



должен быть реализован уже на первых этапах обследования пациента, при первичной операции, проведении адьювантной терапии и учитываться при послеоперационном наблюдении за больным.

В современной литературе сравнительно немного исследований посвящено изучению причин возникновения рецидива НЭО среди больных детского возраста, исследованию скорости повторного роста и других особенностей кинетики данных новообразований. Анализ данных показателей позволит создать условия для лучшего понимания онкогенеза новообразований и разработки рациональной тактики их комплексного лечения и, что особенно ценно, прогноза рецидива опухоли.

Не менее важным вопросом по-прежнему является выбор тактики лечения при развитии рецидива опухоли головного мозга у детей. В литературе отсутствует обоснованный алгоритм при определении целесообразности повторного нейрохирургического вмешательства и/или проведения противорецидивной терапии; помимо этого, существуют в настоящее время разногласия в отношении показаний к применению выжидательной тактики.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Диссертационная работа основана на результатах обследования и лечения достаточного количества наблюдений и характеризуется как проспективное когортное исследование. Основную группу наблюдений, соответствующую критериям включения, составил 121 пациент в возрасте до 18 лет с рецидивом нейроэпителиальной опухоли головного мозга в разные сроки после её удаления.

В работе использованы современные объективные методы, в том числе, нейровизуализационные: УЗИ, СКТ, МРТ, ПЭТ. Для интраоперационной верификации бластоматозной ткани применялась методика флуоресценции с 5-АЛК. Особое внимание уделялось оценке гистобиологической природы опухоли, в том числе, при его повторном росте. На завершающих этапах исследования стандартная оценка гистоструктуры НЭО дополнялась результатами иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования (ki-67, IDH, MGMT, Hsp70; PD-L1 и др.). Кинетика роста опухоли определялась подсчетом двух параметров: волюметрического – количественного и пространственного – качественного/количественного в предоперационном, постоперационном и отдаленных периодах. Применены



современные методы статистической обработки данных, подтверждающие достоверность полученных результатов.

Детальный анализ диссертации Кима А.В. показал, что работа выполнена на достаточно высоком методическом уровне, что обуславливает достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций. Они соответствуют цели исследования - улучшить результаты лечения детей с нейроэпителиальными опухолями головного мозга путем усовершенствования системы прогнозирования и профилактики рецидива бластоматозного процесса, разработки рациональной тактики повторных нейрохирургических операций. Выводы сформулированы корректно и следуют из поставленных задач. Практические рекомендации четкие, обоснованы результатами диссертации и хорошо отражают позицию автора в данном вопросе.

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

Научная новизна, полученных в результате диссертационного исследования, данных не вызывает сомнения. Диссертационная работа является важным вкладом в изучаемую проблему.

В частности, диссертантом были получены данные о предикторах рецидива НЭО, наиболее значимым из которых является радикальность удаления новообразования; показано значение экспрессии Hsp70 и PD-L1 в качестве прогностических маркеров повторного роста НЭО у больных детского возраста; представлены результаты изучения кинетики и скорости повторного роста НЭО у детей и степень валидности принципа Коллинза для разных гистологических вариантов данной группы новообразований. Было подтверждено, что при повторном росте НЭО визуализация бластоматозной ткани при использовании обычного операционного микроскопа может быть затруднена, а метод интраоперационной флуоресценции с 5-АЛК, безопасность которого в детском возрасте доказана, увеличивает радикальность удаления злокачественных глиальных опухолей.

Анализ ближайшего и отдаленного послеоперационного периода показал, что повторные нейрохирургические вмешательства не сопровождаются значимым снижением качества жизни у больных детского возраста с НЭО, но нецелесообразны при тяжелом состоянии ребенка (ниже 40 баллов по Lansky). Было выявлено, что наличие метастазов не является абсолютным противопоказанием для удаления рецидива и при прочих равных условиях в

изученной подгруппе пациентов сопровождалось увеличением общей выживаемости.

По теме диссертации было получено 6 патентов на изобретения.

