

## УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора института  
по научной работе,  
ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского  
ДЗМ» доктор медицинских наук, профессор  
\_\_\_\_\_ М.Л. Рогаль

« 27 » октября 2021г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» о научной и практической значимости диссертации Косырьковой Александры Вячеславовны «Предоперационное планирование и интраоперационная идентификация пирамидных трактов в хирургии супратенториальных опухолей головного мозга», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.10. - нейрохирургия.

### Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа посвящена вопросу лечения глиом, расположенных вблизи пирамидного тракта, при удалении которых особенно сложно соблюдать онкофункциональный баланс (Мартынов Б.В., 2012). Результаты хирургии опухолей данной локализации характеризуются высокой частотой послеоперационного моторного дефицита и неудовлетворительными показателями объема резекции.

При удалении опухолей, расположенных вблизи моторных центров головного мозга, транзиторный моторный дефицит может достигать 96% (Rossi M. et al., 2019), а стойкий – 47% (González-Darder JM. et al., 2010). Объем резекции опухолей у пациентов с данной локализацией процесса также неудовлетворительный. В ряде публикаций количество тотального удаления глиом не превышает 56-64% (Ren XH.

et al., 2018; Shibani E. et al., 2015). Кроме того, большинство авторов указывают объем резекции только контрастируемой части опухоли, в то время как объем удаления контрастнегативной зоны отека/инфильтрации, где показатели радикальности особенно низки, также имеет прогностическое значение (Yan J-L. et al., 2017).

Сегодня нейрохирурги обладают целым рядом методик, которые помогают улучшить результаты оперативного лечения, но идентифицировать волокна КСТ можно только с помощью МР-трактографии (периоперационно) и с помощью прямой субкортикальной стимуляции (интраоперационно). Войдя в клиническую практику, каждая из данных методик значительно улучшила функциональные и онкологические исходы операций. Так с помощью прямой электрической стимуляции удалось снизить частоту стойкого тяжелого послеоперационного неврологического дефицита с 8,2% до 3,4% и увеличить радикальность удаления с 58% до 75% (De Witt Hamer P.C. et al., 2012). Диффузионно-тензорная трактография (ДТ-трактография) позволила уменьшить частоту нарастания пареза в послеоперационном периоде с 32,8% до 15,3% (Wu J-S. et al., 2007). При этом наилучших результатов удается достичь при сочетании методик, что сокращает время операции и позволяет уменьшить риск осложнений, таких как интраоперационные эпилептические приступы (Bello L. et al., 2010).

Однако, на сегодняшний день сохраняется много нерешенных вопросов относительно применения каждого из этих методов. Что касается прямой электрической субкортикальной стимуляции, то среди нейрохирургов нет единого мнения, какой вид стимуляции лучше: моно- или биполярная (Gomez-Tames J. et al., 2018), высоко- или низкочастотная (Szelényi A. et al., 2011), картирование в состоянии наркозного сна или в условиях пробуждения, анодальная или катодальная стимуляция (Rossi M. et al., 2019; Shibani E. et al., 2015). Кроме того, различаются представления о минимальной силе тока, при которой необходимо остановить резекцию во избежание нарастания мышечной слабости после операции. Она варьирует от 2 до 10 мА (Duffau H. et al., 2003; 2000; Moiyadi A. et al., 2018).

ДТ-трактография вызывает не меньше вопросов. Многие авторы отмечают

субъективность данной методики, зависимость от выбранного алгоритма и порога фракционной анизотропии (ФА), низкую точность, особенно в сложных анатомических областях и при наличии патологического процесса (Тоноян А.С. с соавт., 2016). Также, как и в отношении пороговой силы тока при прямой стимуляции, для трактографии не установлено минимально допустимое расстояние до интересующего тракта, на котором необходимо прекратить удаление.

Отдельный вопрос – прогнозирование нарастания моторного дефицита после операции на основании предоперационных данных, что является важным аспектом планирования оперативного лечения, информирования пациента и его родственников. Для решения этой задачи активно используются методы простого статистического анализа (Raso A. et al., 2017; 2018). Однако на сегодняшний день отсутствует объективный метод, позволяющий прогнозировать риск нарастания моторного дефицита индивидуально для каждого пациента.

