

ОТЗЫВ официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Данилова Валерия Ивановича на диссертацию Горяйнова Сергея Алексеевича на тему «Метаболическая навигация в хирургии первичных и вторичных опухолевых поражений головного мозга», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10. Нейрохирургия

Актуальность темы выполненной работы

Одним из важных условий оптимальных результатов лечения больных с опухолями головного мозга является радикальность хирургического удаления новообразований с сохранением церебральных функций.

Этому способствует интраоперационная визуализация с помощью КТ, МРТ и навигационных систем.

В последние два десятилетия показана перспективность прямой визуализации под увеличением микроскопа опухолей различной гистологической структуры с помощью метаболической навигации с применением 5-Аминолевуленовой кислоты (5-АЛК).

Данная методика получила распространение в первую очередь при глиомах высокой степени злокачественности. Применение ее при интракраниальных менингиомах, метастазах, глиомах низкой степени злокачественности изучено недостаточно. Остаются нерешенными вопросы применения флуоресценции в хирургическом лечении опухолей, локализованных в функционально значимых зонах мозга, а также при стереотаксических операциях. Важным является проведение исследования количественных характеристик накопления протопорфиринов с помощью спектроскопических исследований. Особое значение имеют знания о предикторах эффективности флуоресценции, учитывая высокую стоимость 5-АЛК.

Диссертационная работа С.А. Горяйнова «Метаболическая навигация в хирургии первичных и вторичных опухолевых поражений головного мозга» посвящена изучению перечисленных вопросов и, бесспорно, является актуальным исследованием.

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

Впервые показана различная чувствительность флуоресцентной

диагностики основных интракраниальных опухолей (доброкачественных и злокачественных глиом головного мозга, менингиом и метастазов) на большой серии пациентов, оперированных в одном учреждении по единому протоколу.

Впервые установлен прогностический эффект пороговых значений кровотока в глиальных опухолях головного мозга, измеренного с помощью предоперационной ASL перфузии и ПЭТ головного мозга с метионином, для прогнозирования свечения опухоли во время оперативного вмешательства.

Показана эффективность и безопасность метода флуоресцентной диагностики при стереотаксической биопсии опухолей головного мозга при высокой чувствительности определения опухолевых клеток в светящихся биоптатах с помощью спектрального зонда, интегрированного с биопсийной канюлей (Патент на изобретение РФ № 2529629 «Устройство для биопсии паренхиматозных органов с одновременным спектроскопическим контролем»).

Впервые установлено влияние противосудорожных препаратов на эффект свечения у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности и выделено 2 типа свечения: фокусное и диффузное.

Впервые выявлена клеточная гетерогенность (плотность клеток и пролиферативный индекс) строения флуоропозитивных и флуоронегативных участков глиом Grade II-III.

Разработана методика сочетанного применения ФД с 5-АЛК и интраоперационного картирования функциональных зон коры мозга, включая двигательные и речевые, а также длинных ассоциативных трактов мозга (аркуатного и лобного косо́го пучков) с использованием краниотомии в сознании с параллельным применением метаболической навигации.

Показана низкая специфичность обнаружения опухолевых клеток в ложе удаленных метастатических опухолей при использовании метаболической навигации по сравнению с глиомами высокой степени злокачественности.

Усовершенствованы способы спектроскопических измерений в нейрохирургии опухолей головного мозга. Получены патенты РФ: № 2497558 «Способ проведения интраоперационной комбинированной спектроскопической диагностики опухолей головного и спинного мозга»; № 115776 «Наконечник нейрохирургического аспиратора с встроенными каналами для спектрального, видео и электрофизиологического контроля с функцией шпателя»; № 183278 «Устройства для нейрохирургической аспирации со спектроскопическим и электрофизиологическим контролем».

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов исследования обусловлена как большим клиническим материалом (403 пациента), так и применением современных

методов статистической обработки данных.

Сбор и обработка информации проведены на хорошем методическом уровне и адекватной статистической обработкой данных, что делает представленные результаты достоверными, а вытекающие из них выводы - обоснованными.

Практические рекомендации изложены конкретно и ясно и могут служить в качестве руководства для специалистов, занимающихся хирургией опухолей головного мозга.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликованы 39 научных работ, которые полностью отражают основные положения, результаты и выводы диссертационного исследования. Из них 16 статей опубликованы в научных рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК Минобрнауки РФ, 6 статей – в иностранных журналах (4 из них – входят в базу Scopus), 4 – в виде патента РФ, 1 монография, 1 глава в иностранной монографии, 11 – в виде тезисов в материалах конференций, съездов и конгрессов (6 из них – на международных и 5 – на отечественных).

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом и оценка автореферата

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы "Материалы и методы исследования", 10 глав исследовательского материала, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Текст изложен на 375 страницах, сопровождается 119 рисунками, 58 таблицами. Список литературы содержит 318 источников (из них 38 отечественных и 280 зарубежных).

Во «Введении» представлено обоснование актуальности темы, обозначена цель и задачи исследования, необходимость разработки алгоритмов применения метаболической навигации в нейроонкологии. Задачи исследования логически вытекают из поставленной цели.

