



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России)

ОГРН:1027739375080; ИНН/КПП:7710103758/771001001

№ 2100/6-23

" 13 " 09 2023 г.

УТВЕРЖДАЮ
Директор
ФГАУ "НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко"
Минздрава России
академик РАН
Д.Ю. Усачев
« 13 » 09 2023 г.



ОТЗЫВ ведущей организации

- федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации
о научно-практической ценности диссертационной работы Хатюшина Владислава Евгеньевича «Факторы риска развития и прогноза рецидивов менингиом головного мозга после хирургического лечения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальностям: 3.1.10. Нейрохирургия, 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность исследования

Менингиома – самая распространенная (40%) первичная опухоль ЦНС, заболеваемость составляет 9,5 на 100 000 населения в год, увеличивается с возрастом: от 1,5/100 000 для 20-34-летних до 57,6/100 000 для достигших 85 лет и более лет. При этом пятилетняя относительная выживаемость при менингиомах составляет 88,2% (по сравнению, например, с 99,5% при вестибулярной шванноме), а 10-летняя выживаемость при не злокачественных внутричерепных менингиомах - 83,4% (Ostrom QT et al., 2022). Около 80% менингиом являются

125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д.16
Факс: (499) 972-8501
E-mail: info@nsi.ru
www.nsi.ru

Дирекция (499) 972-8501
Главный врач (499) 251-3555
Стол справок (499) 972-8668
Канцелярия (499) 972-8520

доброкачественными, однако частота рецидивов и продолженного роста менингиом достигает 33% и более. Достигнутые на сегодня результаты лечения пациентов с менингиомами не могут считаться вполне удовлетворительными. Продолжается усовершенствование микрохирургических, электрохирургических и эндоскопических технологий, современных средств гемостаза, широко используется хирургия с мультимодальной нейронавигацией и управляемая изображениями (IGS-нейронавигация) (Silva D. et. al., 2020).

В публикациях последних лет продолжают обсуждаться вопросы профилактики и прогнозирования рецидивов менингиом, обсуждается роль радикальности удаления опухоли (в том числе с использованием с в ходе вмешательства мультимодальной нейронавигации с управляемыми изображениями). Также значимым фактором считается степень злокачественности менингиомы, использование молекулярно-биологической характеристики опухоли для прогнозирования ее рецидива или продолженного роста дискутируется.

Эпидемиология менингиом, как и других опухолей головного мозга, изучена недостаточно, в литературе имеются лишь единичные публикации, причем приводимые цифры заболеваемости отличаются на порядок и более – если, по данным Ostrom QT et al., 2022 в США заболеваемость первичными опухолями ЦНС составляет 24,7 на 100 000 населения в год, то по данным ВОЗ, 2023 – 3,5 на 100 000 населения в год. Актуальность исследования эпидемиологии опухолей мозга и менингиом в частности – неоспорима.

Новизна исследования, полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования заключается в разработке на основе проведенного многофакторного анализа персонафицированного алгоритма раннего выявления менингиом и вторичной профилактики рецидивов.

Впервые проведены иммуногистохимические исследования экспрессии белка Циклина Д1 в сочетании с индексом пролиферации Ki-67 и уточнена роль белка Циклина Д1 как маркера рецидивирования менингиом (патент РФ №2689795,

2018).

Установлена прогностическая значимость гистологического исследования твердой мозговой оболочки в перифокальной зоне опухоли в зависимости от объема оперативного вмешательства с учетом выявления новых фокусов менингиом в зоне не более 2,5 см, по результатам которых предложен способ профилактики рецидивов менингиом (патент РФ №2756868, 2019).

Обоснованность и достоверность положений диссертации и выводов

Достоверность полученных данных сомнений не вызывает. Автор подробно описывает методику исследования, использует совершенный математический аппарат для статистического анализа. Большое внимание уделено сопоставимости групп исследования, что обуславливает достоверность проведенных сравнений. Формализация клинических данных проведена с использованием как известных, так и разработанных для целей настоящего исследования шкал и опросников.

