

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, доцента кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБУ ВО «Уральский государственный Медицинский университет» Минздрава России, Шершевера А.С. о диссертации Симфукве Кейта «ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ, ВЫЗВАННОЙ ФОКАЛЬНОЙ КОРТИКАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ (ФКД)» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности– 3.1.10. нейрохирургия

Глубокоуважаемые председатели, члены диссертационного совета, гости, позвольте выразить признательность за представленную возможность выступить в столь уважаемом диссертационном совете.

Эпилепсия во все времена была наиболее впечатляющим из всех психических заболеваний. Сам вид припадка, его необъяснимое внезапное начало производят неизгладимое впечатление и даже вызывают ужас. Первое упоминание о лечении эпилепсии содержится в Библии (чудесное исцеление Иисусом больного эпилепсией).

Диссертация посвящена актуальной проблеме хирургическому лечению эпилепсии. В России распространенность заболевания в популяции составляет 34 на 100000. В Москве хирургическое лечение по поводу фармакорезистентной эпилепсии необходимо проводить 200 пациентам в год, в РФ – 1500. По оценкам ВОЗ, у 15 из 50 миллионов пациентов с эпилепсией сохраняются приступы, несмотря на лечение противоэпилептическими препаратами. У данных пациентов риск развития психологических проблем, таких как депрессия, тревога и психоз значительно выше, чем в популяции. Глобальная распространенность потенциальных кандидатов на хирургическое лечение эпилепсии во всем мире, по рекомендациям ILAE, составляет от 1 до 7,5 миллиона человек. Поэтому понятна цель исследования, улучшить результаты хирургического лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, вызванной фокальной кортикальной дисплазией, при помощи применения интраоперационного ультразвукового исследования.

Научная новизна диссертации определяется самой постановкой проблемы и идеологией проведенных исследований. В отличие от подавляющего большинства работ, посвященных хирургическому лечению эпилепсии, выработан алгоритм использования интраоперационного ультразвукового исследования, позволяющий проводить визуализацию фокальной кортикальной дисплазии и прилежащих анатомических структур. Предлагаемый алгоритм применения интраоперационного ультразвукового исследования при резекции фокальной кортикальной дисплазии позволяет точно локализовать поражённый участок мозга и уменьшить интраоперационную травму. При наличии трансмантийной дисплазии можно визуализировать патологический участок в толще белого вещества до субэпендимальных слоёв головного мозга. Впервые, в России, определена возможность применения интраоперационного УЗИ при отсутствии других видов нейровизуализации при лечении пациентов, страдающих фокальной кортикальной дисплазией.

Поэтому понятно сформулированы положения, выносимые на защиту:

1. Применение интраоперационного ультразвукового исследования позволяет с высокой точностью установить наличие, локализацию, размер, а также объём фокальной кортикальной дисплазии в режиме реального времени у пациентов со структурной эпилепсией.

2. Увеличение радикальности удаления фокальной кортикальной дисплазии при хирургическом лечении эпилепсии позволяет значительно уменьшить частоту повторения эпилептических приступов.

Интересно представлена вторая глава, в которой автор изучил анатомию трактов, связанных с фокальной корковой дисплазией, на кадаверном материале. Для этого использовал технику препарирования волокон с помощью экзоскопа (Karl Storz 4K 3D VITOM exoscope) и микроскопа (Carl Zeiss OPMI Vario S8 Microscope) (Рисунок 2). Интересно представлено изучение ЭЭГ картированных зон на кадаверном материале. Таблица 2 — Корреляция между электродами скальповой к ЭЭГ и корковой анатомией. Очень важно, что все пациенты, включенные в это исследование, были оценены с использованием МРТ мощностью 1,5 Тесла по протоколу «эпилепсии». Также были включены DTI-МРТ в аксиальных плоскостях. Трактография каждого тракта была реконструирована с использованием программного обеспечения iPlanet / BrainLab.

