

Отзыв

официального оппонента, д.м.н. Григорьева Андрея Юрьевича на диссертационную работу Абдали Аирафа «Хирургическое и лучевое лечение болезни Иценко-Кушинга», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18 – нейрохирургия и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность работы обусловлена наличием ряда нерешенных вопросов в лечении нейроэндокринного заболевания, обусловленного гиперкортицизмом центрального генеза, вызываемого кортикотропной аденомой гипофиза. В настоящее время среди специалистов, занимающихся лечением болезни Иценко-Кушинга возникают сложности с выбором наиболее приемлемой стратегии лечения. Не до конца понятно, какой тактике лучше следовать при той или иной форме распространения опухоли, какой оптимальный объем резекции предпочтительнее при инфильтративных формах кортикотропином, какой должна быть степень резекции прилежащей гипофизарной ткани – частичная, гемипо- или тотальная гипофизэктомия. Какая стратегия лечения при наименьших осложнениях приводит к максимальной ремиссии заболевания, а какая к более длительной ремиссии.

Заболевание затрагивает наиболее трудоспособную группу населения в возрасте от 20 до 60 лет, преимущественно женского пола. При сравнительно невысокой распространенности заболевания – около 40 случаев на 1 млн. человек и частоте возникновения порядка 2,4 случая в год заболевание имеет выраженный инвалидизирующий характер протекания, у ряда больных в течении нескольких месяцев болезнь может привести к стойкой инвалидизации, а уровень смертности в 2-4 раза выше, чем среди популяции. Летальность при нелеченных формах может достигать до 50%.

Таким образом, учитывая проблематику лечения болезни Иценко-Кушинга, как то: отсутствие единых протоколов лечения, частое рецидивирование

заболевания, большой разброс в результатах лечения среди специалистов, занимающихся лечением этого заболевания автором была поставлена цель работы в виде оптимизации тактики хирургического и лучевого лечения пациентов с кортикотропиомами. Диссертантом был обозначен ряд задач, которые сформулированы четко и лаконично и направлены на достижение поставленной цели.

Научная новизна исследования заключается в проведении автором анализа эффективности различных вариантов лечения пациентов с кортикотропиомами, в т.ч. и комбинированными методами. Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимости эффективности хирургических методик. Определена эффективность лучевых методов лечения, которые имели сходную эффективность лечения в плане достижения ремиссии у пациентов с БИК. Проведен статистический анализ для выявления факторов, влияющих на результаты хирургического лечения и на данной выборке пациентов таковыми являлись: продолжительность болезни более 12 месяцев до начала лечения, макроаденомы, наличие экстрасellarного роста и мужской пол.

Практическую значимость работы сложно переоценить. Это одна из первых работ, оценивающих эффективность как эндоскопического трансназального удаления кортикотропиом, так и лучевого лечения у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга. На данной когорте пациентов обоснована и внедрена в практику наилучшая стратегия лечения в виде аденомэктомии в сочетании с частичной гипофизэктомией, уменьшающая вероятность развития рецидива заболевания. Определены оптимальные протоколы с точки зрения снижения частоты послеоперационных и постлучевых осложнений. Это позволило повысить послеоперационное качество жизни пациентов, что в конечном итоге и является целью любого лечения.

Апробация и внедрение результатов работы.

Работа Абдали Ашрафа, представляет собой как практический, так и научный интерес. Основные положения диссертации представлены и обсуждались на

заседаниях кафедры нервных болезней и нейрохирургии Медицинского института Российского университета дружбы народов (2017-2021 г), заседании Московского общества нейрохирургов 25 февраля 2021 г., Москва. По материалам диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, из них – 8 статей, рекомендованных перечнем ВАК Минобрнауки РФ, в том числе 2 статьи – в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus.

Основные результаты диссертационной работы внедрены в лечебную работу 8 нейрохирургического отделения (базальные опухоли) и отделения радиологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, а также в учебную и практическую работу ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Достоверность полученных результатов.

Диссертационная работа Абдали Ашрафа является самостоятельным научным исследованием автора – от постановки цели и задач, сбора фактического материала, непосредственного участия диссертанта в хирургическом процессе, его статистической обработки до анализа данных, формулировки выводов и практических рекомендаций.

