

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора мед. наук, профессора кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики УГМУ Шершевера Александра Сергеевича  
о научно-практической ценности кандидатской диссертации Асатряна Эдуарда Артушевича «Значение морфологических изменений головного мозга в диагностике и хирургическом лечении симптоматической эпилепсии у детей» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18 - нейрохирургия

### Актуальность темы исследования.

Тема диссертационной работы посвящена актуальной проблеме. Асатряном Э. А., выполнено специальное комплексное исследование "Значение морфологических изменений мозга в диагностике и хирургическом лечении симптоматической эпилепсии у детей", что является актуальной в теоретическом и практическом отношении. Одной из важных проблем современной детской нейрохирургии это необходимость всестороннего изучения особенностей морфологических поражений головного мозга у детей с медикаментозно-резистентной эпилепсией. Современная нейровизуализация, гистологические и гистохимические исследования выявляют структурные и морфологические изменения мозга как в зоне предполагаемого эпилептического очага, так и в отдаленности от нее, значение которых в патогенезе заболевания, в диагностике и лечении, несмотря на многолетние исследования в ведущих клиниках мира, по-прежнему оспаривается.

Удаление морфологических изменений головного мозга, в том числе локальных, не совпадающих с локализацией эпилептического очага, достоверно не влияет на динамику проявлений эпилепсии (Englot D.J., 2014; Хачатрян В.А., 2008; Берснев В.П. с соавт., 2004; Engel J.Jr., 1996; Niedermeyer E., 1974; и др.).

Недостаточно изучены закономерности формирования эпилептического очага в зависимости от особенностей морфологических изменений мозга, клинко-ЭЭГ проявления эпилепсии в зависимости от особенностей структурных изменений головного мозга. Исследованию этих вопросов и посвящена диссертационная работа Асатряна Э.А., тема которой является актуальной.

### Научная новизна исследования и полученных данных.

Работа основана на анализе результатов комплексного обследования и хирургического лечения 239 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, которые проходили обследование и лечение на отделении нейрохирургии детского возраста РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в период с 2004 по 2014 гг. Средний возраст пациентов составлял 9.7 лет  $\pm$  5.3 лет (от 8 месяцев до 18 лет, median=10 лет, mode=16 лет). Сам факт изучения катамнеза оперированных больных в различных нейрохирургических центрах обогащает наши знания, что способствует выработке единой концепции хирургического лечения эпилепсии.

Исследованы закономерности формирования эпилептического очага и особенности функционирования эпилептической системы у детей при структурных поражениях головного мозга различной гистоструктуры. Изучены особенности мальформаций кортикального развития в диагностике и хирургическом лечении эпилепсии у детей. Определена относительная информативность и эффективность применения различных лечебно-диагностических подходов в лечении симптоматической эпилепсии у детей. Разработан способ хирургического лечения генерализованной эпилепсии путем каллозотомии, основанный на уточнении места и протяженности комиссуротомии (патент № 2522933, 2014г.).

#### Степень достоверности результатов проведенных исследований.

При обработке материала создана база данных в МО Excel 2007 для Windows. Статистический анализ проводился с использованием программной системы IBM SPSS 22 для Windows.

Для всех переменных исследования произведен описательный анализ, результаты которого представлены абсолютными и относительными частотами для категориальных переменных (n, %) и параметрами центральной склонности (среднее – M, медиана – Me, мода – Mo) и дисперсии (минимальное и максимальное значения, стандартное отклонение – SD) для непрерывных переменных. Для сравнения пропорций категориальных переменных применен  $\chi^2$  тест Пирсона (применена поправка Йетса при необходимости) или точный тест Фишера (когда в таблицах типа 2x2 ожидаемое количество даже в одной из групп было менее 5). Производили ранговый корреляционный анализ Спирмена (r) для выявления зависимости частоты и полиморфизма эпилептических приступов от длительности анамнеза заболевания до начала хирургического лечения.

