

**ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**заместителя директора по педиатрии государственного учреждения
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», доктора
медицинских наук, профессора Улезко Елены Альбертовны на
диссертационную работу 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
государственном учреждении «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**

Диссертационная работа Талабаева Михаила Владимировича «Диагностика и нейрохирургическое лечение новообразований функционально-значимых отделов коры головного мозга у детей» на соискание учёной степени доктора медицинских наук полностью соответствует специальности «14.01.18 – нейрохирургия» и отрасли «медицинские науки». Диссертация предоставляет собой законченное клиническое и научное исследование, посвящённое вопросам диагностики, с применением самых современных методов функционального картирования головного мозга, и методу удаления объёмных образований у детей, который позволил улучшить показатели выживаемости и показатели, характеризующие качество жизни (стойкий неврологический дефицит и эпилепсия) пациентов. Результаты исследования решают важную проблему детской нейрохирургии, а именно улучшение диагностики и результатов нейрохирургического лечения такой сложной патологии, как новообразования функционально значимых отделов головного мозга.

Актуальность темы диссертации

Опухоли головного мозга являются наиболее частой формой злокачественных новообразований у детей. Поздняя диагностика может стать причиной неудовлетворительного результата лечения.

Удаление опухоли головного мозга сопряжено с риском развития неврологического дефицита, вероятность которого значительно возрастает при локализации новообразований в области функционально значимых отделах коры головного мозга. В связи с этим изучение факторов риска развития неврологического дефицита является актуальной научной и практической задачей. Использование методов предоперационного функционального картирования с применением функциональной и диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии позволяет прогнозировать развитие послеоперационного неврологического дефицита, однако преимущества этих методов и их место в диагностической цепи не изучены.

Эпилепсия, связанная с новообразованиями, как правило является фармакорезистентной и значительно снижает качество жизни не только ребенка, но и его семьи. Изучение факторов благоприятного прогноза течения структурной эпилепсии является современной научно-практической задачей.

Операции, во время которых пациент находится в сознании, являются новым направлением в развитии хирургии, сохраняющей функции человека. Применение таких операций у пациентов детского возраста является очень сложной, в том числе психологической задачей. Опыт операций, которые проводятся в сознании, у пациентов детского возраста не накоплен. Требуют изучения как методики проведения самих операций, так и психологическая переносимость для детей.

Таким образом, диссертационная работа Талабаева М.В. является современной и высоко актуальной.

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

В результате проведенного исследования автором получены принципиально новые данные, представляющие научную и практическую ценность:

1. В результате изучения первых симптомов заболевания установлено, что эпилепсия является самым частым клиническим проявлением новообразований функционально значимых отделов коры головного мозга, а факторами благоприятного течения эпилепсии являются длительность эпилептического анамнеза до операции менее 3-х лет и полнота удаления опухоли.
2. Показано, что разработанный алгоритм подготовки пациентов к функциональной магнитно-резонансной томографии значительно увеличивает возможность успешного выполнения исследования, что крайне важно для установления речевой доминантности и безопасного удаления новообразований, расположенных в функционально значимых отделах коры головного мозга.
3. Доказано, что разработанный метод удаления (субпиальное удаление в пределах функциональных границ) улучшил показатели 10-летней безрецидивной выживаемости, достоверно уменьшил число пациентов со стойким неврологическим дефицитом и число пациентов со структурной эпилепсией, большинство из которых уже не нуждаются в приеме противосудорожных препаратов.
4. Установлены факторы риска развития парезов конечностей и то, что они связаны с расстоянием между новообразованием и различными функционально значимыми отделами головного мозга.
5. Показано, что между расстоянием от опухоли до кортикоспинальных трактов и минимальной силой тока субкортикальной электрической стимуляции существует положительная корреляционная связь,

позволяющая прогнозировать параметры интраоперационного нейромониторинга.

6. Продемонстрировано, что удаление опухолей во время операции в сознании пациента не приводит к развитию посттравматического стрессового расстройства, и эффективно снижает число пациентов со стойким неврологическим дефицитом и страдающих структурной эпилепсией.

Результаты диссертационного исследования опубликованы в наиболее значимых изданиях по профилю работы в ближнее и дальнее зарубежье и имеются многочисленный ссылки на публикации автора по теме исследования в зарубежных изданиях с высоким индексом цитирования.