Неудовлетворительные результаты хирургии глиальных опухолей, расположенных вблизи КСТ, отсутствие четких показаний к использованию различных диагностических методик, а также отсутствие возможности на дооперационном уровне объективно прогнозировать риск нарастания моторного дефицита в послеоперационном периоде определяют актуальность диссертационной работы Косырьковой А.В.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Изучены факторы, влияющие на развитие транзиторного и стойкого моторного дефицита, у пациентов с глиомами вблизи кортикоспинального тракта и моторной коры.

Произведена оценка объема резекции глиом, расположенных вблизи кортикоспинального тракта и моторной коры, в режимах T2-FLAIR и T1 с внутривенным контрастированием, анализ факторов, влияющих на радикальность операции.

Оценена общая и безрецидивная выживаемость у пациентов с глиомами

вышеуказанной локализации с анализом факторов, влияющих на продолжительность общего и безрецидивного периодов жизни.

Проведена детальная оценка данных диффузионно-тензорной трактографии (типа взаимоотношения опухоли и кортикоспинального тракта на основании данных его 3D-реконструкции и количественных параметров, включающих фракционную анизотропию, измеряемый коэффициент диффузии (ИКД), условное количество волокон) во взаимосвязи с неврологическим статусом, интраоперационными данными нейрофизиологического мониторинга, радикальностью хирургии и динамикой моторного статуса в послеоперационном периоде.

Впервые проведен анализ сравнительной поточечной моно- и биполярной прямой субкортикальной электрической стимуляции при удалении объемных образований вблизи моторной коры и кортикоспинального тракта.

Впервые создана сверточная нейронная сеть, способная прогнозировать риск нарастания моторного дефицита в послеоперационном периоде, основываясь на данных дооперационной МРТ.

### **Значимость полученных соискателем результатов для науки и практической деятельности**

На основании полученных результатов были уточнены показания к применению предоперационной диффузионно-тензорной трактографии, а также предложены способы интерпретации данных этого исследования для прогнозирования объема резекции, риска нарастания моторного дефицита и планирования оперативного вмешательства.

Детализированы показания к использованию прямой электрической стимуляции. Уточнена методика использования непрерывной монополярной субкортикальной стимуляции у пациентов с глиальными опухолями вблизи моторной коры и кортикоспинального тракта.

Создана нейронная сеть, способная прогнозировать риск развития моторного дефицита после операции у пациентов с супратенториальными глиомами на основании данных предоперационной МРТ.

## **Структура и содержание работы**

Диссертация изложена на 192 страницах машинописного текста. Состоит из введения, трёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 84 рисунками и 7 таблицами. Библиографический указатель содержит 157 источников (31 отечественный и 126 зарубежных).

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Материалы диссертации внедрены в практику 9 нейрохирургического отделения (черепно-мозговая травма) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и могут быть рекомендованы для внедрения в практику всех нейрохирургических отделений, в которых проводится диагностика и хирургическое лечение пациентов с супратенториальными глиальными опухолями головного мозга.

ДТ-трактография при предоперационном обследовании пациентов с глиомами головного мозга, расположенными вблизи КСТ, может быть рекомендована для рутинного использования, так как дает ценную информацию о типе взаимоотношения между опухолью и трактом, позволяет осуществить планирование операции и спрогнозировать риск нарастания моторного дефицита.

Монополярная стимуляция может рутинно использоваться в ходе удаления опухолей, расположенных вблизи КСТ, поскольку не уступает биполярной ни по частоте получаемых моторных ответов, ни по пороговой силе тока.

Использование для прогнозирования нарастания моторного дефицита сверточной нейронной сети позволяет объективно подойти к данному вопросу и обоснованно информировать пациента и его родственников о данном риске.

Основные результаты, положения и выводы диссертации могут быть использованы в лекционных курсах и практических занятиях при подготовке студентов медицинских ВУЗов, ординаторов, аспирантов, а также на курсе повышения квалификации и профессиональной подготовки по направлению «нейрохирургия».

