

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Котова Сергея Викторовича на диссертационную работу Костылева Александра Анатольевича «Нарушения когнитивных функций у взрослых с эпилепсией (клинико-нейрофизиологическое исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11- «нервные болезни».

### **Актуальность темы выполненной работы**

Нарушения когнитивных функций являются одной из актуальных проблем современной неврологии. Нарушения памяти, замедление мышления и дефицит внимания описаны у большинства больных эпилепсией. В некоторых случаях когнитивные нарушения приводят к значительному снижению качества жизни и достаточно негативно отражаются на пациентах. Признается мультифакторная природа возникновения когнитивных нарушений при эпилепсии, определенный вклад приносят само заболевание, наличие неконтролируемых эпилептических приступов или применение противоэпилептической терапии. В то же время, проблема раннего распознавания когнитивных нарушений у больных с эпилепсией окончательно не решена. Скрининговые диагностические тесты не позволяют в полной мере раскрыть профиль когнитивных нарушений, применение полноценного нейропсихологического тестирования лимитировано в условиях неврологического приема. Актуальным является изучение дополнительных нейрофизиологических методов диагностики и их роль в распознавании когнитивных нарушений у пациентов с эпилепсией. Недостаточно проанализированы нейрофизиологические нарушения у пациентов с различными формами эпилепсии и взаимосвязь клинических, нейрофизиологических и нейропсихологических нарушений.

Работа Костылева Александра Анатольевича посвящена изучению клинического состояния, нейропсихологического статуса и нейрофизиологических показателей познавательной деятельности у пациентов с парциальными формами эпилепсии и миоклонической эпилепсией Янца. Учитывая поставленную цель и значимость научных и практических задач, решаемых в диссертации, данное научное исследование является актуальным.



Цель исследования состояла в оценке нарушений когнитивных функций у взрослых пациентов с парциальной эпилепсией и генерализованной миоклонической эпилепсией, а также оптимизации диагностики когнитивных нарушений.

### **Достоверность и новизна результатов работы**

Автором проведена оценка нарушений памяти, функций внимания, депрессии и скорости реакции у пациентов с парциальной эпилепсией и генерализованной миоклонической эпилепсией. Изучены нейропсихологические и нейрофизиологические характеристики в группах с различной степенью клинических нарушений и разной противоэпилептической терапией. В результате проведенного исследования получены новые сведения. Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, четкой формулировкой цели и задач, применением современных методов нейрофизиологической и нейропсихологической диагностики. Используемые автором методы исследования и статистического анализа полученных данных свидетельствуют о высоком уровне проведенной работы, достоверности результатов и выводов, полученных в диссертации.

### **Ценность для науки и практики**

На основании нейропсихологического тестирования выявлены основные особенности профиля когнитивных нарушений при височной и лобной парциальных эпилепсиях, а также при миоклонической эпилепсии Янца. Уточнена роль продолжительности заболевания, возраста возникновения заболевания, влияния приступной активности и интериктальной активности, выявляемой в электроэнцефалографии. Определена чувствительность и специфичность метода когнитивного вызванного потенциала для диагностики когнитивных нарушений в изученных группах, выявлены особенности функциональной взаимосвязанности лобно-теменных пар в электроэнцефалографии. Проведен анализ нейропсихологических и нейрофизиологических нарушений в случае длительного применения монотерапии противоэпилептическими препаратами, уточнены особенности когнитивного профиля пациентов с применением различной терапии. Результаты, полученные в работе, важны для решения актуальной задачи раннего распознавания нарушений когнитивных функций у больных с эпилепсией, что имеет важное научно-практическое значение для неврологии.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом**



Диссертация изложена на 158 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, включающего в себя характеристику пациентов, главы собственных результатов, обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, приложения с клиническими примерами. Работа иллюстрирована 26 рисунками и 23 таблицами. Библиографический указатель содержит 263 ссылки, из них 70 отечественных, 183 зарубежных и 10 ссылок, опубликованных автором.

В главе «Введение» нашло отражение общее состояние проблемы, которой посвящена диссертация, цель и задачи исследования сформулированы четко, представлена научная новизна и практическая значимость, что обосновывает необходимость проведения данного исследования.

Глава «Обзор литературы» структурирована, написана хорошим литературным языком. Описаны основные этапы изучения проблемы, дано современное состояние патогенеза когнитивных нарушений при эпилепсии и факторов риска, исследованы работы, посвященные вызванному когнитивному потенциалу P300 и электроэнцефалографии,

Содержание главы «Обзор литературы» свидетельствует, что автор детально проработал публикации, посвященные рассматриваемой проблеме, обосновано сформулировал цель и задачи проведенного исследования.

