ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора Гриб В.А.

на дисертаційну роботу Студеняка Тараса Олександровича

«Предиктори розвитку та динаміка епілептичних нападів у пацієнтів із супратенторіальними менінгіомами головного мозку»

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби та 22 – охорона здоров'я

Актуальність теми та зв'язок з науковими програмами

Дисертація Студеняка Тараса Олександровича присвячена актуальній проблемі неврології – прогнозуванню перебігу епілепсії та терапевтичній тактиці щодо застосуваня протиепілептичних препаратів у пацієнтів із супратенторіальними менінгіомами головного мозку шляхом пошуку нових предикторів виникнення нападів до видалення пухлини та персистенції нападів у післяопераційному періоді.

Актуальність всебічного вивчення однієї з форм симптоматичної епілепсії (за новою класифікацією ILAE (2017) – структурної епілепсії), зумовленою супратенторіальною менінгіомою, не викликає сумнівів, оскільки напади можуть сильніше впливати на якість життя пацієнтів, ніж факт наявності пухлини. Тим більше, що епілептичний напад в більшості випадків є першим симптомом менінгіоми. Хірургічне лікування пухлини позбавляє багатьох пацієнтів від нападів, але інколи епілептичні напади зберігаються після оперативного втручання; у деяких – з'являються після операції.

Виявлення чинників, які можуть впливати на виникнення та перебіг епілептичних нападів при супратенторіальних менінгіомах головного мозку, сприятиме покращенню надання допомоги цій когорті пацієнтів. Це створюватиме можливість ідентифікувати хворих, яким слід призначати протиепілептичні середники. Виникне можливість прогнозувати відновлення нападів після видалення менінгіоми.

І саме ці завдання лягли в основу дисертаційної роботи та окреслило мету дослідження пошукача.

Дисертаційна робота виконана в рамках планових комплексних наукових робіт ДВНЗ «Ужгородський національний університет»: «Діагностика, лікування та прогнозування розвитку симптоматичної епілепсії у пацієнтів з нейрохірургічними захворюваннями» (№ державної реєстрації 0110U002528), «Генетичні та клініко-електрофізіологічні критерії прогнозу ефективності фармакотерапії епілепсії» (№ державної реєстрації 0110U000398), «Наукове обґрунтування моніторингу чинників, які впливають на здоров'я населення Закарпатської області та формування сучасного менеджменту в системі охорони здоров'я» (№ державної реєстрації 0110U000398). Дисертант є виконавцем фрагментів науково-дослідної роботи.

Текст дисертації є рукописом, викладеним на 188 сторінках, з яких 139 сторінки основного тексту. Дисертація побудована за прийнятими вимогами (наказ МОН №40 від 12.01.2017), складається з анотацій двома мовами (українська та англійська), далі - вступу, літературного огляду, розділу матеріалів та методів дослідження, 4-х розділів з викладенням власних досліджень з підведенням певних підсумків, розділу аналізу та узагальнення резульаьів дослідження, а також висновків, практичних рекомендацій, додатків. Дисертація ілюстрована 60 таблицями і 22 рисунками.

У ВСТУПІ відповідно вимогам щодо оформлення дисертаційних робіт викладена інформація, яка цілком відповідає назві й сутності дисертації.

Мета дослідження: удосконалити прогнозування перебігу епілепсії та терапевтичну тактику прийому протиепілептичних препаратів у пацієнтів із супратенторіальними менінгіомами головного мозку шляхом пошуку нових предикторів виникнення нападів до видалення пухлини та збереження нападів у післяопераційному періоді.

Завдання дослідження відповідають цій меті. **Об'єктом** дисертації є епілептичні напади у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку. **Предмет дослідження:** перебіг епілептичних нападів у пацієнтів з

супратенторіальними менінгіомами головного мозку у до- та післяопераційному періоді.

Методи дослідження: клініко-анамнестичний: дослідження особливості дебюту хвороби, характеру епілептичних нападів, частоти нападів, ефективності лікування ПЕП; неврологічний - з оцінкою неврологічного статусу пацієнта; нейровізуалізаційний: МРТ, КТ (для вивчення характеру, локалізації та розмірів вогнищевого ураження головного мозку); електрофізіологічний: ЕЕГ для визначення локальних та дифузних змін біоелектричної активності головного мозку; патоморфологічний: визначення гістологічних типів і підтипів менінгіом, а також статистичний метод з використанням методик параметричного та непараметричного аналізу, кореляційного та регресійного аналізу.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що автором на підставі використання клініко-анамнестичного, нейровізуалізаційного, електрофізіологічного, патоморфологічного методів вперше проведено патоморфологічний проведено аналіз перебігу епілептичних нападів та визначено частоту їх розвитку до та після хірургічного лікування супратенторіальних менінгіом головного мозку.