В 1-ой главе «Обзор литературы» рассмотрены современные аспекты применения метаболической навигации в хирургии опухолей головного мозга, показаны нерешенные вопросы. Приводятся различные точки зрения на применение флуоресценции в хирургии глиом головного мозга, интракраниальных менингиом и метастазов как при микрохирургических, так и при стереотаксических операциях. Во 2-ой главе, посвященной материалам и методам исследования, четко обозначена характеристика клинического материала, методов исследования, приведено подробное описание использования метода метаболической навигации, приведены инструменты для статистической

обработки данных. В 3-ей главе выполнен сравнительный анализ чувствительности использования метаболической навигации в хирургии глиом головного мозга различной степени злокачественности, интракраниальных менингиом и метастазов. Показано, что максимальная чувствительность метода флуоресценции отмечается при менингиомах, глиобластомах и анапластических глиомах. В 4-й главе описаны клинические, нейровизуализационные и патоморфологические предикторы эффективности флуоресценции в хирургии глиом головного мозга различной степени злокачественности. Установлено, что прием противосудорожных препаратов уменьшает вероятность флуоресценции глиомы. В тоже время, большой объем контрастирующейся части глиомы, высокий индекс накопления метионина по данным ПЭТ (более 2.2), повышенные показатели кровотока в опухоли по данным АСЛ перфузии – достоверно связаны с фактом свечения опухоли во время резекции. В 5-ой главе показано использование флуоресценции для прицельной биопсии глиом головного мозга при микрохирургических и стереотаксических операциях в хирургии диффузных глиом. В результате убедительно показано преимущество метода для выявления анапластических фокусов в таких глиомах. В 6-ой главе приведены результаты использования флуоресценции в хирургии глиом головного мозга, локализованных в функционально значимых зонах коры и вблизи проводящих путей. Установлено, что локализация опухоли вблизи ФЗЗ не является противопоказанием к применению метаболической навигации, поскольку зоны свечения глиомы и функциональные зоны могут не совпадать у части пациентов. В 7-ой главе выполнена оценка исходов хирургического лечения злокачественных глиом с использованием метода флуоресцентной диагностики у пациентов с глиомами головного мозга. Показаны объемы резекции глиом, выживаемость и неврологические исходы у пациентов, оперированных с применением метода флуоресценции. Восьмая глава посвящена анализу результатов применения флуоресцентной диагностики с 5-АЛК в хирургии интракраниальных менингиом, что позволило в 35% процентах наблюдений выявить дополнительные зоны поражения опухоли в области подлежащей ТМО, костных структур и арахноидальной оболочки. Глава 9 посвящена результатам использования флуоресцентной диагностики с 5-АЛК в хирургии интракраниальных метастазов. Установлено, что несмотря на высокую частоту свечения самой опухоли, флуоресценция в половине случаев носит неспецифический характер в ложе удаленных узлов. На частоту и интенсивность свечения метастазов влияли гистология опухоли, а также факт проведенного ранее радиохирургического лечения. В главе 10 показаны преимущества метода флуоресценции в выявлении опухолевых клеток в ложе удаленных глиом высокой степени злокачественности, когда нейрохирург не визуализирует инфильтративную часть глиомы в белом

свете микроскопа. В главе 11 приводятся данные о применении количественной спектроскопии в нейроонкологии на примере интракраниальных менингиом и метастазов. Показано, что во всех случаях с отсутствием свечения при данных опухолях спектроскопия выявляла накопление протопорфиринов. В 12 главе приводятся данные о фундаментальном исследовании флуоресцентного эффекта в культурах клеток.

Заключение отражает структуру и сущность представленной работы, в котором обобщены полученные результаты, проведено сравнение их с опубликованными ранее исследованиями, что представляет работу как законченное исследование, посвященное решению актуальной научно-практической задачи.

Выводы написаны в научном стиле и вытекают из поставленных задач. Практические рекомендации конструктивны.

В автореферате полностью отражены основные направления научного исследования, методы исследования, научная новизна, положения, выносимые на защиту, выводы и практическая значимость работы. Автореферат изложен на 52 страницах, содержит 16 рисунков и 9 таблиц.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к работе нет. В тексте диссертации встречаются опечатки, которые не влияют на восприятие материала и оценку работы.

Вопросы:

1. Каков биохимический механизм флуоресценции опухолей при применении 5-АЛК?
2. Каковы причины различной флуоресценции у больных с опухолями одной гистологии?


Заключение

Диссертация Горяйнова Сергея Алексеевича на тему «Метаболическая навигация в хирургии первичных и вторичных опухолевых поражений головного мозга» является законченной, самостоятельной, научной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований и разработок, содержится решение крупной и актуальной научной проблемы – создание алгоритмов применения метаболической навигации в хирургии первичных и вторичных опухолей головного мозга различной гистологической природы и степени злокачественности с учетом функциональной значимости прилежащих структур мозга. Диссертация имеет существенное значение для нейрохирургии. Она

полностью соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 N 335, от 02.08.2016 N 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024, от 01.10.2018 N 1168, от 20.03.2021 N 426, от 11.09.2021 N 1539, с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 N 751), а соискатель достоин присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10. Нейрохирургия.

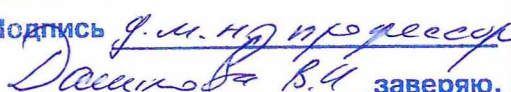
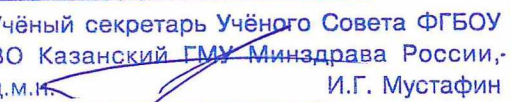
Заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук (14.01.18 – нейрохирургия), профессор, действительный член академии инженерных наук им А.М. Прохорова, лауреат государственной премии в области науки и техники Республики Татарстан, заслуженный врач РФ и РТ


Данилов В.И./

«18» февраля 2022 г.
Согласен на обработку моих персональных данных  Данилов В.И./

Подпись д.м.н. проф. Данилова В.И. подтверждаю:



Подпись  заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.м.н.  И.Г. Мустафин
« _____ » _____ 20 _____ г.

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49
Тел. + 7 (917) 275-22-93, e-mail: valeriy.danilov@kazangmu.ru