

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры неврологии и нейрохирургии «Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета», Кубракова Константина Михайловича о научной значимости диссертации Талабаева Михаила Владимировича «Диагностика и нейрохирургическое лечение новообразований функционально-значимых отделов коры головного мозга у детей», представленной в совет по защите диссертаций Д 03.10.01 при ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» по специальности 14.01.18 – нейрохирургия на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Соответствие диссертации специальностям и отрасли науки, по которой она представлена к защите

В соответствии с решением совета по защите диссертаций Д 03.10.01 при ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», проведен анализ на соответствие специальности и отрасли науки диссертационной работы «Диагностика и нейрохирургическое лечение новообразований функционально-значимых отделов коры головного мозга у детей» Талабаева Михаила Владимировича, представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

По цели, задачам, объекту исследования (пациенты детского возраста с новообразованиями головного мозга), полученным результатам и выводам (разработка новых способов нейрохирургического удаления опухолей головного мозга), рекомендациям по практическому применению, наличию внедрений в учреждениях здравоохранения Республики Беларусь, представленная диссертация соответствует специальности 14.01.18 – нейрохирургия, отрасли – медицинские науки, согласно паспорта специальности (14.01.18 – нейрохирургия), утвержденного приказом Высшей

аттестационной комиссии Республики Беларусь от 18 марта 2021 г. № 71 (Разработка новых и усовершенствование традиционных способов хирургических вмешательств: микрохирургических, эндоскопических, эндоваскулярных, функциональных и других методик с использованием достижений современной науки и техники; изучение эффективности их применения; разработка схем и вариантов комбинированного и комплексного лечения нейроонкологической патологии и других модифицированных методов лечения нейрохирургических заболеваний и их осложнений).

Актуальность темы диссертации

Первичные опухоли головного мозга являются одной из наиболее частых форм злокачественных новообразований у детей, а важнейшим фактором эффективности лечения считается радикальность их удаления. Даже сегодня риск развития стойкого неврологического дефицита достаточно высок в связи, с чем их долгое время считали неоперабельными, а задачей хирургического этапа зачастую была только биопсия, особенно когда опухоль локализовалась в функционально значимых отделах коры головного мозга (ФЗО ГМ).

Исследования показали, что в ФЗО ГМ располагаются преимущественно низкоккачественные опухоли, показатели выживаемости при которых достаточно высокие, а значит и требования к безопасности хирургического этапа лечения высоки.

Эпилептические приступы являются одним из проявлений опухоли ФЗО ГМ и в тоже время еще одним фактором, снижающим качество жизни пациента и его семьи.

Таким образом, главной задачей, стоящей перед нейрохирургами, является максимально радикальное удаление опухоли с ликвидацией эпилептических пароксизмов. Добиться этого возможно только при комплексном подходе к диагностике с использованием всех имеющихся ресурсов, позволяющих проводить индивидуальное предоперационное и

интраоперационное функциональное картирование головного мозга, а также применения особой нейрохирургической техники удаления направленной на максимальное сохранение кровообращения в окружающем опухоль мозговой ткани и ограниченное индивидуальными функциональными, а не анатомическими границами.

Улучшение первичной диагностики новообразований ФЗО ГМ, изучение возможностей предоперационного функционального картирования в оценке риска развития неврологического дефицита, факторов, влияющих на течение структурной эпилепсии, связанной с новообразованиями головного мозга у детей являются актуальными научными и практическими задачами. Проведение операций в сознании у детей является сложной задачей в связи с чем до настоящего времени не установлено влияние на возможность радикального удаления и психологическую переносимость.

Таким образом, диссертационная работа Талабаева М.В. является современной и высоко актуальной для практического здравоохранения и науки Республики Беларусь.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

В представленном диссертационном исследовании Талабаевым М.В. получены новые данные, отсутствующие в ведущих публикациях ближнего и дальнего зарубежья, а именно:

1. Доказано, что новообразования коры ФЗО ГМ являются одной из причин развития фокальных эпилепсий, которые в 76.9% случаев являются первым симптомами их клинического проявления, при этом установлена достоверная ($p < 0.0001$) взаимосвязь между степенью злокачественности опухолевого процесса и клиническими формами их проявления: эпилепсией ($p = 0.0005$), общемозговыми ($p = 0.0062$) и очаговыми ($p = 0.0002$) симптомами.