Вперше визначено вплив різних чинників (стать, вік, локалізація пухлини, гістологічний тип, перитуморальний набряк та ін.) на ймовірність виникнення та утримання епілептичних нападів після хірургічного лікування.

Далі автор деталізує дану тезу:

Уточнено вплив віку пацієнтів та локалізації пухлини на розвиток та збереження епілептичних нападів після хірургічного лікування менінгіом.

Вперше виявлено зв'язок між псаммоматозним гістологічним підтипом менінгіоми та ймовірністю розвитку епілептичних нападів у даного контингенту пацієнтів.

Доповнено уявлення про вплив розмірів пухлини на ймовірність розвитку та утримання епілептичних нападів після видалення супратенторіальних менінгіом.

Вперше оцінено вплив епілептичних нападів на стан неврологічного статусу та ускладнення в ранній та віддалений післяопераційний період.

Вперше з'ясовано, що присутність епілептичних нападів впродовж року чи більше 10 нападів в анамнезі є маркером високої ймовірності збереження епілептичних нападів після хірургічного лікування.

Вперше розроблено шкалу прогнозування збереження епілептичних нападів (ШПЗЕН) після хірургічного лікування у пацієнтів із супратенторіальними менінгіомами головного мозку, яка містить характеристику предикторів утримання епілептичних нападів після видалення менінгіоми.

Вперше розроблено алгоритм терапевтичної тактики щодо прийому протиепілептичних препаратів після видалення менінгіоми.

Робота має безсумнівне **практичне значення,** яке полягає в прогнозуванні розвитку та збереження епілепсії у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку. За допомогою розробленої дисертантом ШПЗЕН практичний лікар може виявляти пацієнтів, які потребують регулярного спостереження після видалення менінгіоми з високим ризиком виникнення або персистенції епілептичних нападів, а також користуватися розробленим алгоритмом призначення протиепілептичних препаратів при відсутності нападів після хірургічного видалення менінгіоми

Результати дослідження впроваджені в лікувальний та діагностичний процес нейрохірургічного відділення ДУ ІНПН НАМНУ (м. Харків); нейрохірургічного відділення №1 Обласного клінічного центру нейрохірургії та неврології (м. Ужгород); в роботу нейрохірургічного відділення №2 Обласного клінічного центру нейрохірургії та неврології (м. Ужгород); в роботу неврологічного відділення №1Рахівської районної лікарні; в роботу медичного центру «Нейрон» (м. Харків); в роботу денного стаціонару ЦПМСД №2 м. Маріуполь.

Результати досліджень впроваджено в навчальний процес на медичному факультеті при викладанні предмета нервові хвороби на кафедрі неврології,

нейрохірургії та психіатрії та в процесі навчання студентів кафедри нейрореабілітації із курсами медичної психології, пульмонології та фтизіатрії, факультету післядипломної освіти та до університетської підготовки Ужгородського національного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею дисертанта. Автором визначена мета і завдання дослідження, проведено аналіз наукової літератури, заплановано і виконано необхідний обсяг досліджень за темою дисертації. Дисертантом самостійно написані всі розділи дисертації; формулювання наукових положень дисертації, висновків та практичних рекомендацій проводилось спільно з науковим керівником професором Смоланкою В.І.; розроблено алгоритм прогнозування перебігу епілептичних нападів при внутрішньочерепних менінгіомах, самостійно впроваджено його в практику.

Результати наукових досліджень автора відображені у 14 наукових працях, з яких 9 статей у фахових журналах, що затверджені МОН України (з них дві – одноосібні), з них у міжнародних фахових журналах та виданнях, включених в наукометричні бази даних, – 1 стаття; 3 тези доповідей - у матеріалах наукових конференцій; 2 методичних посібника.

Зауваження щодо змісту дисертації.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, викладений на 21 сторінці, містить аналіз сучасної проблематики перебігу епілептичних нападів у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку за наступними основними напрямками: 1) сучасні погляди на епілепсію; 2) класифіація епілепсії; 3) епілепсія та пухлини головного мозку; 4) принципи лікування та клінічний перебіг епілептичних нападів при супратенторіальних менінігіомах. Огляд написано ґрунтовно, цікаво, із залученням великої кількості сучасних наукових джерел. Їх аналіз використано для обґрунтування обраного напрямку та методів дослідження.

