

## Отзыв

официального оппонента на диссертацию Тарасовой Ирины Валерьевны «Электроэнцефалографические корреляты когнитивных нарушений и их модификация у пациентов при коронарном шунтировании», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 19.00.02 – психофизиология.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной заболеваемости, временной утраты трудоспособности, инвалидности и преждевременной смертности в мире. В России в 2014 г. было зарегистрировано около 1 млн. пациентов с ИБС, а в структуре общей смертности на долю заболеваний сердечно-сосудистой системы пришлось 52,9% (данные Роскомстата, 2014). Наряду с витальными, ИБС сопровождается и когнитивными нарушениями (КН). Одним из наиболее распространенных видов хирургической коррекции ИБС, позволяющих снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и улучшить качество жизни, является операция коронарного шунтирования (КШ). Однако, данные о влиянии КШ на когнитивные функции весьма противоречивы: наряду с примерами отсутствия изменений либо обратного развития когнитивных нарушений, в большинстве работ обнаружено ухудшение когнитивных показателей в послеоперационном периоде КШ. Особую группу риска послеоперационных когнитивных осложнений составляют пациенты с наличием когнитивного дефицита в предоперационном периоде, а также с сочетанным поражением каротидных и коронарных артерий. В этой связи особое значение приобретает выявление объективных и чувствительных критериев ранней диагностики КН, которые зачастую носят субклинический характер.

ЭЭГ, подкрепленная современными методами математической обработки и визуализации, является признанным объективным маркером функциональной активности мозга человека в норме и патологии. Вместе с тем, особенности ее частотно-пространственной организации при КН, обусловленных поражениями коронарного русла до и после операции коронарного шунтирования, практически не исследованы. В этой связи заявленная автором цель настоящей работы - изучение закономерностей частотно-пространственной организации электрической активности коры головного мозга, ассоциированных с когнитивными нарушениями у пациентов с поражением коронарного русла и их модификации под влиянием коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения - представляется обоснованной и актуальной как с позиций фундаментальной науки, так и практической кардиохирургии.

Диссертация И.В.Тарасовой написана в традиционном стиле и включает введение, обзор литературных данных, описание материала и методов исследования, главы, отражающей полученные результаты и их обсуждение, а также заключение и выводы. Все главы работы логически связаны и содержат промежуточные выводы. Иллюстративный материал (26 таблиц и 35 рисунков) представлен в достаточной

степени. Список литературы содержит более 300 ссылок, большинство из которых зарубежные.

В литературном обзоре автор рассматривает вопросы патогенеза когнитивных нарушений при заболеваниях, ассоциированных с атеросклерозом, а также выраженных после операции КШ; информативности показателей спонтанной ЭЭГ при патологии головного мозга, в частности, ассоциированных с ишемией. Довольно подробно анализируются биоэлектрические маркеры когнитивных расстройств, включая послеоперационные состояния. Среди цитированной литературы преобладают зарубежные авторы, что характерно для современных исследований, однако, не всегда оправдано отсутствием отечественных публикаций по ряду затрагиваемых в обзоре тем.

В Главе 2 подробно изложена методика исследования. Объем выполненной автором работы впечатляет: динамические комплексные ЭЭГ и нейропсихологические исследования, проведенные у 172 пациентов в возрасте от 45 до 69 лет с клинически и инструментально подтвержденной ишемической болезнью сердца (ИБС) и поражением коронарного русла. Группы сравнения по данным нейропсихологического исследования - 32 здоровых испытуемых в возрасте от 42 до 68 лет; ЭЭГ - 16 лиц в возрасте от 51 до 70 лет.

ЭЭГ исследование в качестве основной методики включало многоканальную монополярную регистрацию биопотенциалов при закрытых и открытых глазах длительностью по 5 минут (общее время регистрации 10 минут) - с помощью программы «Scan 4.5» и модифицированной 64-канальной шапочки со встроенными Ag/AgCl электродами. Безартефактные фрагменты ЭЭГ (не менее 1 минуты) разделялись на эпохи длиной 2 секунды и подвергались быстрому преобразованию Фурье. У каждого пациента усредняли значения мощности ЭЭГ в диапазонах частот тета-1 (4–6 Гц), тета-2 (6–8 Гц), альфа-1 (8–10 Гц), альфа-2 (10–13 Гц), бета-1 (13–20 Гц), бета-2 (20–30 Гц) ритмов. Вычисляли как суммарные значения мощности биопотенциалов по всем зарегистрированным отведениям, так и для каждого отведения по каждому диапазону. Кроме того, рассчитывали произвольные ЭЭГ-индексы:  $(\text{тета}1 + \text{тета}2) / (\text{альфа}1 + \text{альфа}2)$ ;  $(\text{тета}1 + \text{тета}2) / (\text{бета}1 + \text{бета}2)$ .