## **Печатные работы, полнота изложения основных результатов диссертации в опубликованных научных работах**

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, которые полностью отражают основные положения, результаты и выводы диссертационного исследования. Из них 2 статьи - в научных рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки РФ, 6 - в виде тезисов в сборниках отечественных (2) и международных (4) конференций, съездов и конгрессов.

### **Замечания к работе**

Хирургия глиом, расположенных вблизи моторных центров головного мозга, является сложной задачей для нейрохирурга. При анализе диссертации принципиальных недостатков выявлено не было, критических замечаний не возникло. В тексте диссертации имеют место опечатки и описки, которые не уменьшают клиническую и научную значимость работы. Однако, необходимо отметить ряд ограничений исследования.

Анализ динамики моторного статуса в послеоперационном периоде был одним из ключевых моментов в данной работе, однако для ретроспективных пациентов информация о появлении или нарастании мышечной слабости после хирургического лечения была получена на основании анализа данных медицинской документации, что делает результат исследования зависимым от качества заполнения истории болезни. Однако, необходимость включения большого количества пациентов, особенно для обучения нейронной сети, не позволяет ограничиться только проспективным исследованием.

Главным ограничением нейронной сети является возможность прогнозировать нарастание моторного дефицита непосредственно после операции, в то время как для пациента и хирурга наибольший интерес представляет риск развития именно стойкого моторного дефицита.

В этой связи было бы интересным для обучения нейронной сети значительно увеличить выборку пациентов и отследить катамнез.

В рамках дискуссии необходимо отметить следующее:

1. Автор указал на отсутствие взаимосвязи между пороговой силой тока и



ухудшением моторного статуса после операции. Однако в работе средняя пороговая сила тока составила 12 мА, что является довольно высоким показателем для опухолей данной локализации. Почему резекция опухолей не продолжалась с использованием снижения пороговой силы тока?

2. Данные предоперационной ДТ-трактографии могут быть интегрированы в различные интраоперационные навигационные системы. Почему данная методика не использовалась рутинно в данном исследовании?

3. Автор рассматривает группу пациентов с улучшением моторных функций после операции, в том числе пациентов с глубоким гемипарезом. Однако предикторы благоприятного исхода не исследованы. Данный вопрос также может иметь практическую значимость.

4. Одной из задач диссертационной работы являлась оценка общей и безрецидивной выживаемости у пациентов со злокачественными глиомами. Но не совсем понятно, всем ли пациентам было проведено адъювантное лечение, которое также непосредственно влияет на продолжительность жизни и срок возникновения рецидива?

Сформулированные вопросы носят сугубо дискуссионный характер и не уменьшают общую положительную оценку диссертационной работы.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Косырьковой Александры Вячеславовны на тему «Предоперационное планирование и интраоперационная идентификация пирамидных трактов в хирургии супратенториальных опухолей головного мозга», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.10. - нейрохирургия, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной актуальной задачи - улучшение планирования операций и результатов лечения пациентов с глиомами, расположенными вблизи кортикоспинального тракта, что имеет существенное значение для практической нейрохирургии.

По своей актуальности, достоверности полученных результатов,

обоснованности выводов, научной, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842, (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168, с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 №751), а соискатель заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.10. – нейрохирургия.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Косырьковой Александры Вячеславовны обсужден и утвержден на совместном заседании проблемно-плановой комиссии № 4 «Заболевания и повреждения нервной системы» с участием сотрудников отделений неотложной нейрохирургии, центра радиохирургии, отделения лучевой диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», протокол заседания № 16/2021 от 08.10.2021 года.

Научный сотрудник  
отделения неотложной нейрохирургии  
ГБУЗ «НИИ СП  
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»  
доктор медицинских наук  
(14.01.18 – «нейрохирургия»)

25.10.2021г.

А.В. Природов

Подпись д.м.н. А.В. Природова  
Заверяю

Ученый секретарь ГБУЗ  
«НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»  
кандидат медицинских наук

О.Б. Шахова