Полученные научные результаты безусловно обладают высокой степенью новизны и научной и практической значимости.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа включает результаты обследования и нейрохирургического лечения 130 пациентов детского возраста. Вся информация о пациентах внесена в электронные базы данных, зарегистрированные в Государственном регистре информационных ресурсов. Автором проведен глубокий и всесторонний анализ, тщательная статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов с использованием современных и адекватных поставленным цели и задачам методов медицинской статистики. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации обоснованы, четко сформулированы и логично вытекают из полученных данных, полностью соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

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

Научная значимость результатов

Диссертационная работа Талабаева М.В. посвящена решению сложной научной и практической задачи детской нейрохирургии – улучшению диагностики и результатов нейрохирургического лечения новообразований, поражающих функционально значимые отделы коры головного мозга. В результате изучения клинических проявлений установлено, что эпилепсия является наиболее часто встречаемым симптомом объемного образования головного мозга, а важнейшим предиктором благоприятного течения эпилепсии является длительность эпилептического анамнеза до операции и полнота удаления опухоли. Комплексное использование и анализ применения новейших методов функционального картирования головного мозга с помощью методов нейровизуализации и интраоперационного картирования позволил установить диагностическую значимость данных методов в оценке риска развития неврологического дефицита.

Разработанный метод удаления объемных образований позволил достоверно улучшить показатели выживаемости, а также показатели качества жизни после операции: достоверно уменьшилось число пациентов со стойким неврологическим дефицитом и эпилепсией, а также число пинцетов, у которых развилась эпилепсия, связанная с операцией (эпилепсия *de novo*).

Автором накоплен уникальный опыт выполнения операций, во время которых пациент детского возраста находится сознании, показана их высокая эффективность в сохранении функций и лечении эпилепсии, а также безопасность и хорошая психологическая переносимость.

Практическая значимость.

Важным практическим результатом работы стало подготовка двух инструкций на метод и двух клинических протоколов:

«Метод определения функционально-значимых отделов коры головного мозга у пациентов детского возраста с новообразованиями головного мозга», утвержден Министерством здравоохранения Республики Беларусь 28.02.2022, № 148-1121.

«Метод хирургического лечения пациентов детского возраста с новообразованиями функционально-значимых отделов коры головного мозга», утвержден Министерством здравоохранения Республики Беларусь 23.12.2022, № 025-0522.

Клинический протокол «Хирургическое лечение эпилепсии». Утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14.07.2017 № 75 (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь о создании рабочей группы от 30.11.2016 № 697.1).

Клинический протокол «Нейрохирургическое лечение первичных опухолей головного мозга (детское население) в стационарных условиях». Утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.09.2023 № 134 (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь о создании рабочей группы от 27.04.2023 №582).

Результаты работы внедрены в практическое здравоохранение Республики Беларусь, получено 8 актов внедрения.

Социальная значимость состоит в улучшении показателей выживаемости, так же повышении качества жизни пациентов детского возраста и их семей.

Экономическая значимость. Автором создана система оказания нейрохирургической помощи, включающая диагностику и лечение детей с новообразованиями функционально значимых отделов головного мозга. Достоверное уменьшение числа пациентов со стойким неврологическим дефицитом приведет к уменьшению затрат на их долговременную реабилитацию. Уменьшение числа пациентов, страдающих эпилепсией, также снизит затраты на лечение, кроме того, многие из них не будут нуждаться в пожизненном приеме противосудорожных средств.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 40 научных работ, в числе которых 1 книга, 25 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 них в журналах дальнего зарубежья – 1, в журналах СНГ – 3. Также опубликовано 14 материалов конференций, съездов, конгрессов, тезисов докладов (общим объемом 1,5 авторских листа), из них в дальнем зарубежье – 3, в странах СНГ – 2.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертация Талабаева М.В. «Диагностика и нейрохирургическое лечение новообразований функционально-значимых отделов коры головного мозга у детей», представлена к защите на 217 страницах компьютерного текста, хорошо иллюстрирована, содержит 35 таблиц (10.75 страниц), 62 рисунка (29.5 страниц). Состоит из введения, общей характеристики работы, главы аналитического обзора литературы, главы материал и методы исследования, 6 глав собственных результатов исследования, заключения.

В аналитическом обзоре литературы приводятся симптомы новообразований функционально значимых отделов коры головного мозга, варианты длительности диагностического периода при наличии этих образований, особенности хирургической техники при удалении объемных образований головного мозга, нейрофизиологический контроль во время операции, в том числе при операциях, проводимых в сознании.

В главе Материалы и методы определены группы пациентов, методы клинического исследования, нейровизуализации и хирургического удаления объемного образования в головном мозге, а также статистические методы. В 3-й главе приводятся данные о предоперационном клиническом

симптомокомплексе при новообразованиях в функционально значимых отделах коры головного мозга, определены типы эпилептических приступов, их ЭЭГ-характеристики, выявлена зависимость объема образований и степени злокачественности, наличия очаговых изменений и характера эпилептических приступов. В 4-й главе приводится алгоритм подготовки пациентов к проведению функциональной МРТ, определена роль МРТ диффузно-тензорной трактографии в предоперационной подготовке пациентов. В 5-й, 6-й и 7-й главах описаны результаты нейрохирургического лечения, подчеркнута важность предоперационного планирования в зависимости от расположения опухоли от функционально значимых отделов головного мозга, определены риски возникновения неврологического дефицита, установлена связь между силой тока электрической стимуляции и расстоянием до кортико-спинальных трактов. Определен персонифицированный подход к проведению нейрохирургического лечения. В 8-й главе приводятся данные по проведению операций в сознании в детском возрасте.