Во главу угла рассуждений и полученных в процессе исследования результатов поставлен объект исследования. В клинические исследования включено 130 пациентов, которым проводилось оперативное лечение в ФГБУ «ФЦН» МЗ РФ (г. Тюмень) с диагнозом ФРЭ, вызванной ФКД, с 26.07.2013 г. по 30.12.2021 г. с катамнезом от 6 месяцев до 8 лет.

Автором хорошо представлена предоперационная подготовка этих пациентов.

Учитывая, что изучали ФКД, большое внимание уделено нейрорадиологическому обследованию этих пациентов. Эпилептический протокол включал в себя следующие режимы: 3D T1 (MPRAGE) (1 mm), Sag 3D FLAIR, Ax T2 High Res (2- 2,5 mm), Cor T2 High Res (2-2,5 mm), SWI, SWAN, Ax FSPGR BRAVO (Рисунок 3).в. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (18- ДГ/ПЭТ) у МРТ-негативных пациентов с ФКД I типа улучшает их выявляемость. Локализация и степень метаболических нарушений были классифицированы как очаговые (с участием одной извилины), региональные (с участием нескольких извилин в одной доле) или распространенные (с участием всей доли или нескольких долей). Результаты визуальной ПЭТ считались положительно локализирующими, когда было перекрытие между гипометаболической областью и локализацией ФКД, сомнительными или вводящими в заблуждение, когда гипометаболизм был либо незначительным, либо обнаруживался в доле или части доли, которая не содержала ФКД, и отрицательными, когда визуально не было обнаружено явных отклонений. Очень важно, что оценивали следующие параметры: (1) судорожная триггерная зона; (2) зона возбуждения; (3) симптомогенная зона (зона, связанная с развитием приступа); (4) зона функциональных нарушений — между приступами; (5) функциональная корковая зона. Во время приступа явные изменения на ЭЭГ появляются непосредственно перед развитием клинических симптомов приступа. Локализацию ЭО оценивали до развития клинических проявлений приступа относительно расположения ФКД. Рисунок 4 — Анатомический препарат, вид

сбоку (справа). Взаимосвязь между расположением электродов для электроэнцефалографии и корковой анатомией: красный цвет — зона начала приступа; красный + синий — зона ирритации; желтые точки — проекции имплантированных внутримозговых электродов (правый гиппокамп (No 159), полюс правой височной доли (No 164), 5 см от полюса правой височной доли (No 894), 7 см от полюса правой височной доли (No 909)); Fp2, F4, F8, T2, T4, T6, C4, P4, O2 — проекции наложения электродов для транскраниального видео-ЭЭГ-мониторинга. На рисунке 5 — Пациент П., 5 лет, диагноз «структурная фокальная эпилепсия с билатеральными тонико-клоническими приступами с нарушением сознания ФКД 2b типа правой лобной доли в верхней лобной извилине». МР-сканы головного мозга в режиме FLAIR. Участки с ФКД 2b типа правой лобной доли в верхней лобной извилине. А — коронарная плоскость; Б — аксиальная плоскость; В — установка глубинного внутримозгового суточного видео-ЭЭГ-мониторинга; Г — иУЗИ визуализирует гипозоженный очаг правой лобной доли в верхней лобной извилине, соответствующий ФКД 2b; Д, Е — стереотаксическая имплантация внутримозговых электродов для регистрации инвазивной ЭЭГ в правую лобную и височную доли и в левую лобную долю. С помощью безрамного стереотаксиса BrainLab VarioGuide выполнена пункционная имплантация внутримозговых электродов проекции ФКД правой лобной доли, передних отделов левой и правой лобных долей и правого гиппокампа последовательно. Этот рисунок наглядно показывает правильное рассуждение и выбор тактики операции.

Подробно показана подготовка и настройка к работе аппарата для ультразвукового исследования. Очень важно, что во время удаления очага ФКД, расположенного в функционально значимых областях и вовлеченного в проводящие пути белого вещества, производили безопасную резекцию очага с использованием субпиальной диссекции, целью которой являлось пересечение ассоциативных соединений белого вещества, оставляя проекционные волокна и сосуды неповрежденными и, следовательно, сохраняя функцию коры головного мозга.