Второй базисной методикой было нейропсихологическое тестирование, проводившееся в 2 этапа: скрининговое нейропсихологическое обследование с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС) и батареи лобной дисфункции (БТЛД), а также комплексная оценка состояния когнитивных функций с помощью психофизиологического программно-аппаратный комплекса «Status PF». При этом использовали тестовую батарею, включавшую запоминание чисел, слов, слогов, пробу Бурдона для оценки произвольного внимания; число ошибок и среднее время реакции в трех сериях сложной зрительно-моторной пробы. Исследование проводилось за 3-5 дней до операции, на 7-10 сутки и через 1 год после КШ. Наличие послеоперационного снижения когнитивных функций или когнитивной дисфункции (ПОКД) диагностировалось у пациента при снижении послеоперационных

показателей на 20% по сравнению с дооперационными в 20% тестах из всей тестовой батареи.

Результаты базисных методик сопоставлялись с данными стандартного дооперационного обследования пациентов, оперативного вмешательства и динамического послеоперационного наблюдения. Это, в частности методы электрокардиографии, эхокардиографии, а также мультиспиральная компьютерная томография. Тяжесть поражения коронарного русла оценивалась с помощью результатов коронарографии и калькулятора шкалы SYNTAX.

Обработка полученных данных выполнена в работе продуманно и тщательно, с использованием сложных и современных статистических методов, включая пакеты программ STATISTICA 8, 10 и SPSS 17, и с обоснованным привлечением параметрических либо непараметрических критериев. Для ЭЭГ-данных проводился дисперсионный анализ (ANOVA) с коррекцией значений статистической значимости по методу Гринхауза – Гейссера и последующим анализом методом плановых сравнений и post hoc анализа с применением поправки Фишера. Анализ ЭЭГ-предикторов послеоперационных нарушений когнитивного статуса выполнен с помощью метода множественной линейной регрессии. При решении ряда задач проводилось также построение бинарной логистической модели с определением ее чувствительности и специфичности.

Таким образом, достоверность полученных автором результатов и обоснованность сделанных выводов не вызывает сомнений.

В главе 3 представлены результаты собственных исследований.

В разделе 3.1 автор анализирует сопряженность умеренного когнитивного расстройства (УКР) у пациентов с поражением коронарного русла а) с исходными клиничко-демографическими факторами и б) с топографическими особенностями спектральной мощности ЭЭГ.

До операции к числу значимых клиничко-демографических факторов отнесены наличие у пациента высшего образования и отсутствие сахарного диабета, сопровождавшиеся низкой вероятностью УКР. К числу параметров ЭЭГ-активности, сопутствующих УКР, отнесены большая мощность биопотенциалов тета1 и тета2 ритмов при закрытых и открытых глазах в центрo-париетальных и парието-окципитальных регионах коры (по сравнению с пациентами без УКР), большая суммарная мощность биопотенциалов альфа2 ритма при открытых и бета1-ритма при закрытых глазах, а также нарушения соотношения тета- и альфа-активности в сторону доминирования медленных ритмов.

Важно подчеркнуть, что разработанная в диссертации статистическая модель позволяет определять повышенный риск наличия УКР по клиничко-демографическим и ЭЭГ показателям как в группах пациентов с поражением коронарного русла, так и в индивидуальных наблюдениях.

В раннем послеоперационном периоде КШ (7-10 сутки) ПОКД выявлена в 72% наблюдений. Ее предикторы касались в первую очередь показателей ЭЭГ. Важной ЭЭГ «находкой» работы является факт диффузного усиления тета-активности у всех

пациентов в раннем послеоперационном периоде КШ, выраженность которой ассоциирована с наличием стенозов сонных артерий. В то же время наличие ПОКД сопряжено с большими показателями бета-активности при открытых глазах в передних регионах левого и правого полушарий. По мнению автора, этот феномен может отражать последствия острого воздействия интраоперационных факторов.

Доказано, что в отдаленном периоде КШ (1 год) только пациенты, не имевшие перед операцией когнитивного дефицита, демонстрируют улучшение когнитивного статуса. В то же время возраст пациента и снижение когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде являются предикторами дальнейшего нарастания КН. К числу ЭЭГ-коррелятов этого состояния относится повышение мощности тета-активности в левом полушарии мозга, особенно при закрытых глазах. Эти показатели УКР в значительной степени сходны с предоперационным.

В разделе 3.2 анализируются ЭЭГ маркеры ранних послеоперационных КН у пациентов, перенесших КШ в условиях искусственного кровообращения. Выявлено, что в наблюдениях с тяжелым коронарным атеросклерозом ( $\geq 23$  баллов по шкале SYNTAX) на протяжении 1 года после операции КШ в условиях ИК сохраняются признаки корковой дисфункции (увеличение мощности тета1-ритма), главным образом в затылочных корковых областях. Причем, значимость тяжести коронарного атеросклероза, оцененной по интегральному показателю шкалы SYNTAX на основе данных ангиографии, для развития умеренного когнитивного расстройства показана впервые. Установлено, что и через год после подобной операции ЭЭГ-паттерном, ассоциированным с большей вероятностью когнитивного снижения, было также увеличение тета1 активности в левом полушарии мозга.

Таким образом, нарушения тета-ритма являются наиболее устойчивыми и информативными ЭЭГ характеристиками когнитивного дефицита у пациентов с поражением коронарного русла, что описано в литературе впервые.

