

ОТЗЫВ

**на диссертацию Бердинова Фархада Бахрамджановича
«Хирургическое лечение эпилепсии у детей с туберозным склерозом»,
представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских
наук по специальности 3.1.10. Нейрохирургия в диссертационный совет
ПДС 0300.013 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы
народов имени Патриса Лумумбы»**

Актуальность темы исследования

Туберозный склероз (ТС) представляет собой аутосомно-доминантное мультисистемное заболевание, обусловленное патогенными вариантами генов TSC1 и TSC2, приводящими к конститутивной активации сигнального пути mTOR и формированию пороков кортикального развития (кортикальных туберов), субэпендимарных узлов и субэпендимарных гигантоклеточных астроцитов. Эпилепсия является наиболее частым неврологическим проявлением ТС, дебютирует преимущественно на первом году жизни и приобретает фармакорезистентное течение у 63–75% пациентов. Ранний дебют и неконтролируемые приступы ассоциированы с задержкой психомоторного развития, интеллектуальной недостаточностью и расстройствами аутистического спектра, в связи с чем своевременное достижение контроля над приступами рассматривается как модифицируемый фактор нейрокогнитивного прогноза.

Хирургическое лечение фармакорезистентной эпилепсии при ТС позволяет добиться прекращения приступов более чем у половины оперированных детей, однако в международных рекомендациях оно по-прежнему характеризуется как недостаточно используемый метод. Основные препятствия связаны с мультифокальным и нередко двусторонним характером структурных изменений, множественностью типов приступов, диссоциацией данных семиологии, скальповой ЭЭГ и МРТ, а также с трудностью выделения ведущего эпилептогенного тубера и определения роли перитуберальной коры. Критерии отбора пациентов на инвазивный ЭЭГ-мониторинг, выбор между

субдуральными и глубинными электродами, а также оптимальный объём резекции остаются предметом дискуссии; отечественные исследования, посвящённые стереоэлектроэнцефалографии (стерео-ЭЭГ) у детей с ТС, немногочисленны. Изложенное определяет актуальность темы диссертационного исследования Ф.Б. Бердинова и его практическую значимость для детской эпилептохирургии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Работа основана на ретроспективном анализе результатов обследования и лечения 62 детей с фармакорезистентной эпилепсией, ассоциированной с ТС, отобранных из 156 пациентов, обследованных на амбулаторном этапе в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в период с 01.2017 по 08.2024. Инвазивный ЭЭГ-мониторинг выполнен 35 пациентам (стерео-ЭЭГ у 32 детей с имплантацией 441 глубинного электрода, субдуральная ЭЭГ у 4 детей, у одного пациента методы применены поэтапно). Хирургическое лечение проведено 52 детям, которым выполнено 60 вмешательств; медиана послеоперационного наблюдения составила 37,5 мес [29; 56] при минимальном сроке 12 мес. Для моноцентрового исследования в данной нозологической группе объём материала является достаточным для решения поставленных задач.

Цель и задачи исследования сформулированы корректно, положения, выносимые на защиту, и выводы в целом соответствуют задачам и вытекают из полученных результатов. Практические рекомендации изложены конкретно и применимы в работе центров, занимающихся хирургическим лечением эпилепсии у детей; вместе с тем часть из них имеет характер обобщения клинического опыта, а не прямого следствия проведённого анализа (см. раздел замечаний).

Достоверность полученных результатов

Достоверность результатов обеспечивается однородностью исследуемой когорты (верифицированный по критериям 2021 г. диагноз ТС, верифицированная фармакорезистентность), подробной первичной

медицинской документацией, стандартизированным протоколом предхирургического обследования с обсуждением каждого случая на мультидисциплинарном эпилептологическом консилиуме, использованием общепринятой классификации исходов ILAE и адекватного набора статистических методов: непараметрических критериев с поправкой на множественные сравнения, критерия Мак-Немара для связанных выборок, логистической регрессии, анализа Каплана–Мейера и модели пропорциональных рисков Кокса с проверкой допущения о пропорциональности по остаткам Шенфельда. Исследование одобрено локальным этическим комитетом и выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Научная новизна и практическая значимость

В работе на отечественном материале проведена систематическая оценка диагностической значимости стерео-ЭЭГ в предхирургическом обследовании детей с эпилепсией при ТС. Показано, что у оперированных пациентов после стерео-ЭЭГ эпилептогенная зона была ограничена одним регионом в 72,7% случаев против 18,2% по данным скальповой ЭЭГ (критерий Мак-Немара, $p = 0,001$), при этом у 12 из 22 пациентов региональный паттерн выявлялся только при инвазивном мониторинге. Установлены независимые факторы, ассоциированные с отказом от инвазивной ЭЭГ: соответствие семиологии приступов данным скальповой видео-ЭЭГ (аОШ 0,188; 95% ДИ 0,049–0,717) и наличие кальцифицированного тубера в предполагаемой эпилептогенной зоне (аОШ 0,193; 95% ДИ 0,051–0,726). Резекция эпилептогенного очага в лобной доле выделена как независимый фактор, ассоциированный с благоприятным исходом (аОШ 0,27) и снижением риска возобновления приступов (HR 0,34; 95% ДИ 0,13–0,92). Проанализирована структура неудовлетворительных исходов и причины повторных вмешательств.