На основании выявленных особенностей рецидивирования НЭО, сравнительного анализа факторов риска рецидива, особенностей кинетики повторного роста была разработана шкала прогнозирования рецидива НЭО головного мозга у пациентов детского возраста; представлен алгоритм повторных нейрохирургических вмешательств у данной категории больных. Таким образом, практическое значение диссертационной работы также не вызывает сомнения.

### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

Диссертантом была опубликовано 81 работа в научных журналах, в том числе, 19 статей – в изданиях, входящих в перечень, рекомендованный ВАК, для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание степени доктора медицинских наук.

### **Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов, ее завершенность в целом.**

Диссертационная работа Кима А.В. является завершенным научным исследованием, оформленным в соответствии с национальным стандартом ГОСТ Р 7.0.11 – 2011. Диссертация выполнена на 374 страницах, имеет введение, 7 глав, заключения, выводы, практические рекомендации, обзор литературы из 41 отечественных и 300 зарубежных источников.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, всесторонне и подробно исследованы основные аспекты, выносимые на защиту, убедительно достигнута поставленная цель, решены задачи диссертации. Обращает внимание использование диссертантом современных объективных и воспроизводимых методов исследования.

Значимость полученных диссертантом результатов работы для науки и практической деятельности очевидна. Были внесены существенные дополнения в систему диагностики, повторного нейрохирургического лечения детей с рецидивом НЭО головного мозга и их профилактики.

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры детской невропатологии и нейрохирургии ФГБОУВО



«Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», кафедры нейрохирургии факультета подготовки кадров высшей квалификации института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», а также внедрены в клиническую практику нейрохирургических подразделений ряда федеральных, краевых и городских стационаров.

Автором была доказана важность раннего выявления признаков повторного роста опухоли, которые только в четверти случаев имеют клинические симптомы. В случае возобновления или появления эпилептических приступов у ребенка в отдаленном периоде после удаления нейроэпителиальной опухоли следует исключать её рецидив. В связи с этим необходимо соблюдение строгого регламента динамического нейровизуализационного обследования, который в подавляющем большинстве случаев является первым и единственным методом ранней диагностики рецидива НЭО. При этом, следует учитывать, что возникновение повторного роста новообразований следует ожидать в пределах интервала Коллинза, если речь идет глиобластомах, анапластических астроцитомах, эмбриональных опухолях (кроме АТРО), эпендимомах, хориоидкарциномах.

В ряде наблюдений требуется проведение дифференциальной диагностики повторного роста опухоли от псевдопрогрессии, лучевого некроза и других патологических состояний.

В группу риска в отношении развития рецидива входят дети раннего возраста с НЭО высокой степени анаплазии, после неполного удаления новообразования, при наличии низкой экспрессия Hsp70 (для пилоцитарных астроцитом). Анализ пациентов с анапластической астроцитомой выявил увеличение безрецидивного периода в группе с высоким уровнем шаперона Hsp70. Анализ зависимости продолжительности общей выживаемости либо безрецидивного периода от уровня экспрессии PD-L1 не показал достоверных различий в других группах сравнения (за исключением пациентов с ПА), что отчасти может быть объяснено небольшой выборкой сравниваемых групп. Было установлено, что повышенная экспрессия PD-L1 ассоциировалась с увеличением безрецидивного периода.

Диссертантом были изучены особенности кинетики рецидива для различных гистологических вариантов нейроэпителиальных новообразований. Часть из данных подгрупп была достаточная по количеству наблюдений, чтобы выявить, что наиболее характерной для LGG оказалась кинетическая кривая по типу Гомпертца или степенный вариант, для HGG – экспоненциальный тип,



при этом, средняя скорость повторного роста НЭО у злокачественных новообразований была в 11 раз выше.

На основании умелого статистического анализа выявленных предикторов рецидива с учетом особенностей изучаемого патологического феномена и сопоставления с экспертной клинической оценкой, была разработана оригинальная шкала, в основе которой лежит формула для определения вероятного прогноза рецидива НЭО головного мозга у детей. Шкала прогнозирования рецидива НЭО в сочетании с персонифицированным регламентом контрольного клинико-нейровизуализационного обследования служит основой профилактики и ранней диагностики повторного роста НЭО головного мозга у больных детского возраста.