2. Установлено, что на результат течения эпилепсии, связанной с новообразованиями ФЗО ГМ, достоверно влияет длительность эпилептического анамнеза менее 3 лет ($p=0.0008$) и радикальность удаления опухолевого процесса ($p=0.0086$).

3. Впервые разработан алгоритм подготовки пациента детского возраста к функциональной магнитно-резонансной томографии, позволяющий достоверно увеличить успешность выполнения диагностического исследования с 57.1% до 93.5% ($p=0.0025$) с установлением расположения дополнительной речевой коры в 86.4% случаев в задней трети верхней лобной извилины и в 72.7% случаев в средней лобной извилине.

4. Впервые получены новые достоверные данные о риске развития нового неврологического дефицита, связанного с расстоянием между новообразованием и корой прецентральной извилины в 1.54 раза ($p=0.0092$), новообразованием и «точкой руки» в 1.48 раз ($p=0.0079$) и новообразованием и кортикоспинальными трактами в 1.47 раз ($p=0.0037$).

5. Впервые разработан и внедрен метод субпиального удаления опухолей головного мозга у детей в пределах функциональных границ, который в отличие от «классического» метода удаления, позволяет достоверно снизить неврологический дефицит в остром послеоперационном периоде до 24.5% ($p=0.0007$), уменьшить до 2.0% число пациентов с парезами ($p=0.0009$), с нарушением речи ($p=0.0208$) и зрительной функции до 0% ($p=0.0179$), снизить частоту развития эпилепсии de novo и достоверно улучшить показатели 10-летней безрецидивной выживаемости пациентов ($p=0.0021$).

6. Установлено, что удаление опухолей ФЗО ГМ у детей в сознании в 76.5% случаях позволяет выполнить их тотальное удаление, улучшить результат течения структурной эпилепсии у 93.8% пациентов, в 100% случаев достичь отсутствия стойкого неврологического дефицита и не сопровождается развитием стрессовых расстройств.

Таким образом, полученные новые научные результаты, которые выносятся на защиту, и представлены в выводах диссертации, безусловно, представляют интерес и высокую степень научной значимости.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Талабаевым М.В. было выполнено одноцентровое, открытое, контролируемое, сплошное, ретро-проспективное, лонгитудинальное научное исследование, которое базируется на достаточном клиническом материале, включающем 130 пациентов Республики Беларусь от 0 до 18 лет с гистологически верифицированными новообразованиями ФЗО ГМ.

Объем исследования, проведенный соискателем, в полной мере соответствует поставленным целям и задачам работы, а также методическим требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям в Республике Беларусь.

В исследовании применялись: анамнестический, клинический, инструментальный морфологический методы, а также анкетирование.

Положения, выносимые на защиту, изложены ясно и корректно, содержат краткое изложение сущности новых результатов, а также характеризуют вклад соискателя в научную проблему.

Автором проведена глубокая статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов с использованием современных и адекватных, поставленным цели и задачам, методов непараметрической статистики. Оценка результатов проводилась с использованием шкал и принципов доказательной медицины.

Методический подход к дизайну исследования и применению современных диагностических методов подтверждает достоверность полученных результатов и не вызывает сомнений.

Результаты и разработанные практические рекомендации отражены в положениях, выносимых на защиту, и в выводах.

Полученные результаты позволили автору сформировать практические рекомендации, применимые в практическом здравоохранении Республики Беларусь.

**Научная, практическая, экономическая и социальная значимость
результатов диссертации с указанием рекомендаций по их
использованию**

Диссертантом установлено, что эпилепсия часто является первым симптомом новообразований локализованных в ФЗО ГМ у детей и 85.5% носит фокальный характер. Диагностический период болезни зависит от дебюта заболевания и у пациентов с судорогами он длится дольше.

Получены новые данные о зависимости степени злокачественности опухолей ФЗО ГМ от объема опухоли и ее клинических проявлений, а также что результат лечения структурной эпилепсии, связанной с новообразованиями у детей, зависит от длительности эпилептического анамнеза до операции и радикальности удаления опухоли.

Разработан алгоритм подготовки пациента детского возраста к функциональной магнитно-резонансной томографии позволяющий значительно повысить результативность исследования до 93.5%.