#### Практическая значимость.

Усовершенствована существующая система диагностики симптоматической эпилепсии у детей с морфологическими изменениями головного мозга. Разработаны алгоритмы применения методов нейровизуализации в дооперационной диагностике медикаментозно-резистентной эпилепсии. Установлена приоритетность методов нейровизуализации (СКТ, МРТ, МР-трактография, МР-спектроскопия, СК-ангиография, МР-ангиография) в определении локализации и распространенности структурных изменений головного мозга. Показано информативность методов функциональной нейровизуализации (ПЭТ, ОфЭКТ, фМРТ, СК-перфузия, ТКДГ) в определении участия структурных изменений в иерархии структурно-функциональной организации эпилептической системы. Предложены модификации существующих операций в лечении симптоматической эпилепсии у детей. Улучшены результаты хирургического лечения симптоматической прогрессирующей эпилепсии у детей, на основе оценки особенностей структурного поражения головного мозга.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации.

Автором в соответствии с целью и задачами диссертационной работы были ретроспективно изучены и проанализированы истории болезни 239 больных, проходившими лечение в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в период с 2004 по 2014 год. Собран клинический материал по разработанному плану. Автор в течении обучения в аспирантуре вел 85 больных с симптоматической эпилепсией, лично обследовал больных и участвовал в 73 операциях. Изучено состояние диагностики структурных поражений мозга, проанализирован анамнез, особенности структуры припадков, электроэнцефалографические проявления, проведено сопоставление данных клинического заключения и оперативного вмешательства. Автор разработал методику забора материала для гистологического изучения кортикальных дисплазий головного мозга. Непосредственно участвовал на всех этапах патоморфологического исследования удаленных участков с кортикальной дисплазией мозга. Проведена статистическая обработка данных. Результаты тщательно проанализированы, творчески обобщены, критически обсуждены и сопоставлены с данными литературы, сформулированы важные для нейрохирургии положения, выводы и практические рекомендации. Личное участие автора подтверждено актом проверки первичного материала и актами внедрения.

Во второй главе очень хорошо проведено комплексное клиничко-неврологическое обследование, которое сводилось к общеклиническим и нейропсихологическим исследованиям для определения характера и выраженности проявлений эпилепсии у детей. Особое внимание обращали на характеристику пароксизмального синдрома. Описана структура, частота, периодичность эпилептических приступов. Выделялись ауры, что значительно украшает работу. Проведен анализ степени семейной и трудовой (социальной) адаптации в разных возрастных группах. Выделено 3 уровня адаптации для детей дошкольного возраста.

Хорошо проанализирована скальповая ЭЭГ, которая проводилась всем больным. Всего проанализировано 658 исследований у 239 пациентов. Проводится анализ имеющихся у пациентов ЭЭГ исследований при их достаточной информативности. Что способствовало уточнению диагноза. Сопоставляли клинические проявления эпилепсии (эпилептического приступа, психопатологической симптоматики) и особенности ЭЭГ-проявлений (локализация и структура эпиактивности). Окончательная оценка результатов интраоперационной ЭКоГ проводилась совместно с электрофизиологом и анестезиологом. При планировании анестезиологического пособия операции совместно с анестезиологом и электрофизиологом была выбрана схема анестезии, учитывая влияние наркотических препаратов на биоэлектрическую активность головного мозга. Основным анестетиком был закись азота и севоран (ингаляционная анестезия).

Очень наглядно представлены все виды современной нейровизуализации, которые используются для диагностики различных форм эпилепсии.

В конце второй главы сделан вывод, что до настоящего времени нет установленных методов достоверного определения эпилептогенной ткани, и эпилептический очаг является теоретической концепцией как структурно-функциональная зона, которая необходима и достаточна для генерации спонтанных приступов. С точки зрения хирургии, эпилептический очаг является тем минимально достаточным объемом мозгового вещества, удаление или изоляция (деаферентация, дисконнекция) которого приведет к прекращению приступов. Протокол диагностического прехирургического обследования отличался в зависимости от типа эпилептических приступов, особенностей структурного поражения мозга и предполагаемого хирургического вмешательства. Поэтому становится понятной задача работы.

