



**Федеральное государственное
бюджетное учреждение**

«Федеральный центр нейрохирургии»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации (г. Новосибирск)

(ФГБУ «ФЦН» Минздрава России (г. Новосибирск))

Немировича-Данченко ул., д. 132/1,

Новосибирск, 630087

тел. (383)349-83-00 (доб. 408),

e-mail: info@neuronsk.ru; https://www.neuronsk.ru

ОКПО 38813548, ОГРН 1125476088825,

ИНН/КПП 5403338271/540301001

15.05. 2024 г. № 11-0/420/24

на № _____ от _____

По месту требования

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Рзаева Джамия Афет оглы - доктора медицинских наук, главного врача
Федерального государственного бюджетного учреждения "Федеральный центр
нейрохирургии" Министерства здравоохранения Российской Федерации (г.
Новосибирск), профессора кафедры нейронаук Института медицины и
психологии В.Л. Зельмана Новосибирского национального исследовательского
государственного университета, заведующего кафедрой нейрохирургии
Новосибирского государственного медицинского университета, доцента ВАК
на диссертацию ГАЛИМОВОЙ Резиды Маратовны на тему
**«ФОКУСИРОВАННЫЙ УЛЬТРАЗВУК ПОД КОНТРОЛЕМ МАГНИТНО-
РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ, БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ, НОВЫЕ
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ»**, представленной на соискание учёной
степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.24. – «Неврология» и
3.1.10. – «Нейрохирургия»

Актуальность темы диссертации

Данное научное исследование актуально. Экстрапирамидные расстройства - один из сложных разделов клинической неврологии. Двигательные расстройства — это группа нередких заболеваний. Наиболее часто встречающимися нозологиями из группы экстрапирамидных двигательных расстройств являются болезнь Паркинсона (БП), эссенциальный тремор и первичная дистония. Например, распространенность БП в возрастной группе старше 65 лет достигает 2–3 %, а в возрасте старше 80 лет у 4–10 %. В 15 % случаев БП возникает до 45 лет. Особенность течения всех нозологий этой группы такова, что у страдающих пациентов довольно рано развивается инвалидизация, что само по себе является значимой социальной проблемой.

Медикаментозная терапия у пациентов с двигательными расстройствами достаточно эффективна, но после появления осложнений консервативной терапии или резистентности к ней, встает вопрос о применении нейрохирургического лечения с целью коррекции двигательных нарушений. Более раннее направление пациентов на хирургическое лечение позволяет сохранить социальную активность пациентов с экстрапирамидной патологией.

Хирургическое лечение двигательных расстройств развивалось с момента зарождения неврологической хирургии в конце XIX – начале XX века. Метод глубинной стимуляции осуществил революцию в функциональной нейрохирургии и уже с начала 90-х годов прошлого века широко используется в лечении пациентов с экстрапирамидными двигательными расстройствами.

Новым методом лечения пациентов с экстрапирамидными двигательными расстройствами, который получает все большее распространение, является фокусированный ультразвук высокой интенсивности под контролем магнитно-резонансной томографии (МР-ФУЗ). Этот метод довольно молод, первые публикации применения его в клинической практике датируются 2009 годом. Важным преимуществом этой методики является меньший риск геморрагических и инфекционных осложнений, а также возможность воздействия на несколько мишеней во время одной процедуры, что крайне сложно осуществить при проведении инвазивного вмешательства.

Необходимость уточнения критериев отбора пациентов с двигательными нарушениями на лечение методом МР-ФУЗ, внедрение технологических решений, разработка алгоритмов ведения пациентов с двигательными расстройствами, решение вопроса о безопасности двусторонних деструктивных вмешательств данным методом определяет актуальность данной работы.

Все вышесказанное дает основание считать, что тема диссертационного исследования имеет большое научное и практическое значение.