Библиографический список включает 223 источника, которые связаны с главами диссертации и обсуждением полученных данных. Каждая глава заканчивается выводами. Все основные результаты научных исследований отражены в заключении. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь, предъявляемым к докторским диссертациям.

Замечания и вопросы

1. Необходимо ли проведение рентгеновской компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии при возникновении судорожных приступов, когда применять методы и какой из них предпочтительнее.
2. В чем принципиальная разница между интраоперационным картированием и нейромониторированием.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени доктора медицинских наук

Анализ предоставленных диссертационных материалов, поставленные в исследовании цель и задачи, положения, выносимые на защиту, использованные в работе методы диагностики и хирургического лечения, статистической обработки полученных данных, доклады на конференциях в ближнем и дальнем зарубежье, внедрения в практическое здравоохранение позволяют сделать вывод о соответствии научной квалификации Талабаева Михаила Владимировича ученой степени доктора медицинских наук.

Заключение

Диссертационная работа Талабаева М.В. «Диагностика и нейрохирургическое лечение новообразований функционально-значимых отделов коры головного мозга у детей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.18 – нейрохирургия, является самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, которая свидетельствует о существенном личном вкладе автора в науку, посвящена решению крупной научной проблемы, направленной на повышение эффективности проведения операций по удалению объемных образований в области функциональных отделов коры головного мозга, что обеспечивает минимизацию последствий и предотвращает или существенно снижает инвалидизацию детей.

Диссертация полностью соответствует требованиям п.п.20-21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (Указ Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 г. № 560 в редакции указа Президента Республики Беларусь 22.06.2022 г. № 190), предъявляемых к докторским диссертациям.

Ученая степень доктора медицинских наук по специальности 14.01.18 – нейрохирургия может быть присуждена Талабаеву М.В. за:

- изучение клинических проявлений новообразований функционально значимых отделов коры головного мозга у детей и установление того, что: фокальная эпилепсия явилась наиболее характерным симптомом опухолевого поражения функционально значимых отделов коры головного мозга (эпилепсия встречалась в 76.9% случаев, в 85.2% случаев фокальные судороги, в 100% случаев зарегистрированы фокальные эпилептиформные изменения ЭЭГ); первые симптомы зависят от степени злокачественности опухоли (структурная фокальная эпилепсия чаще встречалась при низкоккачественных опухолях (86,0%) по сравнению с пациентами с высококачественной опухолью ($p=0,0005$), а общемозговые (44,8%, $p=0,0062$) и очаговые (41,4%, $p=0,0002$) симптомы характерны для высококачественных опухолей); длительность диагностического периода зависит от первых симптомов и достоверно больше у пациентов с эпилепсией ($p=0,04$); способность опухоли вызывать эпилепсию не связана с большим размером новообразования ($p<0,0001$);
- установление фактора благоприятного прогноза течения симптоматической эпилепсии, связанной с новообразованиями функционально значимых отделов коры головного мозга, а именно длительности эпилептического анамнеза менее 3 лет ($p_{\text{Фишера}}=0.0008$);
- разработку алгоритма проведения функциональной магнитно-резонансной томографии у детей, что позволяет увеличить ее результативность до 93,5%;
- разработку нового персонализированного метода субпиального удаления в пределах функциональных границ, что позволило обеспечить высокую десятилетнюю безрецидивную выживаемость во всей группе пациентов ($96\pm 3\%$, $p=0,0592$) и при низкоккачественных опухолях (100%, $p=0,0036$); снизить число детей со стойким двигательным дефицитом ($p=0,0009$) и нарушением речи ($p=0,02$) по сравнению с контрольной группой;

- установление факторов риска развития двигательного дефицита в зависимости от расстояния от образования: до коры прецентральной извилины менее 1,5 мм увеличивает риск в 1,54 раза ($p=0,0092$), до «точки руки» менее 4,5 мм – риск увеличивается в 1,48 раза ($p=0,0079$), до кортикоспинальных трактов менее 5,5 мм – увеличивается в 1,47 раза ($p=0,0037$);
- определение коррелятивной связи между силой тока субкортикальной электростимуляции и расстоянием до кортикоспинальных трактов ($p=0,0236$) и получение возможности рассчитывать силу тока;
- использование хирургического метода «в сознании» у пациентов детского возраста, что позволяет в 100% случаев избежать стойкого неврологического дефицита без снижения показателя радикальности операции (76,5%) и симптомов развития посттравматического стрессового расстройства.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по педиатрии
государственного учреждения
«Республиканский научно-практический
центр «Мать и дитя»


Е.А. Улезко



*Луганск Е.А. Улезко утверждено
Начальник Отдела кадров В.К. [Signature] Т.М. [Signature]
11.12.2024*