Объем исследования является вполне достаточным. Эпидемиологическая часть работы основана на анализе 220 наблюдений на основе метода «случай-контроль». Клиническую группу составили 106 наблюдений, среди которых 31 ретроспективное, 34 - основная группа, где производилось иссечение твердой мозговой оболочки в радиусе 2,5 см от краев матрикса конвекситальной менингиомы, и 41 - контрольная группа, где иссечение твердой мозговой оболочки за пределами матрикса не производилось.

Гистологическая часть работы выполнена на современном оборудовании. Помимо рутинного гистологического исследования и оценки индекса мечения ядер пролиферирующих клеток Ki-67, изучалась экспрессия белка Циклин Д1 как возможного маркера прогнозирования рецидивов менингиом. Исследовали как ткань опухоли, так и резецированную макроскопически неизмененную твердую мозговую оболочку (в основной группе).

Группы исследования были сопоставимы по гистологическому диагнозу, возрасту, полу, тяжести заболевания, проведенному хирургическому лечению, что обеспечило возможность получить достоверные выводы при сравнении

результатов лечения больных. Автор диссертации использовал современную диагностическую аппаратуру, включая КТ и МРТ до и после операции, комплекс современных иммуногистохимических исследований, включая определение экспрессии белка Циклин D1.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационная работа имеет как клиническое, так и фундаментальное значение.

Клиническая значимость состоит в разработке новых методов оценки риска развития и предупреждения рецидивов менингиом головного мозга после хирургического лечения. Проведенное исследование заболеваемости менингиомами головного мозга в Ростовской области и Ростове-на-Дону позволяет оптимизировать планирование медицинской помощи данной категории пациентов. Изученный метод повышения радикальности удаления менингиомы, заключающийся в иссечении твердой мозговой оболочки в радиусе 2,5 см вокруг зоны ее роста, обеспечил значительное снижение числа рецидивов этих опухолей. Так, в основной группе на третьем году наблюдения выявлен только 1 рецидив атипичической менингиомы, а в контрольной на втором году наблюдения выявлено 3 рецидива и на третьем – 5. Предложенная методика может быть рекомендована к клиническому использованию при условии технической возможности выполнения такой обширной резекции твердой мозговой оболочки.

Фундаментальное значение имеют полученные результаты многофакторного анализа эпидемиологических, клиничко-анамнестических и социальных данных при изучении эпидемиологии менингиом (на модели Ростовской области), позволившие уточнить факторы риска развития менингиом головного мозга. При этом причины выявленных различий заболеваемости менингиомами в разных районах области требуют дальнейшего исследования.

Уточнена роль иммуногистохимических и гистологических методов для прогнозирования риска развития рецидивов менингиом. На основании иммуногистохимического исследования диффузной ядерной экспрессии белка

Циклина D1 установлен один из факторов прогнозирования рецидивов менингиом. Показано, что наличие диффузной ядерной экспрессии белка Циклин-D1 менее 3% при условии радикального удаления менингиомы позволяет прогнозировать безрецидивное течение заболевания.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Научные положения и выводы диссертационной работы представляют интерес для врачей-нейрохирургов. Представляется важным использование материалов диссертационной работы при создании методических и клинических рекомендаций по лечению и прогнозированию рецидивов менингиом головного мозга после хирургического лечения.

Заключение и выводы несут научно-прикладной и рекомендательный характер, что позволяет использовать их для определения показаний и планирования лечения пациентов с менингиомами головного мозга.

Целесообразно включить положения и выводы диссертационной работы в соответствующие разделы основной профессиональной образовательной программы высшего образования - подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «нейрохирургия»; в учебные планы циклов профессиональной переподготовки специалистов и циклов повышения квалификации врачей нейрохирургов.

Структура работы и полнота изложения основных результатов диссертации в опубликованных научных работах

Диссертация изложена на 218 страницах машинописного текста, состоит из введения, главы «обзор литературы», главы «материалы и методы», 3 глав результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы (включает 49 отечественных и 144 иностранных источников), приложения. Диссертационная работа иллюстрирована 22 рисунками и содержит 30 таблиц.

Цель исследования поставлена ясно, задачи для ее решения сформулированы корректно. Объем материала и использованные во всех разделах методы достаточны для реализации поставленных задач и получения достоверных результатов.

