

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Кривошапкина Алексея Леонидовича на диссертационную работу Кадырова Шавката Умидовича на тему: «Глиомы глубинных структур мозга», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.10. – нейрохирургия.

Актуальность темы исследования

На заре развития нейрохирургии попытки вмешательств на глубинных структурах мозга заканчивались весьма печально, приводя к 50-70% хирургической летальности и тяжелой инвалидизации (Лапоногов О.А., 1970; Зозуля Ю.А., 1977; McKissok W., 1958; Tovi D., 1961; CheeK W.R., 1966; Roda J.M., 1990). Хирургия глубинных образований мозга в те годы нарушала принципы, сформулированные Н.Н. Бурденко «анатомической доступности и физиологической дозволенности». Появление компьютерной нейровизуализации: в начале 70-х рентгеновской компьютерной томографии, а в 80-е магнитного резонанса, на наших глазах привело к качественным изменениям представлений о взаимоотношениях патологического субстрата с функционально значимыми структурами мозга. Параллельно с ростом диагностических возможностей совершенствовалась техника хирургических вмешательств. Появилась микронеурхирургия, внедрению принципов которой в нашей стране огромное внимание уделял акад. А.Н. Коновалов. Личным примером Александр Николаевич распространял знания минимально инвазивной хирургии мозга. Именно эти достижения позволили появиться работе Кадырова Шавката Умидовича, которая сегодня представлена к защите.

Докторская диссертация посвящена лечению опухолей глубинных структур мозга. Это редкая патология с частотой встречаемости от 2 - 5 % от всех внутричерепных опухолей у детей и взрослых по данным различных авторов

Речь идет об опухолям зрительного бугра или подкорковых узлов: головки хвостатого ядра, лентикулярного ядра, а также зрительного тракта

Сложность удаления глубинных глиом заключается в их труднодоступности в связи с близостью критических зон мозга, повреждение которых во время операции приводит к грубой инвалидизации пациента или летальности. Отсутствие знаний и современных технологий обуславливали плачевные результаты прошлых лет. Однако и в наши дни ввиду редкости патологии отсутствует четкая дефиниция «опухоли глубинных структур» и их топографическая классификация на основе МРТ с высокой разрешающей способностью, не уточнены показания к удалению глиом глубинных структур, требуется переосмысление хирургических доступов в зависимости от варианта глубинной опухоли, не описано применение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга во время удаления глубинной опухоли, не освещены

молекулярно-генетические характеристики глубинных глиом, факторы, влияющие на выживаемость и качество жизни больных.

Таким образом, выполненное Кадыровым Шавкатом Умидовичем научное исследование, посвященное разработке и обоснованию единого методологического подхода к лечению пациентов с глиомами глубинных структур на основании использования современных диагностических и хирургических технологий, является актуальным, перспективным и имеет большое научно-практическое значение для нейрохирургии.

***Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации***

Работа основана на анализе результатов хирургического лечения 217 пациентов с глиомами глубинных структур мозга, что определяет клиническую репрезентативность. Методическое обеспечение исследования детально проработано: все аспекты клинической и визуализационной диагностики, хирургического лечения и послеоперационная оценка выполнены на современном высокотехнологическом уровне.

Исследование выполнено в соответствии с поставленной целью диссертационной работы. Задачи исследования, сформулированные автором, соответствуют поставленной цели. Все положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, научно обоснованы.

Автором проведен анализ ряда клинических, рентгенологических данных и результатов хирургического лечения, потенциально влияющих на качество жизни и показатели выживаемости пациентов с глиомами глубинных структур мозга. На основании проведенного анализа сформирована классификация опухолей глубинных структур мозга, уточнены показания к их хирургическому лечению, систематизированы хирургические доступы к глубинным опухолям, оценена возможность применения и эффективность интраоперационного нейрофизиологического мониторинга при удалении глубокой глиомы, осуществлена оценка отдаленных результатов хирургического лечения, качества жизни пациентов, эффективность комбинированного лечения.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Сопоставление и анализ данных МРТ и МР-трактографии (DTI) впервые позволило определить воздействие глубинных опухолей на конфигурацию и целостность кортикоспинального тракта и сформулировать персонализированный прогноз функционального исхода. Впервые определены критерии использования интраоперационного нейрофизиологического мониторинга при резекции глубинных опухолей и доказано влияние его

применения на функциональные исходы хирургического лечения. Впервые достоверно определены факторы, влияющие на длительность безрецидивного периода и сроки общей выживаемости пациентов с глиомами глубинных структур. Разработаны критерии выбора оптимального хирургического доступа (краниотомии и подходы к опухоли) в зависимости от топографии глубинной опухоли, ее соотношения с кортикоспинальным трактом (по данным МР-трактографии), определена возможность радикального удаления глубинных астроцитов с низким процентом послеоперационной морбидности и летальности. Определены особенности использования интраоперационного нейрофизиологического мониторинга при удалении глубинной опухоли. Изучена эффективность стереотаксической лучевой терапии при пилоидных астроцитомах глубинных структур. Доказана оправданность удаления злокачественных глиом глубинных структур на основании оценки динамики функционального статуса после операции и общей выживаемости после комбинированного лечения.