Научная новизна исследования, обоснованность и достоверность результатов исследования, выводов и практических рекомендаций

Новизна исследования, проведенного диссертантом, заключается в том, что автором подробно оценены различные направления применения фокусированного ультразвука под контролем МРТ в лечении двигательных расстройств и разработаны новые технологические решения использования. Описанный опыт одномоментного двустороннего лечения дрожания рук при эссенциальном треморе без развития побочных эффектов является мировым приоритетом. В мире двусторонние деструкции (не путем использования новой технологии фокусированного ультразвука, а стандартными радиочастотными или термическими методиками) давно уже не проводятся из-за высокого риска возникновения осложнений. Однако в приведенной в диссертационном исследовании серии двусторонних деструкций не было выявлено серьезных осложнений, что вызывает дополнительный интерес к результатам работы. Проведение лечения методом МР-ФУЗ при преимущественно дрожательных фенотипах болезни Паркинсона с одновременным воздействием на две мишени, как РТТ и VIM, для снижения симптомов не только дрожания, но и ригидности, брадикинезии и рецидивов тремора, также является мировым приоритетом. В работе Резиды Маратовны подробно описан первый в РФ опыт лечения цервикальной и других форм дистоний методом МР-ФУЗ. Автор впервые предложила использование комбинации различных мишеней на основании характера клинического синдрома. Кроме того, в диссертационной работе подробно описана реализация технологии лечения методом МР-ФУЗ под удаленным телемедицинским контролем, научно обоснована ее эффективность

и безопасность. Данный опыт также является мировым приоритетом. Работа выполнена с использованием современных методов статистического анализа. Выводы представляются убедительными и обоснованными, опираются на ранее проведенные научные исследования и на результаты собственных данных. Экспериментальная часть работы обладает не только научной, но и практической ценностью для здравоохранения в целом. Цель, задачи, выводы и практические рекомендации соответствуют друг другу.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 301 страницах машинописного текста, включая 14 таблиц и 71 иллюстрацию. Состоит из введения, 9 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 485 источников, из которых 159 отечественной литературы.

Первая глава представлена литературным обзором и отражает всесторонний взгляд на современное состояние проблемы лечения двигательных экстрапирамидных нарушений. Отдельно отражен мировой опыт использования фокусированного ультразвука под контролем МРТ. Во второй главе традиционно представлены материалы, методы и представлен дизайн исследования. Подробно описана технология лечения фокусированным ультразвуком. В главе 3 описаны технологические решения в лечении эссенциального тремора, а также осложнения, ближайшие и отдаленные (катамнез 12 месяцев) результаты лечения этой патологии. В главе 4 описан пионерский опыт двустороннего лечения эссенциального тремора. Глава 5 посвящена лечению преимущественно дрожательного фенотипа болезни Паркинсона. В лечении преимущественно дрожательного фенотипа показаны отдаленные результаты, карта соникаций и важность включения дополнительно мишени (РТТ) для этой группы пациентов. Лечение преимущественно акинетико-ригидного фенотипа болезни Паркинсона в мире тоже находится в начале своего пути и опыт лечения таких пациентов крайне интересен. Глава 6 посвящена применению метода МР-ФУЗ у пациентов с различными формами дистоний. В главе 7 описаны варианты применения технологии МР-ФУЗ в лечении неэкстрапирамидной патологии, в частности, гамартомы гипоталамуса

и различных вариантов нейропатической боли. Глава 8 посвящена оригинальному решению, позволяющему внедрять и проводить МР-ФУЗ операции под онлайн наблюдением экспертов. В главе 9 рассмотрены разработанные в процессе внедрения МР-ФУЗ технологические решения по улучшению эффективности и безопасности лечения. Также автор разработала МРТ-совместимое устройство для оценки тремора головы, зафиксированной в стереотаксическом шлеме. Современный и высокий уровень работе добавляет использование нейросетевых моделей с элементами искусственного интеллекта при расчете параметров соникации для достижения строго определенной температуры, которые оказались эффективнее обычных линейных моделей, что вероятно связано с большим количеством влияющих факторов и нелинейностью их влияния.

