леветирацетам ( $p < 0,001$ ).

В дослідженні підтверджено здатність вальпроєвої кислоти та карбамазепіну викликати дисліпідемію на відміну від ламотриджину та леветирацетаму ( $p < 0,05$ ).

При дослідженні впливу ПЕП на показники ліпідограми в залежності від тривалості прийому і дози препарату, було виявлено, що підвищення рівнів ЗХ, ЛПНЩ і КА прямопропорційно дозі препарату вальпроєвої кислоти та карбамазепіну і залежало від тривалості прийому при застосування більше 5 років.

В шостому розділі показано, що найсприятливіший вплив на автономний баланс серця мають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та блокатори  $\beta$ -адренорецепторів через здатність до підвищення парасимпатичного тону в порівнянні з антагоністами кальцієвих каналів, діуретинами та антагоністами рецепторів ангіотензину ( $p < 0,05$ ).

Визначено, що вальпроати та ламотриджин мають найсуттєвіший вплив на кількість тромбоцитів у периферичній крові в порівнянні з карбамазепіном та леветирацетамом ( $p < 0,05$ ). Додавання до протиепілептичної терапії ацетилсаліцилової кислоти в дозі 75 мг на добу призводить до більш значного



зниження кількості тромбоцитів, що потенційно може підвищувати ризик кровотечі.

На підставі проведеного дослідження автором був запропонований алгоритм обстеження пацієнтів з епілепсією для раннього виявлення факторів серцево-судинного ризику, попередження розвитку серцево-судинної патології та проведення протиепілептичної терапії у пацієнтів з епілепсією та кардіоваскулярною патологією

У **висновках** автор узагальнює результати роботи та виділяє 7 ключових тез, які є науково обґрунтованими, відповідають меті та логічно окреслюють основні результати дослідження.

В **практичних рекомендаціях** надаються основні практичні поради щодо реалізації діагностичних та терапевтичних заходів, викладених у роботі.

Автореферат повністю відображає основні положення дисертаційної роботи.

В цілому даючи позитивну оцінку дисертаційній роботі, в межах дискусійного обговорення прошу дисертанта дати відповіді на наступні запитання:

1. Яким був ступінь компенсації серцево-судинних захворювань у пацієнтів 2-ї групи?
2. При оцінці за шкалою QOLIE-31 якість життя знижувалась у пацієнтів з серцево-судинною патологією. Чи були виявлені інші фактори, що впливали на якість життя хворих?
3. Пацієнти, що приймали препарати вальпроєвої кислоти мали достовірно більші значення ТКІМ в обох групах. Чи корелювало збільшення ТКІМ зі змінами показників ліпідограми у цих пацієнтів?

Поставлені запитання не знижують наукової та практичної цінності роботи.

Таким чином, у дисертаційній роботі на основі проведеного комплексного дослідження представлено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, спрямованого на вивчення факторів ризику кардіоваскулярної патології у пацієнтів з епілепсією та розробці схеми обстеження і лікування пацієнтів з епілепсією та кардіоваскулярною патологією.

Загалом дисертаційна робота Гримайло Валерії Миколаївни «Клініко-патогенетичні особливості розвитку кардіоваскулярних порушень у хворих на епілепсію», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби, за своєю актуальністю, науковою новизною, методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р., які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент  
к. мед. н., доцент

Смоланка А.В.