Обращает на себя внимание с какой тщательностью в разделе 2.3.7. представлены особенности фокальной кортикальной дисплазии, выявляемые с помощью интраоперационного ультразвукового исследования в таблице 3 — Признаки и характеристики ФКД 1 типа на МРТ и иУЗИ. 2.3.7.2 Отличительные признаки фокальной кортикальной дисплазии 2 типа. 2.3.7.3 Отличительные признаки фокальной кортикальной дисплазии 3 типа. 2.3.7.4 Интраоперационное УЗИ при ФКД 3a типа. В разделе 2.3.8 подробно показано как проводится удаление фокальной кортикальной дисплазии, расположенной вблизи функционально-значимых зон, с использованием 3D интраоперационного ультразвукового исследования в сочетании с безрамной навигационной системой. Это дополняет рисунок 16 — Пациент, 9 лет, диагноз «симптоматическая фокальная лобная эпилепсия с частыми простыми парциальными лобными приступами до 100 в сутки». Фармакорезистентная форма с ФКД левой лобной доли (А);

Б — предоперационное МРТ; ФКД левой лобной доли (1) вблизи зоны Брока;

В — интраоперационная фотография Поля Бродмана (ВА 44,45, 47); Г — иУЗИ, четко визуализируется гиперэхогенное образование ФКД (1); Д — локализация ФКД с использованием 3D иУЗИ в сочетании с безрамной навигационной системой; Е, Ж —

послеоперационное МРТ, визуализируется послеоперационная полость (2); 3 — послеоперационное иУЗИ, визуализируется послеоперационная полость (2); И — интраоперационная фотография, вид после субпиальной резекции ФКД правой височной доли (2 — послеоперационная полость).

Очень необычно сделана статистическая обработка чтобы оценить потенциальное влияние применения иУЗИ непосредственно на саму операцию по поводу ФКД и на послеоперационный исход. Авторы провели ретроспективное нерандомизированное исследование. Кроме того, исследователи рассмотрели возможность использования методов множественного вменения для учета недостающих значений данных. Они надеялись, что это позволит им включить переменные с отсутствующими значениями, а также поможет понять влияние отсутствующих данных на зависимую переменную. Интересно представлено продолжение статистики в четвертой главе (4.2). Показано, что соответствие предоперационной и послеоперационной магнитно-резонансной томографии с изображениями и интраоперационным ультразвуковым исследованием до и после резекции фокальной корковой дисплазии. Авторы смогли показать, используя гистограммы, что четыре непрерывные переменные были приблизительно нормально распределены, т. е. размеры МРТ до операции, размеры иУЗИ до резекции, размеры МРТ послеоперационные и размеры иУЗИ пострезекционные следуют примерно нормальному распределению. Рисунок 31 — Нормальное распределение для размера поражения и размера сформированных полостей. Это оправдывает применение t-критерия-зависимых выборок для сравнения средних размеров

В разделе 2.4.5 представлены взгляды нейрохирургов на применение интраоперационного ультразвукового исследования. Чтобы усилить независимое непредвзятое мнение, опрос проводился не только в их центре, но и по всему миру с помощью онлайн-средств. Авторами была использована Google forms для разработки опроса, ссылку на которую они распространили через различные социальные сети и получили мнение 52 нейрохирургов из 22 различных стран мира. Данные приведены на рисунке 35. Что позволило провести обоснованную оценку целесообразности, как таковой, в качестве кардинального фактора в его применении с точки зрения удобства использования и финансовой нагрузки в его приобретении для нейрохирургических центров. 75 % нейрохирургов отметили, что УЗИ является более доступным инструментом нейровизуализации.