Очень хорошее впечатление производит обзор литературы. Автор не только изучил, но и грамотно систематизировал очень большой объем информации, в результате чего выявил нерешенные вопросы и убедительно показал актуальность проведенного исследования.

В остальных разделах, написанных также хорошим литературным языком, систематизирован клинический материал, описаны методы исследования и результаты работы. Все положения аргументированы и находят подтверждения как в тексте диссертации, так и в приложенных к ней дополнительных материалах.

В соответствии с требованиями выделены положения для защиты, научная новизна и практические рекомендации. Графики, диаграммы и рисунки уместны и помогают восприятию информации.

Текст автореферата соответствует основным положениям, содержанию и выводам диссертации.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 5 статей - в научных рецензируемых изданиях, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки России, получено 2 патента на изобретение.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к основным разделам диссертации и автореферата, и изложенным в них положениям нет. Есть замечание дискуссионного характера. Первый вывод диссертации представляется несколько эклектичным. Автор выявил 1) достоверные различия заболеваемости менингиомами в разных районах области и 2) увеличение риска возникновения менингиом у близких родственников онкологических больных. Эти положения однозначно подтверждены результатами проведенного исследования и сомнений не вызывают, причем вторая закономерность подтверждает данные, полученные

Claus EB et al. в 2011 г. и с тех пор цитируемые, но никем до настоящего исследования не подтвержденные. Однако результаты работы автора не позволяют связать выявленные различия заболеваемости именно с «неблагоприятной экологической обстановкой», поскольку он конкретные параметры загрязнения окружающей среды не изучал и в тексте не приводит, ограничиваясь общими рассуждениями. Для подтверждения гипотезы о связи выявленной закономерности с экологическими факторами требуется другое исследование с участием экологов. Тем не менее, выявленные различия заболеваемости по конкретным районам, безотносительно к их причине, убедительно обосновывают рекомендации по более пристальному первичному скринингу и выявлению рецидивов менингиом у лиц, в этих районах проживающих.

Далее, на с. 22 диссертации есть две опечатки, показатель заболеваемости менингиомами в РФ варьирует не от 50,4 до 70,7, а от 5,04 до 7,07 на 100 000 населения в год, соответственно. В начале диссертации и в автореферате при переводе текста в формат дизайна страницы сохранились несколько разрывов слов со знаками переноса. Автору, помимо пожелания дальнейших успехов, можно рекомендовать быть более внимательным.

В целом работа производит очень хорошее впечатление, и сделанные замечания никак не влияют на ее положительную оценку.

Заключение

Диссертационная работа Хатюшина Владислава Евгеньевича на тему «Факторы риска развития и прогноза рецидивов менингиом головного мозга после хирургического лечения», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.10. Нейрохирургия, 3.3.2. Патологическая анатомия, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований и разработок, содержится решение актуальной научной задачи – улучшения результатов хирургического лечения менингиом головного мозга на основе изучения факторов риска, разработки способов прогнозирования и профилактики

рецидивов с учетом данных эпидемиологии (на примере Ростовской области), которая имеет существенное значение, как для нейрохирургии, так и патологической анатомии, что полностью соответствует критериям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в ред. от 26.01.2023), а ее автор, Хатюшин В.Е., заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.10. Нейрохирургия, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Отзыв на диссертационную работу обсужден и одобрен на расширенном заседании проблемной комиссии «Хирургия основания черепа» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России от «04» сентября 2023 г., протокол № 9/23.

Ведущий научный сотрудник
6 нейрохирургического отделения
(краниофациальная нейрохирургия)
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России,
кандидат медицинских наук
(3.1.10. Нейрохирургия)

Козлов Андрей Владимирович

Заведующий патологоанатомическим отделением
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
доктор медицинских наук
(3.3.2. Патологическая анатомия)

Рыжова Марина Владимировна

«08» сентября 2023 г.

Подписи к.м.н. Козлова А.В. и д.м.н. Рыжовой М.В. заверяю:

Ученый секретарь
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
кандидат медицинских наук

22.09.2023г



Данилов Глеб Валерьевич