Полученные результаты имеют теоретическое и прикладное значение для определения показаний и противопоказания к прямому хирургическому вмешательству в зависимости от МРТ характеристик глубинной опухоли и особенностей клинической картины. На основе данных МРТ и МР-трактографии уточнены топографические варианты опухолей глубинной локализации, осуществлена оценка комплекса клинических симптомов пациентов с глиомой глубинных структур в топографических группах.

Полученные результаты работы могут быть использованы при создании рекомендаций по диагностике и хирургическому лечению пациентов с глиомами глубинных структур мозга, в практической деятельности специализированных нейрохирургических отделений при планировании и выборе оптимальной тактики лечения пациентов с глубинными опухолями мозга, в учебном процессе на кафедрах нейрохирургии медицинских вузов.

Содержание и завершенность диссертации

Диссертация изложена на 277 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы «материалы и методы», трёх глав собственного исследовательского материала, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 127 рисунками и 15 таблицами. Указатель литературы содержит 202 источника, из них 20 - отечественных и 182 - зарубежных.

В разделе «**ВВЕДЕНИЕ**» описана актуальность обсуждаемой проблемы, четко сформулирована цель и задачи исследования, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

В главе 1 «**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**» автор последовательно излагает подходы к диагностике и хирургическому лечению в домикрочирургическую эру и после появления

современных средств диагностики, оборудования и микрохирургической техники. В обзоре приведены современные представления о эпидемиологии, классификации, хирургическом лечении и молекулярной генетике глиом глубинных структур. Изучены данные литературы по описанию подходов к хирургическому лечению, применение хирургических доступов в зависимости от локализации глубоко расположенной опухоли. Освещены результаты хирургического лечения глиом глубокой локализации и результаты комплексного лечения, факторы, влияющие на прогноз. Оценка целого ряда актуальных проблем в литературе позволили сформулировать актуальность, цели и задачи, а также структуру диссертационного исследования.

В главе 2 **«МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ»** приведена общая характеристика прооперированных больных с глиомами глубинных структур (217 пациентов детского и взрослого возраста), методы и результаты клинического, визуализационного исследований и хирургического лечения. Описана методика статистического анализа данных.

В главе 3 **«ДИАГНОСТИКА И КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА ОПУХОЛЕЙ ГЛУБИНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ»** приводится подробное описание МРТ анатомии глубинных структур мозга; представлена собственная классификация опухолей глубинных структур, которая включила опухоли головки хвостатого ядра, опухоли лентикулярного ядра, опухоли зрительного бугра, выделив только три зоны поражения таламуса: передние отделы, медиальная части и подушка, а также таламопедункулярные опухоли, опухоли зрительного тракта и распространенные глубокие опухоли; Следует отметить, что автор существенно и на наш взгляд оправданно упростил хирургическую классификацию Rangel-Castilla-Spetzler, в которой были описаны шесть различных регионов зрительного бугра.

Показаны особенности хода кортикоспинального тракта и его смещения опухолями всех выделенных топографических вариантов. Представленная в диссертации градация глубинных опухолей, описание особенностей влияния опухолей различных топографических вариантов на кортикоспинальный тракт по данным трактографии ранее не описана в литературе. Представление материала сопровождается большим объемом информативных иллюстраций. В Главе приводится оценка комплекса клинических симптомов в общей группе пациентов и в каждом из топографических вариантов.

Глава 4 **«ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ»**, уточнены показания к хирургическому лечению глубинных опухолей на основании данных МРТ; подробно проиллюстрированы и систематизированы хирургические доступы в зависимости от топографии, описаны их преимущества и недостатки. В литературе можно найти 13 доступов к зрительному бугру Однако в резюме аналитической статьи в WN (Baran G et al, 2019) авторы справедливо замечают, что знание всех этих доступов не обязывают хирурга использовать их все. Если хирург успешно

владеет 2-3 доступами, то к этому следует относиться с уважением. В диссертации показано использование 8 доступов к таламусу, а преимущественно только 2: трансколлезный и затылочный.