В главе 3. Показана анатомия трактов, находящихся в зоне фокальной корковой дисплазии на примере клинических случаев и на кадаверном материале. На рисунке 19 — Диссекция кадаверного материала. Изображения А-Д — пациент Ж., 3 мес., со структурной фокальной эпилепсией, частыми фокальными приступами, с генерализованными тонико-клоническими судорогами более 10 раз в сутки. А — предоперационное и послеоперационное МРТ. Б — боковой вид левой лобной доли после рассечения U- волокон вокруг средней лобной извилины; эпилептическая зона распространяется от средней лобной извилины к нижней и верхней лобным извилинам через U-волокна; желтый — первичная ФКД ЭЗ; красный — эктопическая ЭЗ; прерывистая линия — U-волокна. В — боковой вид левой лобной доли после рассечения U-волокон вокруг средней лобной извилины; u — U-волокна. Г — боковой вид левого полушария после удаления серого вещества и U-волокон, обнажая нижний продольный

пучок, который соединяет ЭЗ, расположенную в затылочном полюсе, с верхней и медиальной височной извилинами; желтый — первичная ФКД ЭЗ; красный — эктопическая ЭЗ; прерывистая линия — нижний продольный пучок. Д — боковой вид левого полушария после рассечения нижнего продольного пучка; ILF — нижний продольный пучок. Е — Пациент Ж., 1 год, со структурной фокальной эпилепсией, эпизоды генерализованных тонико-клонических ЭП, трактография ILF. Также это показано на рисунках 19,20,21,22. Эти данные представлены в таблице 5 — Результаты оценки микроструктурных изменений проводящих путей и встречаемость эктопии нейронов в белое вещество. Как следует из Таблицы 5 в связи с вовлечением проводящих путей в очаги поражения ФКД происходит развитие микроструктурных изменения в виде уменьшения объема белого вещества ($P = 0.504$) и появления эктопических нейронов ($P = 0.502$). Что в свою очередь оказывает влияние на нейрональную проводимость и способствует распространению эпилептиформной активности.

Что подтверждает правильное решение поставленной задачи для получения хорошего результата.

В главе 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ представлена общая характеристика пациентов. Как видно из рисунков 25 и 26, как для ультразвуковой, так и для неультразвуковой группы большинство пациентов, включенных в исследование, были в возрасте от подросткового до раннего подросткового возраста (15–17 лет). Это подтверждает возрастную группу больных, страдающих ФКД.

Таблица 5 — Результаты оценки микроструктурных изменений проводящих путей и встречаемость эктопии нейронов в белое вещество. Как следует из таблицы 5, в связи с вовлечением проводящих путей в очаги поражения ФКД происходит развитие микроструктурных изменения в виде уменьшения объема белого вещества ($P = 0.504$) и появления эктопических нейронов ($P = 0.502$). Что в свою очередь оказывает влияние на нейрональную проводимость и способствует распространению эпилептиформной активности. Данные эти особенности оказывают неоценимую помощь в планировании хирургического вмешательства и позволяют спрогнозировать послеоперационный неврологический дефицит у пациентов со структурной эпилепсией.

Как видно из рисунков 25 и 26, как для ультразвуковой, так и для неультразвуковой группы большинство пациентов, включенных в исследование, были в возрасте от подросткового до раннего подросткового возраста (15–17 лет). Это подтверждает возрастную группу больных, страдающих ФКД. И снова авторы используют статистику. В таблице 9 представлена статистика, связанная с интересующим их результатом — послеоперационным исходом операций при эпилепсии (классификация Ангеля) и предикторами. Результаты анализа показали, что шансы испытать высокую частоту ЭП после оперативного лечения (т. е. попадание в более высокую категорию Ангеля) по сравнению с более низкой частотой составляют:

– у пациентов, подвергшихся иУЗИ, было в 1,78 раза больше, чем у тех, кто не подвергался иУЗИ, хотя это не было статистически значимым (значение $p = 0,404$), т. е. воздействие иУЗИ было связано с увеличением шансов попасть в более высокий класс Ангеля на 78 %;

В разделе главы 4.2. - Соответствие предоперационной и послеоперационной магнитно-резонансной томографии с изображениями и интраоперационным ультразвуковым исследованием до и после резекции фокальной корковой дисплазии. На

Рисунке 31 показано нормальное распределение для размера поражения и размера сформированных полостей. Это оправдывает применение t-критерия-зависимых выборок для сравнения средних размеров. В таблице 15, и на рисунке 34 ясно иллюстрируют тот факт, что операции, в которых использовалась МРТ в качестве интраоперационной навигации, обычно требовали гораздо больше времени для завершения. Кроме того, авторы смогли предположить, исходя из данных, что у тех, кто использовал иУЗИ, было меньше различий в продолжительности операций.