В третьей главе четко написано резюме в котором сформулировано, что для данной популяции больных свойственны частые эпилептические приступы, полиморфность пароксизмального синдрома, большая длительность заболевания и отсутствие эффекта от медикаментозного лечения. При этом, отчетливо прослеживается взаимосвязь между длительностью эпилепсии, тяжестью клинических и электроэнцефалографических проявлений и распространенностью поражения мозга, что говорит о прогрессивности течения заболевания в данной популяции детей с симптоматической МРЭ.

Предоперационная диагностика структурного поражения мозга сводилась к использованию методов нейровизуализации. По информативности решения диагностических задач нейровизуализационные методы можно выделить в три группы: скрининговые методы, методы информативные в определении локализации эпилептического очага и методы, уточняющие гистобиологическую природу структурного поражения головного мозга.

Структурные изменения по данным нейровизуализации установлено у большинства больных (93.3%). Эти изменения, в зависимости от причастности к патогенезу эпилепсии, были разделены на 3 группы. Структурные изменения первой группы являлись непосредственной причиной проявления пароксизмального синдрома, изменения второй группы способствовали развитию и прогрессированию заболевания. Структурные поражения третьей группы непосредственно не были связаны с формированием эпилептического очага.

Гистологическое исследование часто выявляло пороки развития коры мозга, нейроглиальные опухоли и сосудистые мальформации.

У 46 пациентов (19.2%) для уточнения локализации ведущего эпилептического очага применялся инвазивный ЭЭГ-мониторинг, который оказался эффективным в 69.5% случаях (у 32 больных). Диагностическая значимость исследования увеличивается, если типичные для пациента пароксизмы возникают при исследовании.

В четвертой главе представлены результаты хирургического лечения больных с различными формами эпилепсии. Всего выполнено 239 операций. В 210 случаях операции были направлены на удаление эпилептических очагов (резекционные операции, у 113 больных) или структурного поражения (лезионэктомия, у 97 больных). Паллиативные операции выполнены у 29 пациентов. Отдельно разобраны резекционные операции, темпоральные резекции, экстратемпоральные резекции, гемисферэктомии, лезионэктомия, паллиативные операции, каллозомия, стимуляция блуждающего нерва. Таким образом, в работе представлены, практически, все виды оперативных вмешательств, которые выполняются при этом заболевании.

В разделе 4.5 изучены отдаленные результаты хирургического лечения. Это и есть особенность данной работы. Результаты хорошо представлены в таблицах 12 – «Результаты хирургического лечения в зависимости от длительности заболевания». 13. – «Результаты хирургического лечения в зависимости от структуры эпилептических приступов». 14 – «Результаты хирургического лечения по типам операций». 15. – «Результаты хирургического лечения в зависимости от структурного поражения», и.т.д.

В резюме четко сформулировано, что для лечения симптоматической прогрессирующей эпилепсии применяли различные, наиболее распространенные методы. В основе отдельного рассмотрения результатов использования разных (конкретных) способов была изучена эффективность и травматичность методов. С этой точки зрения различные хирургические подходы различались.

В частности, темпоральная лобэктомия была наиболее часто применяемым (41.6%) резекционным способом хирургии эпилепсии. Экстратемпоральные резекции часто сочетались с инвазивной ЭКОГ (в 36.6% случаев), чаще при структурном поражении мозга, чаще были осложнения (у 40%). Результативность этих операций оказалась хуже темпоральных резекций на 11.2%. Гемисферэктомия или гемисферотомия выполнена у 15 пациентов. Эти операции оказались эффективными в 70% случаев.

Удаление структурного поражения мозга (лезионэктомия) произведена 97 больным. В основном удалялись опухоли и сосудистые мальформации. При этом по структуре приступов и по данным ЭЭГ и ЭКОГ очаг располагался в соседстве с патологической тканью. Чаще оперировались патологические ткани, расположенные в височной, несколько реже в теменной и лобной областях. Оптимальным оказалась лезионэктомия в сочетании с субпиальной резекцией эпилептического очага (Engel-I = 84.8%).