В «РОЗДІЛІ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ» подано дизайн дослідження. Слід зазначити, що включені всі оперовані пацієнти (242

випадки) з приводу менінгіоми головного мозку, які поступили в Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології м. Ужгорода в 2006 - 2017 рр. за умови інформованої згоди з дотриманням принципів біоетики та деонтології. Коректно подані критерії включення та виключення. Перші клінічні симптоми супратенторіальної менінгіоми представлені графічно. Найчастіше це загальномозкова симптоматика (39,3%) та епілептичні напади (37,2%).

На першому етапі дослідження визначалися предиктори розвитку епілептичних нападів при супратенторіальних менінгіомах до оперативного втручання. З цією метою проводилося порівняння групи пацієнтів з епілептичними нападами (група 1) та групи пацієнтів без епілептичних нападів (група 2) за статтю, за віком, за локалізацією, за гістологічними типом пухлини, за типами епілептичних нападів та залежно від даних ЕЕГ.

На другому етапі дослідження вивчався перебіг епілептичних нападів після хірургічного видалення менінгіоми та предиктори утримання та виникнення епілептичних нападів після оперативного лікування у 176 із 242 пацієнтів, яку автор назвав групою катамнезу. Віддалені результати оцінювалися через один рік після операції, а у подальшому оцінювалися щорічно. Вражає максимальна тривалість спостереження, що становила 123 місяці (10 років), середня тривалість при цьому була 49 місяців. Дисертантом було здійснено розподіл пацієнти на 4 групи: група А (55 осіб) - у яких епілептичні напади припинилися після хірургічного лікування; група Б (18 пацієнтів) - у яких напади не припинилися після операції; група В (94 осіб) - які не мали нападів ні до, ні після операції; група Г - це 9 пацієнтів з вперше виниклими нападами після оперативного втручання.

На третьому етапі дослідження визначався вплив епілептичних нападів до втручання на результати хірургічного лікування хворих з порівнянням між групами пацієнтів з епілептичними нападами до операції (n=100) та групою хворих без нападів до операції (n=142) на предмет виникнення або наростання неврологічного дефіциту після оперативного втручання та розвиток

ускладнень. Віддалені результати хірургічного лікування оцінювалися не раніше 12 місяців після операції.

На четвертому етапі дослідження здійснювалося прогнозування ймовірності збереження/утримання епілептичних нападів після видалення супратенторіальної менінгіоми, на основі чого розроблено алгоритм терапевтичної тактики щодо прийому протиепілептичних препаратів у пацієнтів з припиненням нападів після оперативного лікування менінгіом.

Використані наступні методи дослідження: клініко-анамнестичний, неврологічний, нейровізуалізаційний, електрофізіологічний.

Статистичну обробку даних виконано за допомогою електронних таблиць Exel Windows-2010, які входить у пакет програм Microsft Office 2010, та пакету програм «STATISTICA». Що є досить цінним в даній науковій роботі – це екстраполяція отриманих даних роботи на загальну популяцію: так, автор регулярно визначав процентну частку даних із врахування стандартної похибки, наприклад, щодо прогнозування епілептичних нападів після оперативного лікування супратенторіальних менінгіом тощо.

В «РОЗДІЛІ 3. ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ ЕПІЛЕПТИЧНИХ НАПАДІВ У ПАЦІЄНТІВ З СУПРАТЕНТОРІАЛЬНИМИ МЕНІНГІОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ» представлено порівняння 2-х груп пацієнтів з менінгіомами з та без епілептичних нападів. На перший погляд видається повторення характеристики пацієнтів з менінгіомою, як представлено в 2 розділі, щодо статі, віку, локалізації менінгіоми, її розмірів, варіативності клінічних симптомів, гістологічного типу пухлини. Але власне автор розглядає частоту розвитку епілептичних нападів при супратенторіальній менінгіомі, що спостерігалася у 41,3% випадків, залежно від перерахованих параметрів, а не тільки в контексті порівняння 2-х груп пацієнтів, які сформував залежно від наявності епінападів. Цікаве спостереження, яке підтверджує дані літератури, що серед пацієнтів без нападів частіше трапляються менінгіоми великих розмірів, які призводять до функціонального дефіциту, а не симптомів подразнення; частота епілептичних нападів зростає при локалізації менінігіоми

в одній частці мозку. Доведено, що набряк навколо менінгіоми збільшує ймовірність виникнення епілептичних нападів (OR [95% CI] = 2,96 [1,33;6,75], p=0,0048); він є одним із найвагоміших факторів, які асоціюються із ймовірністю розвитку епілептичних нападів.