Практическая значимость работы определяется формализацией показаний к инвазивному ЭЭГ-мониторингу и выбору его метода с учётом возраста и толщины костей свода черепа, детальным описанием техники имплантации субдуральных и глубинных электродов, протокола интраоперационного

нейрофизиологического мониторинга и основных видов резективных и дисконнективных вмешательств. Результаты внедрены в работу нейрохирургического отделения ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» и в учебный процесс кафедры нервных болезней и нейрохирургии им. проф. Ю.С. Мартынова РУДН и могут быть использованы при подготовке клинических рекомендаций по хирургическому лечению эпилепсии у детей.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 149 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и трёх приложений. Работа иллюстрирована 40 рисунками и 27 таблицами. Библиографический указатель включает 116 источников (15 отечественных и 101 зарубежный), значительная часть которых опубликована в последние пять лет.

Во введении обоснованы актуальность и степень разработанности темы, сформулированы цель, четыре задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, представлены сведения об апробации, внедрении и личном вкладе автора.

В первой главе проанализированы современные данные о генетике и патогенезе эпилепсии при ТС, консервативной терапии (вигабатрин, ингибиторы mTOR), методах нейровизуализации и нейрофизиологического обследования, включая инвазивные, а также о результатах различных хирургических тактик. Обзор логично структурирован и обосновывает необходимость проведённого исследования.

Во второй главе представлены дизайн исследования, критерии включения и исключения, алгоритм отбора пациентов, методика предхирургического обследования, показания и техника субдуральной ЭЭГ и стерео-ЭЭГ с использованием безрамной навигационной системы, протокол корковой стимуляции, техника туберэктомии, лобэктомии, мультилобарных резекций, заднеквадрантной дисконнекции и периинсулярной гемисферотомии, протокол

интраоперационного нейрофизиологического мониторинга, методы патоморфологического исследования, оценки исходов и статистической обработки. Описание хирургических методик детально и хорошо иллюстрировано собственными интраоперационными наблюдениями.

В третьей главе изложены клинико-анамнестические, нейровизуализационные и нейрофизиологические характеристики пациентов, результаты неинвазивного и инвазивного ЭЭГ-мониторинга, сопоставление семиологии, скальповой ЭЭГ и стерео-ЭЭГ, структура выполненных вмешательств, исходы, осложнения, результаты одно- и многофакторного анализа и анализа выживаемости. Представлены клинические примеры, наглядно демонстрирующие принципы принятия решений.

В заключении обобщены полученные результаты и проведено их сопоставление с данными литературы. Выводы (4) и практические рекомендации (7) соответствуют задачам исследования.

Публикации и апробация

По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых изданиях (3 в журналах, индексируемых в Scopus и входящих в Перечень ВАК, 1 в журнале Перечня ВАК) и 6 тезисов в материалах отечественных и международных конференций. Основные результаты доложены на всероссийских и международных научных форумах, включая IX Всероссийский съезд нейрохирургов и I Конгресс международного общества по хирургическому лечению эпилепсии. Публикации в достаточной мере отражают содержание работы.

Замечания

Принципиальных возражений по существу работы нет. Вместе с тем при её изучении возникли замечания, которые не снижают общей положительной оценки работы: технические неточности носят дискуссионный характер и могут быть учтены в дальнейших публикациях автора.

Вопросы к диссертанту

1. Какие критерии использовались для определения, ведущего эпилептогенного тубера по данным стерео-ЭЭГ при мультифокальном поражении (зона начала приступа, количественные показатели эпилептогенности, высокочастотные осцилляции, ответ на корковую стимуляцию), и как соотносилась зона начала приступа с центром тубера и перитуберальной корой?

2. У какого числа пациентов группы стерео-ЭЭГ по результатам неинвазивного обследования хирургическое лечение исходно не планировалось, и в скольких случаях инвазивный мониторинг привёл к сужению или расширению планируемого объёма резекции?

3. Какие гистологические варианты были верифицированы в резецированной ткани (тубер, перитуберальная кора, иные изменения) и различались ли исходы в зависимости от включения перитуберальной ткани в объём резекции?

4. Чем, по мнению автора, объясняется отсутствие в выборке исходов ILAE II–III, и какой временной точке соответствует представленное распределение исходов?

5. Получали ли пациенты ингибиторы mTOR до или после операции, и учитывался ли этот фактор при анализе исходов?

Заключение

Диссертация Бердинова Фархада Бахрамджановича «Хирургическое лечение эпилепсии у детей с туберозным склерозом», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.10. Нейрохирургия, является завершённой самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи: улучшение результатов хирургического лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей с туберозным склерозом на основе дифференцированного подхода к предхирургическому обследованию с применением стерео-ЭЭГ и

выявления прогностических факторов исхода. По актуальности, объёму клинического материала, методическому уровню, научной новизне и практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 2.2 раздела II Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утверждённого учёным советом РУДН (протокол № УС-1 от 22.01.2024), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Бердинов Фархад Бахрамджанович заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.10. Нейрохирургия.

Официальный оппонент:

Главный врач
ФГБУ «ФЦН» Минздрава России (г. Тюмень)
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор



(3.1.10. Нейрохирургия,
медицинские науки)

Подпись Суфианова Альберта Акрамовича удостоверяю
начальник отдела кадров

А.А. Суфианов

С.М. Бражевская

Согласен на обработку моих персональных данных
«29» сентября 2026 г.

А.А. Суфианов