При аномалиях кортикального развития часто (в 77.2% случаев) эпилептический очаг локализовался в зоне мальформации (у 44 пациентов из 57) и осуществлялось удаление аномалии.

Таким образом, способы хирургического лечения МРЭ могут быть разделены на три большие группы: операции, направленные на резекцию эпилептического очага; операции, направленные на удаление патологической ткани (лезионэктомия); методы дезинтеграции эпилептической системы и подавляющие активность эпилептической системы. При этом, деление этих способов зачастую произвольна, потому что часто удаление структурного поражения сочетается с удалением эпилептического очага, а подавление

эпилептической системы (нейромодуляция) часто является завершающим этапом удаления эпилептического очага или разрушения эпилептической системы.

Отсюда становятся понятными рекомендации по практическому применению результатов исследования. Полученные в ходе исследования результаты могут быть внедрены в работу нейрохирургических учреждений, занимающихся хирургическим лечением симптоматической эпилепсии.

Целесообразно продолжить изучение роли морфологических изменений головного мозга в патогенезе симптоматической эпилепсии по данным экспериментальных исследований и установить возможные причины сохранения пароксизмального синдрома после хирургического лечения.

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 311 источников (из них 38 отечественных и 273 зарубежных), и приложения. Диссертация представлена на 183 страницах машинописного текста, содержит 17 таблиц, иллюстрирована 48 рисунками. Построение глав и последовательность изложения материала логичны. Обзор литературы написан информативно и соответствует общей идее диссертации. В работе хорошо переплетаются собственные данные с литературным материалом, что подтверждает его эрудицию в рассматриваемой отрасли. Необходимо отметить, что представленный в работе литературный обзор свидетельствует о большом объеме переработанного материала и выборе собственного нейрохирургического раздела в этом направлении.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Авторских публикаций достаточно. Выводы и основные практические рекомендации диссертации обоснованы, соответствуют поставленным цели и задачам исследования. Принципиальных замечаний по работе нет.

Однако в результате изучения работы возникли вопросы:

1. Как Вы считаете правомочно или нет объединять в работе симптоматическую эпилепсию при опухолях головного мозга и при других поражениях головного мозга с локализацией патологического процесса в функционально значимых зонах.
2. Какой метод нейровизуализации является наиболее информативным и требуется ли применение всех методов - перечисленных в работе.
3. Ваше отношение к отмене противосудорожной терапии при предоперационной подготовке пациента, и на какой, срок это возможно.
4. На основании Вашего личного опыта, какой период необходим для проведения противосудорожной терапии после операции и как часто этих пациентов необходимо осматривать оперирующему хирургу.
5. Ваше мнение, когда можно предложить оперативное лечение больным симптоматической эпилепсией (не опухоли), после установления диагноза. Сколько времени они должны.

наблюдаться эпилептологами, неврологами, психиатрами. Или они формируют заведомо фармакорезистентную форму.

Заданные вопросы не умоляют достоинство работы и являются дискуссией.

### Заключение

Диссертация Э.А. Асатряна «Значение морфологических изменений головного мозга в диагностике и хирургическом лечении симптоматической эпилепсии у детей» является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена задача улучшения ближайших и отдаленных результатов нейрохирургического лечения больных детского возраста с медикаментозно-резистентной эпилепсией на фоне структурного поражения головного мозга путем оптимизации методов диагностики, тактики и принципов хирургического лечения.

Работа соответствует требованиям паспорта специальности 14.01.18 – нейрохирургия и п. 9 Положения ВАК РФ (приказ №842 от 24.09.2013г.) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18 – нейрохирургия.

Официальный оппонент,

доктор мед. наук, руководитель

организационно методического отдела

нейроонкологического центра ГБУЗ СО СООД,

проф. кафедры нейрохирургии, нервных болезней и медицинской генетики

ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России,

г. Екатеринбург

« 10 » мая 2016

Подпись д.м.н., проф. А.С. Шершевера

Нач. УК ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России



Шершевер

В.Д. Петренко

620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Тел.: 8 (343) 214-86-71

Эл. почта: usma@usma.ru

Веб-сайт: www.usma.ru