Глава 4 посвящена обсуждению полученных автором результатом в сопоставлении с данными литературы. Особый интерес в этой связи вызывает у меня вопрос о том, какие ЭЭГ какие показатели КН, из числа выявленных в работе, специфичны для исследуемой патологии, а какие – неспецифичны, т.е. выявляются при КН разной нозологии. Сравнительный анализ собственных данных с литературными (Н.В.Пономаревой, В.В.Гнездицкого и др.), хотя и освещается в обсуждении, но может являться предметом дальнейшего специального углубленного и перспективного исследования.

Выводы работы (N=8), а также основные положения (N=5) полностью соответствуют цели и задачам исследования и подтверждены фактическим материалом.

Весьма ценно наличие в диссертации практических рекомендаций, вытекающих из результатов проведенного исследования и направленных 1) на определение тактики оптимальной предоперационной подготовки пациентов, а также 2) на поиск стратегий интраоперационной защиты мозга и послеоперационной реабилитации. Они касаются целесообразности до- и послеоперационного



мониторирования ЭЭГ с оценкой выявленных в работе информативных количественных маркеров когнитивной дисфункции, имеющих диагностическое и прогностическое значение.

Таким образом, диссертация Тарасовой Ирины Валерьевны является законченным научным исследованием, результаты которого расширяют диагностические возможности ЭЭГ для выявления когнитивных нарушений у пациентов с поражением коронарного русла до и после КШ. Представленное в работе обоснование подготовки пациентов к подобной операции, а также стратегии интраоперационной защиты мозга и послеоперационной реабилитации имеет важное медико-социальное значение, поскольку, согласно современным исследованиям, влиять на развитие когнитивного дефицита возможно только на ранних этапах (до появления признаков деменции).

При прочтении диссертационной работы принципиальных замечаний методологического или концептуального характера у меня не возникло. Однако появился ряд уточняющих вопросов. Некоторые из них были сняты при обсуждении с автором. Ответы на оставшиеся были бы желательны:

- 1) Проводилось ли у пациентов ультразвуковое исследование магистральных сосудов до и после операции? Его результаты могли бы быть полезными для объяснения особенностей и топографии нарушений ЭЭГ, а также структуры когнитивного дефекта.
- 2) Неясно, чем отличались показатели ЭЭГ пациентов без когнитивных нарушений от характеристик соответствующих возрастных групп. Т.е. каковы, на взгляд автора, ЭЭГ изменения, связанные с ИБС и, как следствие, вероятным дефицитом кровоснабжения мозга?
- 3) Если все же отмечены изменения ЭЭГ, трактуемые Вами в связи с недостаточностью мозгового кровоснабжения (т.е. общие для всех пациентов с ИБС), то были ли они сходными с изменениями ЭЭГ при сосудистой патологии головного мозга? Верифицированной гипоксии мозговой ткани?
- 4) Что делать с выявленными Вами фактами? Предлагать ли специальную направленную терапию после операции? (Ноотропы? Или специально готовить к операции «группу риска» по нарастанию когнитивных нарушений после операции?)

Приведенные замечания не умаляют значимости диссертационной работы Тарасовой Ирины Валерьевны и носят дискуссионный характер. Технические замечания к оформлению диссертации отсутствуют.

Содержание диссертации соответствует указанной специальности.

Автореферат включает все необходимые пункты и соответствует тексту диссертации. По теме диссертации автором опубликовано достаточное число работ (28 статей и 52 тезиса), в том числе в изданиях, рецензируемых ВАК России, отражающих ее основные положения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Тарасовой Ирины Валерьевны «Электроэнцефалографические корреляты когнитивных нарушений и их модификация у пациентов при коронарном шунтировании» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований получены новые научные результаты и разработаны теоретические положения, касающиеся закономерностей частотно-пространственной организации электрической активности коры головного мозга, ассоциированных с когнитивными нарушениями у пациентов с поражением коронарного русла и их модификации под влиянием коронарного шунтирования, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение. Работа соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к докторским диссертациям, а соискатель заслуживает ученой степени доктора медицинских наук по специальности 19.00.02 – психофизиология.

Доктор биологических наук,  
главный научный сотрудник  
ФГБУН «Институт высшей нервной  
деятельности и нейрофизиологии РАН»,  
рук. Группы общей и клинической  
нейрофизиологии  
Москва, 117485, ул. Бутлерова, д. 5А,  
Тел.8(495)9728559, [ESharova@nsi.ru](mailto:ESharova@nsi.ru)

Елена Васильевна Шарова



Подпись доктора биологических наук,  
главного научного сотрудника  
ФГБУН «Институт высшей нервной  
деятельности и нейрофизиологии РАН»,  
рук. Группы общей и клинической  
нейрофизиологии Е.В. Шаровой удостоверяю:

Подпись т. Шаровой Е.В.

УДОСТОВЕРЯЮ

Зав. канц. ИВИНД и НЦ

09.08.2017г. (Торубицкая Т.С.)