Кроме того, в этой главе определена возможность радикального удаления глубоких пилоидных астроцитов, оценена целесообразность и оправданность удаления выборочных глубоких инфильтративных опухолей, изучена возможность применения и эффективность интраоперационного нейрофизиологического мониторинга (ТК МВП, непрерывной прямой стимуляции проводников двигательного пути в глубине раны) как при отграниченных, так и при инфильтративных опухолях. Все полученные выводы сопровождаются клиническими наблюдениями с иллюстрациями.

В Главе 5, «**РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**», приведены ближайшие и отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения глиом глубоких структур мозга как в общей группе пациентов, так и в группах доброкачественных и злокачественных глиом; приведена радикальность оперативных вмешательств в группах, причины послеоперационной летальности, на основе статистического многофакторного анализа продемонстрирована общая и безрецидивная выживаемость в группах, факторы, влияющие на выживаемость пациентов; приводится описание тактических решений после нерадикального удаления пилоидной астроцитомы, эффективность стереотаксической лучевой терапии при пилоидных астроцитомах, инволюции остаточной опухоли после лучевой терапии и ее кистозная дегенерация, которая может вызывать масс-эффект (псевдопрогрессия); изучены молекулярно-генетические характеристики злокачественных глубоких глиом; описана группа пациентов с очень редкой патологией - биталамическими глиомами, осуществлено описание МРТ характеристик, клинических проявлений, тактики лечения и прогноз при этой патологии.

В «**ЗАКЛЮЧЕНИИ**» представлено критическое обсуждение полученных результатов, сопоставление результатов с данными литературы. Заключение всецело отражает суть диссертационной работы и предвосхищает выводы.

Выводы диссертации обоснованы, достоверны и полностью соответствуют поставленным задачам и главным итогам проведенного исследования.

Опубликованные научные работы и автореферат достаточно полно отражают содержание диссертации.

Автореферат полностью представляет основные результаты диссертационной работы, хорошо оформлен, а его содержание соответствует тексту диссертации.

Замечание к работе

1. Как определялся объём резекции различных типов опухолей, представленных в

диссертации. Использовался ли волюметрический анализ?

2. На странице 127 Вы рекомендуете использование нейронавигации. Как Вы считаете, позволяет ли компьютерная нейронавигация увеличить радикальность удаления глубоких опухолей?
3. В Институте нейрохирургии имеется большой опыт использования метаболической навигации. Как Вы считаете, насколько полезна эта технология при глубоких опухолях.
4. При наличии столь значительного опыта удаления глубоких глиом головного мозга следовало бы, на наш взгляд, уделить больше внимания хирургическим аспектам лечения в разделе «Практические рекомендации».
5. В работе оценка материала проводилась с позиций четвертого издания Классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2016 года. Показано, что все глубокие глиобластомы не имели мутаций в генах IDH1/2. Интересно, что в новой классификации пятого издания, на которую мы перешли в 2021 году, понятие «глиобластома» IDH mutant упразднено, а в детской практике термин глиобластома не рекомендован к употреблению. Можем ли мы отказаться от определения статуса IDH с позиций современной классификации?

Данные замечания носят дискуссионный характер и не снижают общей высокой оценки работы.

Оценка содержания и оформление диссертации (достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации)

Диссертационная работа Кадырова Шавката Умидовича на тему: «Глиомы глубоких структур мозга» четко продумана и хорошо оформлена, полностью соответствует современным требованиям и стандартам. Следует еще раз подчеркнуть, что она имеет не только научное, но и большое прикладное значение, поскольку предусматривает улучшение результатов лечения пациентов с пилоидными астроцитомами.

Заключение

Диссертационная работа Кадырова Шавката Умидовича на тему: «Глиомы глубоких структур мозга», является научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное достижение в развитии нейрохирургии, а именно, – разработка и обоснование единого методологического подхода к лечению пациентов с глиомами глубоких структур на основании использования современных диагностических и интраоперационных технологий.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости результатов,

диссертация Кадырова Ш.У. соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10. – Нейрохирургия.

Официальный оппонент:


Руководитель отдела нейрохирургии

АО «Европейский медицинский центр»,

доктор медицинских наук

(3.1.10. – нейрохирургия,

Медицинские науки),

профессор, член-корр. РАН  Кривошапкин Алексей Леонидович

Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение

и передачу персональных данных

22.02.2023 г.

 А.Л. Кривошапкин /

Подпись проф. А.Л. Кривошапкина заверяю:

Директор по персоналу и организационному развитию

АО «Европейский медицинский центр»  Миклуха Светлана Александровна

АО «Европейский медицинский центр», +7 499 490-93-90, www.emcmos.ru