Вторая глава посвящена описанию клинических данных и методов исследования, в достаточной степени структурирован дизайн исследования и критерии включения и исключения. Работа обладает достаточным для обработки количеством клинических случаев, изучено 94 пациента с эпилепсией, среди которых 71 пациент с подтвержденным диагнозом парциальной эпилепсии и 23 пациента с подтвержденным диагнозом ювенильной миоклонической эпилепсии. Пациентам проведено физикальное и неврологическое обследование, собран анамнез заболевания, даны характеристики социального статуса и образования. Первичное состояние когнитивных функций оценивалось с помощью шкалы MoCA, оценка слухоречевой памяти проводилась с помощью теста запоминания 10 слов с последующим отсроченным воспроизведением, исследовалось воспроизведение числовых рядов в прямом и обратном порядке и таблицы Шульте. Депрессия у пациентов была оценена по шкале Бека. В диссертационной работе нашло отражение применение дополнительных



компьютерных тестов, изучалась кратковременная зрительная память, такие функции внимания как концентрация и устойчивость, время простой зрительно-моторной реакции, словесно-цветовой тест Струпа. Визуальный анализ электроэнцефалографии включал наличие или отсутствие интериктальных изменений и их реактивность в отношении проведенных функциональных проб, дана оценка графоэлементов эпилептиформной активности. Вызванный когнитивный потенциал проанализирован по показателям амплитуды и латентности пика P300, коэффициент когерентности межэлектродных пар представлен анализом лобно-височных, лобно-теменных взаимоотношений. Статистические методы исследования адекватны полученному фактическому материалу и изучены с помощью современных статистических программ Statistica 6,0, MedCalc 14.0, SPSS 13.0.

В третьей главе в виде таблиц и рисунков в полном объеме представлены результаты исследования. Приведены результаты тестирования по шкале MoCA, проанализованы особенности субшкал теста в зависимости от применяемой противоэпилептической терапии. Дана подробная характеристика и структура нарушений слухоречевой памяти, функций внимания по таблицам Шульте, а также функций концентрации и устойчивости внимания по результатам компьютерного тестирования. Проанализированы особенности проведенного Струп-теста у пациентов с изученными формами эпилепсии и в группах различной противоэпилептической терапии. Выявлена зависимость кратковременной памяти и времени простой зрительно-моторной реакции. Определены особенности вызванного когнитивного потенциала P300 и когерентной электроэнцефалографии у пациентов с эпилепсией.

Автором проведен статистический факторный анализ, который показал значение таких анамнестических данных как возраст начала заболевания и продолжительность заболевания в развитии когнитивных нарушений у пациентов с парциальной эпилепсией, в то время как при ювенильной миоклонической эпилепсии таких взаимосвязей не наблюдалось.

Анализ пика P300 вызванного когнитивного потенциала показывает высокую сопряженность с такими когнитивными функциями как кратковременная память, время простой зрительно-моторной реакции, внимание. При сопоставлении диагностической значимости методов анализа вызванного когнитивного потенциала и когерентной электроэнцефалографии наиболее предпочтительным для определения



когнитивных нарушений является использование вызванного когнитивного потенциала.

Глава приложения содержит два наиболее характерных клинических примера пациентов с парциальной височной эпилепсией и ювенильной миоклонической эпилепсией.

В главе «Заключение» представлено обсуждение полученных данных и сопоставление с данными отечественной и мировой литературы.

Работа заканчивается выводами и практическими рекомендациями, в которых отражена основная суть диссертации. Выводы соответствуют поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, обоснованы и логично вытекают из результатов собственных исследований автора и полностью отражают суть поставленных задач. Замечаний по оформлению диссертации нет.

Все вышеуказанное позволяет сделать вывод о высоком методическом уровне и завершенности диссертационной работы в целом.

#### **Сведения о полноте опубликованных научных результатов**

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 - в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации Костылева А.А. соответствует основным положениям диссертации, в нем отражены актуальность темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

#### **Замечания**

Принципиальных замечаний к выполненной работе нет. В процессе рецензирования возникли вопросы к автору, которые можно обсудить в ходе дискуссии: 1) Автор отмечает меньшую выраженность когнитивных нарушений при юношеской миоклонической эпилепсии, но насколько выражены когнитивные расстройства у пациентов с персистированием миоклонических и генерализованных приступов? 2) Что больше оказывало воздействие на когнитивные функции – длительность заболевания, общее число приступов или терапия карбамазепином и топираматом? Высказанные вопросы не являются замечаниями и не снижают ценность проведенной автором работы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Костылева Александра Анатольевича «Нарушения когнитивных функций у взрослых с эпилепсией (клинико-нейрофизиологическое исследование)», является научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи - исследование структуры и распространенности, сопоставление нарушений когнитивных функций при различных формах эпилепсии, а также исследование нейрофизиологических методов для раннего распознавания когнитивных нарушений больных эпилепсией, что имеет важное значение для неврологии.

Работа Костылева А.А. по своей научной новизне, практической значимости, актуальности полученных результатов полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Костылев Александр Анатольевич, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – «нервные болезни».

Котов Сергей Викторович  
д.м.н., профессор,  
руководитель неврологического отделения,  
заведующий кафедрой неврологии ФУВ  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского  
129110 г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корп. 10  
Тел.: +7(495)681-93-90  
E-mail: moniki@monikiwed.ru

Даю согласие на сбор, обработку и хранение  
персональных данных

Подпись д.м.н., проф. Котова С.В. заверяю:  
Куликов Дмитрий Александрович,  
к.м.н., Ученый секретарь,  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

« 11 » \_\_\_\_\_ )