В результате сравнительного анализа результатов повторных операций у детей с рецидивом НЭО был представлен спектр возможных осложнений и меры по их предупреждению. Разработана рациональная тактика повторных нейрохирургических вмешательств у пациентов с НЭО. Сравнительный анализ ближайшего и отдаленного послеоперационного периода, с учетом указанных осложнений и качества жизни оперированных детей, позволил сделать заключение, что повторное удаление опухоли статистически значимо не ухудшает состояние и качество жизни больных по сравнению с первичным хирургическим лечением и может быть методом выбора при определении тактики лечения детей с данным патологическим состоянием. Исключением могут являться пациенты с доброкачественными НЭО при незначительном объеме рецидива и отсутствием клинических проявлений, либо больные в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, так как повторная операция в последней группе пациентов значимо не увеличивает продолжительность общей выживаемости.

### Содержание автореферата

Содержание автореферата полностью отражает основные результаты диссертации, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Автореферат написан литературным языком, корректно сконструирован.

### Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертационного исследования могут быть использованы в работе нейрохирургических подразделений при лечении

больных с опухолями головного мозга, врачами амбулаторного звена и неврологических и онкологических отделений при обследовании детей с подозрением на церебральные новообразования и их рецидив, а также в работе кафедр при профессиональной подготовке врачей.

Основные выводы и положения диссертации адекватно представлены в научной печати, в том числе в клинических рекомендациях, монографии, обсуждены на многочисленных конференциях, в том числе, международных, что позволяет рекомендовать результаты данного диссертационного исследования, посвященного рецидивам нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей, к использованию для широкого круга нейрохирургов, неврологов, онкологов и врачей смежных специальностей.

### **Недостатки работы**

В работе есть недостатки, преимущественно стилистического и орфографического характера.

При анализе факторов риска рецидива нейроэпителиальных опухолей не были исследованы все распространенные генетические мутации, указанные в последней редакции классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2016 года, что несомненно привнесло бы дополнительную информацию.

В целом, несмотря на имеющиеся замечания, работа имеет научное и практическое значение. Имеющиеся недостатки не снижают ценность данного исследования.

В качестве обсуждения к диссертанту имеются следующие вопросы:

1. Как автор относится к понятиям «рецидив», «процедив», характеризующие рост новообразований после их удаления. Каковы четкие критерии этих определений, целесообразно ли разделять эти понятия, когда речь идет о нейроэпителиальных опухолях?
2. Что более адекватно характеризует гистобиологическую природу опухоли: скорость её роста (потенциал) или молекулярно-генетические особенности?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Кима Александра Вонгисевича «Рецидив нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей», является научно-квалификационным исследованием, в котором решена проблема диагностики, нейрохирургического лечения и профилактики рецидива нейроэпителиальных

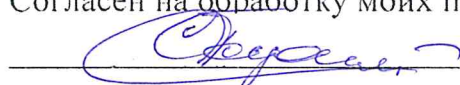


опухолей головного мозга у детей, имеющая важное социально-экономическое значение для нейрохирургии, что соответствует паспорту специальности 14.01.18 – нейрохирургия и п.9. «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а диссертант достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.18 – нейрохирургия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры Детской нейрохирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России «25» февраля 2021 г., протокол №2

Горелышев Сергей Кириллович,  
Доктор медицинских наук (14.01.18 - нейрохирургия)  
Профессор, заведующий кафедрой детской нейрохирургии  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Согласен на обработку моих персональных данных



Подпись доктора медицинских наук, профессора Сергея Кирилловича Горелышева удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО  
Минздрава России  Савченко Людмила Михайловна



125993, г.Москва, ул.Баррикадная, д. 211, стр. 1  
Телефон +7 (499) 252-21-04, Факс: +7 (499) 254-98-05  
Email: rmaro@rmaro.ru