Значимость полученных результатов для развития научных знаний в области неврологии и нейрохирургии

Диссертационная работа Галимовой Резиды Маратовны вносит важный вклад в развитие неврологии и нейрохирургии, поскольку в результате ее выполнения разработаны технологические решения для проведения лечения двигательных расстройств и других патологий центральной нервной системы методом фокусированного ультразвука под контролем МРТ: доказана эффективность таламотомии методом МР-ФУЗ для лечения резистентного к консервативной терапии эссенциального тремора с уменьшением до 71,4% проявлений дрожания с возможностью проведения повторных операций при отсутствии достижения оптимальной клинической картины или возврате тремора; впервые представлено успешное одномоментное двустороннее лечение ЭТ с использованием данной технологии у нескольких пациентов без развития побочных эффектов; также оценены эффективность, ранние и отдаленные результаты лечения преимущественно дрожательных фенотипов болезни Паркинсона со снижением выраженности симптомов болезни по шкале UPDRS III на 40,1%; впервые показано преимущество одномоментного проведения паллидотрактомии и таламотомии вентроинтермедиального ядра таламуса для уменьшения рецидивов и улучшения результатов лечения. В

случае пациентов с акинетико-ригидными фенотипами БП проведение паллидотрактомии методом МР-ФУЗ показало улучшение у всей когорты пациентов, что дает возможность для расширения показаний к использованию метода. Описанный в работе опыт лечения методом МР-ФУЗ цервикальной и других форм дистоний с использованием комбинации различных мишеней раскрывает новое направление в оказании медицинской помощи данной когорте пациентов.

Ценность для практического здравоохранения результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования

Ценность для практического здравоохранения результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования доктора Галимовой не вызывает сомнений, поскольку в результате проведенной работы разработаны технологические решения для применения метода МР-ФУЗ для лечения двигательных и не двигательных расстройств, применение которых в клинической практике значительно расширяет спектр оказания медицинской помощи данной группе пациентов. Помимо этого, ею разработаны алгоритмы отбора, подготовки и ведения пациентов с определением ключевой роли невролога и нейрохирурга на каждом этапе. Представленные в работе чек-листы безопасности пациентов и проведения лечения методом МР-ФУЗ, линейные и нейросетевые модели для прогнозирования температуры в точках воздействия с учетом особенностей костей черепа пациента и параметров соникации, позволяют медицинским центрам, внедряющим данную технологию, активно их использовать в практической деятельности. С практической точки зрения важным моментом является подробное описание проведения одновременного двустороннего лечения с помощью МР-ФУЗ для лечения дрожания в случае эссенциального тремора. В диссертационной работе впервые предложено применение одномоментного воздействия на две мишени (РТТ и VIM) методом МР-ФУЗ, подробно описано проведение данного лечения для снижения риска рецидивов тремора при преимущественно дрожательных фенотипах болезни Паркинсона.

Проведение дисконнекции гамартомы гипоталамуса методом фокусированного ультразвука под контролем МРТ позволит избежать риска открытого микрохирургического вмешательства.

Представленный первый в мире опыт удаленного запуска данной технологии, который компания-производитель внедрила в свою клиническую практику в связи с эпидемией COVID, является одним из прогрессивных шагов.

Сведения о полноте опубликованных научных результатов

По теме диссертационной работы опубликовано 22 печатные работы, из которых 12 статей в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Получено решение о выдаче патента. Работа Галимовой Р.М. прошла апробацию на конференциях российского, международного и регионального уровней.

Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертации.

Диссертационная работа написана литературным языком, встречаются стилистические и орфографические ошибки и опечатки.

Вместе с тем, по тексту работы можно сделать несколько замечаний, требующих разъяснения:

- 1) Неправильно указаны инициалы профессора Э.И. Канделя – написан как Ю.И. Кандель стр. 27 и 28.
- 2) Количество геморрагических осложнений при глубинной стимуляции 34,4% - стр 30. Получается, что каждый третий пациент с DBS с кровоизлиянием? Но это не так. В настоящее время их количество при БП не более 5%, при эпилепсии – до 8%, многие из которых клинически не значимы.
- 3) Авторы применяют свою разработанную шкалу для оценки результата метода ФУЗ - «отлично», «хорошо», «удовлетворительно». Не совсем понятно с научной точки зрения как это аргументировано? Если анализировать работы рандомизированных исследований, то в них

результаты описаны объективно по шкалам UPDRS, CRST - общепринятая концепция. Авторы их тоже применяют, тогда зачем своя шкала – непонятно?