Використовуючи коректні статистичні методики, вдалося порівняти та співставити великий масив даних, що дало можливість стверджувати про фактори, які з високою частотою сприяють виникненню нападів, а також відмітити ті фактори, які впливають на їх відсутність: ріст пухлини з горбка сідла та її потилична локалізація, а також вік у межах 20-30 років.

В «РОЗДІЛІ 4. ДИНАМІКА ЕПІЛЕПТИЧНИХ НАПАДІВ У ПАЦІЄНТІВ З СУПРАТЕНТОРІАЛЬНИМИ МЕНІНГІОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ» автор аналізує динаміку епілептичних нападів у пацієнтів, які були рандомізовані на 4 групи (А, Б, В, Г), як зазначено в 2-му розділі. Проведено вивчення предикторів збереження епілептичних нападів після оперативного втручання, а також факторів, які могли асоціюватися з розвитком нових епілептичних нападів у пацієнтів у післяопераційному періоді. Причому досліджено вплив гендерного чинника на збереження нападів: чоловіки мають більшу за жінок ймовірність збереження нападів після видалення менінгіоми, що оцінено за результатом нескоректованого відношення шансів (OR [95% CI] = 3,42 [1,47;8,47], p=0,0054), а локалізація менінгіоми в тім'яній ділянці збільшується ймовірність персистенції епілепсії. Виявлено, що малий розмір пухлини достовірно асоціюється з кращим прогнозом щодо регресу нападів після операції на відміну від того, що саме невеликі пухлини є предикторами їх виникнення ще в доопераційний період. Проаналізувавши вплив навколотуморозного набряку до операції на персистенцію нападів, автор підтвердив цей вплив і пояснив це значними вторинними змінами, зумовленими набряком, які стають незворотними і сприяють збереженню нападів після оперативного лікування. На наш погляд, суттєвим і важливим фактором утримання нападів після операції, виявленим дисертантом, є наявність епіактивності на

електроенцефалограмі. Досить цікаво автор проводить оцінку впливу тривалості наявних нападів а також їх кількості до операції на персистенцію епілепсії після видалення пухлини: співвідношення шансів підтвердила вплив більше 10 нападів до хірургічного видалення супратенторіальної менінгіоми на імовірність збереження нападів після втручання (OR=7,85 [1,96;34,6], p=0,0011). Це дозволяє автору рекомендувати якнайшвидшого раннього оперативного втручання таким пацієнтам.

Відмічена поява епінападів, які виникли вперше після операції, у 9 з 103 хворих, тобто приблизно в кожного десятого досліджуваного пацієнта; наведено детальну характеристику кожного з них, але не вдалося виявити чітких факторів, які б могли на це впливати.

«РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ ЕПІЛЕПТИЧНИХ НАПАДІВ НА РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ СУПРАТЕНТОРІАЛЬНИХ МЕНІНГІОМ» представлений 2 підрозділами: 1-й – вплив епінападів на результати раннього хірургічного лікування, 2-й підрозділ – відділеного терміну хірургічного лікування. Всім 242 хворим було проведене тотальне видалення менінгіоми Simpson I-III.

Проводився порівняльний аналіз клінічних симптомів до і після операції серед хворих з епілептичними нападами і без них: суттєвої відмінності знайдено не було.

У відділений період, що складав від 12 до 111 місяців, у більшості пацієнтів неврологічний дефіцит поступово регресував, хоча найгірше відновлення спостерігалося щодо зорових порушень. Хоча не виявлено жодної кореляції між епілептичними нападами в доопераційний період та ступенем регресу неврологічного дефіциту.

Цікавим і професійним виявляється пояснення автора кожного отриманого результату.

«РОЗДІЛІ 6. ПРОГНОЗУВАННЯ ЗБЕРЕЖЕННЯ ЕПІЛЕПТИЧНИХ НАПАДІВ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З СУПРАТЕНТОРІАЛЬНИМИ МЕНІНГІОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ»

пошукач починає з висновку щодо результатів роботи, описаних в попередніх розділах: що немає жодного фактору, який ізольовано був би вирішальним, для прогнозування персистенції/утриманню/збереженню епілептичних нападів після хірургічного лікування, необхідно враховувати всі вірогідні клінічні фактори. Для цього проведено побудову класифікаційного дерева рішень за алгоритмом CART з високою чутливістю (92,1%), специфічністю (91,3%) та загальною точністю (92,0%), а в якості значимих предикторів відібрано наступні фактори: тривалість захворювання, стать, максимальний діаметр пухлини, наявність нападів в гострий період після хірургічного втручання та гістологічний діагноз. Спираючись на цю модель, на значиму роль перитуморального набряку на виникнення епінападів, локалізації пухлини в тім'яній частці та даних ЕЕГ, а також стать пацієнта, тривалість епілептичних нападів до операції, гістологічний тип менінгіоми автором було запропоновано оціночну шкалу – шкалу прогнозування збереження епілептичних нападів (ШПЗЕН) після видалення менінгіоми. Шляхом статистичних обрахунків у розділі подана оцінка ефективності шкали. Для підтвердження практичної цінності шкали продемонструємо два клінічні випадки із застосуванням ШПЗЕН, опис висновки з яких досить влучно свідчить про професійний рівень дисертанта. Доведено, що збільшення оцінки за шкалою на 1 бал збільшує ймовірність персистенції епілепсії (OR [95% CI], = 1,58 [1,08;8,27], p=0,043).