Впервые установлены факторы риска развития нового неврологического дефицита, связанные с расстоянием между опухолью и различными функционально-значимыми отделами головного мозга.

Разработан и внедрен персонализированный метод удаления опухолей головного, показавший высокую эффективность и позволивший уменьшить число пациентов со стойким неврологическим дефицитом, улучшить показатели безрецидивной выживаемости, результаты течения структурной эпилепсии и уменьшить число пациентов с эпилепсией *de novo*.

Получены новые данные о том, что удаление новообразований во время операции в сознании пациента безопасно и эффективно: не снижается

радикальность и не сопровождается развитием симптомов посттравматического стрессового расстройства.

Новые научные результаты, полученные соискателем ученой степени, несомненно, имеют высокую научную значимость, что прекрасно продемонстрировано в 4-8 главах диссертационной работы.

Полученные автором результаты имеют не только научное, но и важное **практическое применение**. Соискателем разработаны и внедрены в практическое здравоохранение, утверждённые Министерством Здравоохранения Республики Беларусь, инструкции по применению: № 095-1015 от 05.04.2015 «Метод лечения глиальных опухолей головного мозга у детей», № 148-1121 от 28.02.2022 «Метод определения функционально-значимых отделов коры головного мозга у пациентов детского возраста с новообразованиями головного мозга», № 025-0522 от 23.12.2022 «Метод хирургического лечения пациентов детского возраста с новообразованиями функционально-значимых отделов коры головного мозга»; клинические протоколы, действующие на сегодня в Республики Беларусь: № 75 от 14.07.2017 «Хирургическое лечение эпилепсии», № 134 от 12.09.2023 «Нейрохирургическое лечение первичных опухолей головного мозга (детское население) в стационарных условиях».

Получено 8 актов внедрения в лечебный процесс нейрохирургического отделения ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Республики Беларусь.

Социальная значимость состоит в улучшении показателей выживаемости и качества жизни детей с новообразованиями ФЗО ГМ за счет улучшения диагностики и разработки метода субпиального удаления.

Экономическая значимость. Внедрение созданной системы оказания медицинской помощи пациентам детского возраста и разработанной хирургической технологии позволит улучшить показатели безрецидивной выживаемости, уменьшить число пациентов со стойким неврологическим

дефицитом и страдающих эпилепсией, снизить затраты на реабилитацию, а также необходимость приема противосудорожных препаратов.

Полнота опубликования основных положений и результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 45 научных работ, включающих 23 статьи в журналах и сборниках научных трудов (23,01 авторских листа), соответствующие п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь, из которых 1 статья в журналах дальнего зарубежья и 3 статьи в журналах СНГ. Материалов конференций, съездов, конгрессов, тезисов докладов (общим объемом 1,5 авторских листа) опубликовано 11, из них 3 работы в дальнем зарубежье, 2 – в странах СНГ. Также опубликовано 6 работ, из которых 1 книга.

Автором диссертации разработаны и утверждены 3 инструкции по применению и 2 клинических протокола. Имеются 8 актов о внедрении в практическое здравоохранение Республики Беларусь.

Дублирование материалов в публикациях отсутствует. Опубликованность результатов соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к докторским диссертациям.

Соответствие оформления диссертации требованиям Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь

Диссертация Талабаева М.В. «Диагностика и нейрохирургическое лечение новообразований функционально-значимых отделов коры головного мозга у детей» оформлена в соответствии с требованиями Инструкции о порядке оформления диссертации, на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, автореферата и публикаций по теме диссертации, утвержденной постановлением ВАК Республики Беларусь 28 февраля 2014 г. № 3 (в редакции постановления ВАК Республики Беларусь от 22 августа 2022 г. № 5).

Диссертация представлена в виде рукописи, написана грамотным литературным языком, построена традиционно и состоит из введения, общей характеристики работы, главы аналитического обзора литературы, главы материал и методы исследования, 6 глав собственных результатов исследования и заключения. Каждая глава заканчивается выводами. Все основные результаты научных исследований отражены в заключении.

Библиографический список включает 224 источника, которые связаны с главами диссертации и обсуждением полученных данных.

Диссертация напечатана на 218 страницах компьютерного текста с использованием принтера, шрифты, межстрочный интервал и поля соответствуют требованиям Инструкции. В работе имеются 35 таблиц и 62 рисунка.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к докторским диссертациям.