- 4) «Диссекция гамартотомы гипоталамуса» - автор, скорее всего, имел в виду дисконнекция?
- 5) «В результате W.G. Penfield, используя полученную информацию, построил карту таламуса с участками функциональной активности («пенфилдовский гомункулус»)» стр 26. W.G. Penfield с Н. Jasper действительном методом электростимуляции впервые выполнили картирование функциональных значимых зон коры головного мозга, разработав функциональную карту поверхности мозга. Но не таламуса.

Также есть вопросы к данной работе дискуссионного характера:

- 1) В группах, где мишенью для лечения пациентов с дрожательно-доминантной формой БП были мишени - 1. PPT; 2. VIM; 3. PPT+VIM – результаты лечения оказались лучше в группах, где присутствовала мишень PPT. Отсюда вопрос: рекомендует ли автор исследования рассматривать эту мишень для лечения тремора при БП? И какие критерии – кому VIM, кому PPT, кому PPT+VIM?
- 2) Дрожательно-доминантная форма БП характеризуется ведущим симптомом – тремором, который значительно ограничивает качество жизни. Другие моторные проявления у этих пациентов выражены незначительно. Почему при оценке результатов лечения у пациентов с дрожательно-доминантной формой БП использовалась только шкала UPDRS, без CRST? Ведь в рандомизированном исследовании по эффективности и безопасности ФУЗ при БП использовались обе шкалы. Если хирургический метод направлен на лечение тремора – тогда и результат оценивается по уменьшению тремора, а для этого предпочтительнее использовать шкалу оценки тремора.
- 3) Не совсем понятно, что автор подразумевает под рецидивом тремора? У некоторых пациентов проведена повторная операция. Каковы критерии рецидива тремора и необходимость в повторной операции? Какие сроки

необходимо выдерживать после первичной операции, чтобы провести повторную операцию?

- 4) Автором не указана тактика ведения медикаментозной терапии у пациентов после лечения ФУЗ. Менялось ли что-то при достижении результата?
- 5) В исследование включено 45 пациентов с эссенциальным тремором. 37 из 45 проводили одностороннее лечение, пятерым больным – поэтапное двустороннее и трем больным – одномоментное двустороннее воздействие. На основании каких критериев были выбраны 3 пациента для одномоментной таламотомии и 5 пациентов для поэтапной таламотомии?
- 6) На основании полученного опыта применения метода МР-ФУЗ у пациентов с различными двигательными расстройствами, может ли автор рекомендовать проводить этот метод лечения, как предшествующий имплантации системы глубинной стимуляции головного мозга при прогрессировании заболевания?

Возникшие вопросы к исследователю и замечания не влияют на общую положительную оценку работы и носят дискуссионный характер. Принципиальных замечаний по работе нет.

Работа выполнена на высоком уровне. Выводы автора убедительны и представляются достаточно обоснованными, поскольку базируются, как на логике ранее проведенных работ, так и на результатах авторского исследования. Полученные экспериментальные результаты, имеют не только научную, но и практическую ценность. Цель, задачи, выводы и практические рекомендации логично соответствуют друг другу. Существенные замечания к тексту диссертационной работы отсутствуют. Несущественные же носят формальный характер и в основном относятся к вопросам оформления.

В целом, диссертация Р.М. Галимовой на тему «Фокусированный ультразвук под контролем магнитно-резонансной томографии в лечении заболеваний центральной нервной системы: алгоритмы ведения пациентов, ближайшие и отдаленные результаты, новые технологические решения»

является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы неврологии и нейрохирургии. Выполненная работа Р.М. Галимовой полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, и может быть представлена к публичной защите.

Отзыв направляется в Диссертационный совет 24.1.186.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии».

Официальный оппонент, доктор медицинских наук,
Главный врач ФГБУ
«ФЦН» Минздрава России (г. Новосибирск)

Д.А.Рзаев

« 15 » мая 2024 г.

Россия, 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко
Email: d_rzaev@neuronsk.ru
Тел. +7(383)-349-83-00 (доб.401)

Согласен на обработку персональных данных.

Подпись д.м.н. Д.А.Рзаева заверяю:

И.о.начальника отдела кадров

А.В.Воронова