У ПІДСУМКУ дисертації подано стислий аналіз одержаних результатів,

Проведені дослідження дозволили на підставі отриманих даних уперше визначити фактори ризику виникнення епілептичних нападів у хворих з супратенторіальними менінгіомами та розробити прогностичну модель щодо збереження епілептичних нападів після оперативного видалення пухлини, а розроблений алгоритм терапевтичної тактики дозволить оптимізувати лікувальну стратегію у пацієнтів, прооперованих з приводу супратенторіальної менінгіоми головного мозку.

ВИСНОВКИ. В основному висновку зазначено, що в дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення, визначення та практичне застосування впливу рядку клініко-інструментальних факторів на розвиток та перебіг епілептичних нападів у пацієнтів з супратенторіальними менінгіомами головного мозку до оперативного втручання та в післяопераційному періоді.

У решти 7 висновках дисертаційної роботи повністю відображені отримані автором результати. Принципових зауважень до висновків немає.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ витікають з отриманих наукових результатів, вони змістовні і пройшли достатню клінічну апробацію.

Список використаних джерел містить 141 найменування, з яких 23 - кирилицею, 118 - латиницею. Переважна частина джерел - за останні 5 -7 років.

В **Авторефераті** дисертації та опублікованих наукових працях усі наукові результати, положення, висновки і рекомендації автора відображені повністю. Текст автореферату і дисертації ідентичний.

Кількість наукових друкованих праць за темою дисертації і фахові видання, в яких вони опубліковані, відповідають чинним вимогам.

Зауважень до дисертаційної роботи немає.

В процесі ознайомлення з дисертацією та авторефератом у нас виникли наступні запитання.

1. Чому малі за розміром менігіоми, а не великі можуть бути причиною епінападу? Чи відомо Вам про вплив інших видів пухлин різних розмірів на виникнення нападів?

2. Чи є доцільним у хворих з перитуморозним набряком за даними МРТ зразу ж призначати ПЕП?

3. Чи можливо зняти діагноз «Епілепсія» у пацієнтів, які мали тільки один напад до операції? Або серію нападів до оперативного втручання, якщо після операції напади не спостерігалися? Чи діагноз «Епілепсія» залишається, а додається словосполучення «фаза розрішення»?

Висновок щодо відповідності кандидатської дисертації Т.О.Студеняка чинним вимогам. Незважаючи на досить несуттєві зауваження щодо роботи, дисертаційна праця Студеняка Тараса Олександровича «Предиктори розвитку та динаміка епілептичних нападів у пацієнтів із супратенторіальними менінгіомами головного мозку» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби та 22 – охорона здоров'я є закінченим науковим дослідженням, в якому отримані нові науково обґрунтовані результати, що забезпечують розв'язання значної прикладної проблеми неврології щодо прогнозування перебігу епілепсії та терапевтичної тактики із застосування протиепілептичних препаратів у пацієнтів із супратенторіальними менінгіомами головного мозку.

За актуальністю теми, застосованим комплексом сучасних методів дослідження, обсягом клінічного матеріалу, глибиною його аналізу, науковою новизною та практичною значущістю отриманих результатів ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірністю і новизною, повнотою їх викладу в опублікованих працях автора – дисертаційна робота Студеняка Т.О. «Предиктори розвитку та динаміка епілептичних нападів у пацієнтів із супратенторіальними менінгіомами головного мозку» повністю відповідає усім вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою №567 Кабінету Міністрів України від 24.07.2013, а її автор Тарас Олександрович заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби.

Завідувач кафедри неврології та нейрохірургії
ДВНЗ «Івано-Франківський національний
медичний університет»,
д.мед.наук, професор В.А. Гриб

Міністерство охорони здоров'я України
Івано-Франківський національний медичний університет
№ 02010766
Україна

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
(ЗАСТУПНИК РЕКТОРА (НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ)
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
07 04 2021 р.
Підпис
Прізвище