Клинические примеры 1,2,3 показали, что чувствительность иУЗИ по сравнению с послеоперационным МРТ-исследованием ГМ составляет 96,7 % при 100 % специфичности. Это дает основание сделать заключение, что иУЗИ является точным методом контроля тотальности удаления ФКД ГМ.

Однако при изучении диссертации возникли вопросы, на которые хотелось получить ответ.

1. У вас хорошо описана клиника, хорошее не инвазивное обследование, можно ли в дальнейшем обойтись без имплантации электродов при этой патологии? Ваше мнение.
2. Проводили Вы синхронную запись ЭЭГ и ЭКоГ в момент проведения удаления ФКД с использованием иУЗИ. Не искажало ли это Ваши данные или ЭЭГ или ЭКоГ и как это могло повлиять на исход операции.
3. В чем отличие удаления опухоли головного мозга или ФКД с клиникой эпилепсии с использованием иУЗИ.
4. Представлен алгоритм выбора тактики лечения пациентов с ФКД. Вы сами разработали этот алгоритм? Так как из текста не понятно.
5. В тех случаях, когда эпилептогенная зона локализуется в функционально значимой зоне или эпилептогенная зона не установлена, однако выявлена ФКД как Вы поступали в этом случае.

Я не буду останавливаться на техники описания операций. Это сделано очень хорошо. Отлично выполненные иллюстрации.

Клинические примеры очень хорошо подтверждают правильный выбор автора в реализации своих планов для достижения хорошего эффекта.

Использованные методы статистической обработки соответствуют современным требованиям, а их результаты отличаются высокой степенью достоверности.

Интересно представлен обзор литературы, из которого можно сделать вывод, что благодаря появлению нейровизуализационных методов стало возможным визуализировать эпилептогенное поражение, определять объем резекции. Таким образом, обзор литературы информативен. В работе хорошо переплетаются собственные данные с литературным материалом, что подтверждает эрудицию автора в рассматриваемой отрасли. Необходимо отметить, что представленный в работе

литературный обзор свидетельствует о большом объеме переработанного материала и выборе собственного направления.

Заключение написано хорошо и не требует дополнений.

Диссертация достаточно иллюстрирована.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Число и представительность публикаций достаточно.

Выводы и основные практические рекомендации диссертации обоснованы, соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Тем не менее, по ходу доклада в тексте были заданы вопросы, которые носят принципиальный характер и потребовали объяснения соискателя ученой степени. Заданные вопросы носят дискуссионный характер и лишний раз подчеркивают тот интерес, который вызывает рецензируемая научная работа. Необходимо отметить, что диссертация написана грамотно, хорошим литературным языком.

Заключение. Диссертационное исследование Симфукве Кейта «ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ, ВЫЗВАННОЙ ФОКАЛЬНОЙ КОРТИКАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ (ФКД)» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II (кандидатская). Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019г., а её автор, Симфукве Кейт заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности – 3.1.10. нейрохирургия.

Официальный оппонент: доктор медицинских наук, по специальности 3.1.10. нейрохирургия. Профессор, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБУ ВО «Уральский государственный Медицинский университет» Минздрава России.

Шершевер А.С.

28 АПР 2023

Подпись Шершевера А.С. заверяю.
Начальник Управления кадровой политики и
правового обеспечения



620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

Почтовый адрес организации г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3 usma@usma.ru, 8
(343) 214-86-71; Факс (343) 371-64-00
shershever@mail.ru (8 912 24 64 671)