Принципиальных замечаний по оформлению диссертации и автореферата нет.

**Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени,
на которую он претендует**

Диссертационная работа Талабаева М.В. «Диагностика и нейрохирургическое лечение новообразований функционально-значимых отделов коры головного мозга у детей» обладает несомненной научной новизной, высокой практической значимостью и является законченной научной работой.

Научные положения, вынесенные на защиту, основные научные результаты диссертации, рекомендации по практическому использованию результатов доложены на многочисленных республиканских конференциях и конгрессах в Республике Беларусь, ближнем и дальнем зарубежье.

Диссертант досконально знаком с современным состоянием проблемы и литературой по избранной тематике научного исследования. Автором на высоком научно-методическом уровне решена проблема современной детской нейрохирургии – улучшение диагностики и результатов нейрохирургического лечения новообразований функционально значимых отделов коры головного мозга.

Анализ диссертационной работы и автореферата, публикаций подтверждают соответствие научной квалификации Талабаева Михаила Владимировича требованиям, предъявляемым к соискателю учёной степени доктора медицинских наук.

Замечания

В тексте диссертации и автореферата имеется ряд стилистических погрешностей, грамматических ошибок, которые не носят принципиального характера и не снижают высокой научно-практической значимости представленной диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Талабаева М.В. «Диагностика и нейрохирургическое лечение новообразований функционально-значимых отделов коры головного мозга у детей», является фундаментальной, завершённой, самостоятельно выполненной научной работой, в которой на основании проведенных исследований сформулированы и обоснованы важные научные положения, решена важная научно-практическая проблема повышения эффективности оказания медицинской помощи пациентам детского возраста с новообразованиями, расположенными в функционально значимых отделах коры головного мозга, путем совершенствования диагностики и разработки персонализированного метода нейрохирургического лечения.

По актуальности, новизне полученных результатов, объему выполненных исследований, теоретической и практической их значимости, представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 20 Положения о присуждении ученых степеней и ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь от 17 ноября 2004 года № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь от 23.06.2023 № 180), а соискатель заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.18 – нейрохирургия за:

1. Установление достоверной зависимости высокой эпилептической активности низкоклеточных опухолей ($p=0.0005$) функционально значимых отделов коры головного мозга, не зависящей от ее объема ($p<0.0001$) и являющегося первым симптомом новообразования этой локализации у детей.
2. Установление достоверного влияния степени радикальности удаления новообразований функционально значимых отделов коры головного мозга ($p=0.0086$) и длительности эпилептического анамнеза менее 3 лет ($p=0.0008$) у детей на благоприятное течение симптоматической эпилепсии, после нейрохирургического удаления опухоли.
3. Разработку и внедрение алгоритма подготовки пациентов к функциональной магнитно-резонансной томографии, позволяющего достоверно повысить с 57.1% до 93.5% ($p=0.0025$) результативность выполнения диагностического исследования.
4. Установление достоверных данных о высоком риске развития нового неврологического дефицита, связанного с расстоянием между новообразованием и корой прецентральной извилины ($p=0.0092$), новообразованием и «точкой руки» ($p=0.0079$), новообразованием и кортикоспинальными трактами ($p=0.0037$).
5. Разработку и внедрение нового метода субпиального удаления опухолей головного мозга у детей в пределах функциональных границ,

который в отличие от «классического» метода удаления, позволяет достоверно снизить число пациентов с неврологическим дефицитом ($p < 0.001$), частоту развития эпилепсии de novo, а также достоверно улучшить показатели радикальности операции, общую и безрецидивную 10-летнюю выживаемость ($p = 0.0021$).

6. Разработку и внедрение метода удаления опухолей функционально значимых отделов коры головного мозга у детей в сознании, который в 76.5% случаев позволяет выполнить их тотальное удаление, в 93.8% улучшить результат течения структурной эпилепсии и в 100% случаев достичь отсутствия стойкого неврологического дефицита.

Доктор медицинских наук, доцент,
профессор кафедры неврологии и нейрохирургии
учреждения образования «Витебский
государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»

К.М. Кубраков

Личную подпись

ЗАВЕРЯЮ

Стерший инспектор по кадрам

13.12.2024



А.М. Коробкина