Объем первичного материала, использованного и представленного в работе, как основной, так и контрольной группы, достаточен и позволяет сделать выводы, логично вытекающие из полученных автором результатов работы.

Проанализированы 144 истории болезни пациентов, прошедших лечение (хирургическое, хирургическое + лучевое) в Центре нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко Минздрава России с 2007 по 2017 год по поводу болезни Иценко-Кушинга. Для оценки эффективности различных методов хирургического лечения в отдельную группу были выделены 111 оперированных пациентов. Для оценки эффективности различных типов лучевого лечения, в отдельную группу выделены 57 пациентов, которые прошли курс лучевого лечения.

Опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертации.

Содержание работы.

Работа выполнена на достаточном количестве клинических наблюдений. Написана по классическому образцу, изложена на 140 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 41 рисунком и 7 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, изложения собственного материала, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы, в который вошли 11 отечественных и 246 зарубежных авторов и приложения.

Обзор литературы широко освещает изучаемую проблему. Представлен подробный анализ литературных данных, как в историческом аспекте хирургическом лечении пациентов с болезнью Иценко-Кушинга, так и состоянии проблемы эндоскопической эндоназальной хирургии этой группы пациентов на сегодняшний день. Подробно представлена сама клиническая картина заболевания, ее трехступенчатая диагностика и, собственно, лечение, как хирургический аспект, так и консервативный и лучевой. В литературном обзоре автор еще раз подчеркивает отсутствие единого взгляда на лечение этой сложной группы больных и приводит существующие на сегодняшний день методы лечения с описанием особенностей каждого. Отдельно автором описываются осложнения проводимых методов лечения.

В главе материалы и методы подробно изложены распределения пациентов по разным признакам: пол, возраст, размер опухоли, ее распространение, длительность заболевания и др., а также критерии включения и исключения из исследования. Указаны методы диагностики с референсными интервалами, используемыми при лабораторной диагностике болезни Иценко-Кушинга. Подробно описаны методы проводимого лечения, как хирургического, так и лучевого.

При анализе катамнестических данных автор указывает, что отсутствие рецидива он расценивал как ремиссию. На мой взгляд нужно различать эти два состояния, которые могут быть не связаны между собой. Так, ремиссией, насколько я понимаю, считается прекращение болезни, подтвержденное лабораторными методами с отсутствием клинических проявлений. А рецидив - это возобновление заболевания, которое может произойти через неопределенный срок, в частности и через много лет. Рецидив может благополучно развиваться после ремиссии заболевания. Поэтому нужно обращать внимание на сроки развития ремиссии. Принято считать, что ремиссия – это стойкое прекращение симптомов заболевания, подтвержденное гормональными анализами, сохраняющееся в течение 6 мес. после лечения. При этом, если ремиссия по гормональным данным и клинической картине развилась на короткий срок (до 6 мес.), то говорят о ранней ремиссии, более 6 мес. – о стойкой ремиссии.

В главе «Результаты исследования» автор привел результаты лечения во всех 4 хирургических группах (144 пациента), а также среди 57 больных, подвергшихся различным видам лучевого лечения.

Не вдаваясь в подробности хочется подчеркнуть, что среди множества признаков (пол, возраст, размер опухоли, уровень предоперационных АКТГ и кортизола и др.), анализируемых в плане влияния их на частоту развития ремиссии заболевания, частота которой составила достаточно внушительную цифру – 81%, не найдено ни одной зависимости. При этом выявлен ряд признаков, которые способствовали развитию рецидива заболевания, такие как: длительность болезни до начала лечения, размер опухоли, экстракеллярное распространение, мужской пол и повышенный уровень АКТГ.


Отдельно представлены данные об однолетней и пятилетней безрецидивной выживаемости, они составили 87% и 55% соответственно. При этом не совсем понятно, что автор имеет ввиду при сравнении разницы в безрецидивной выживаемости пациентов с рецидивом и без рецидива?

Интересен раздел по анализу эффективности различных вариантов хирургического лечения. Автор разделил всех пациентов по виду агрессивности хирургического вмешательства в зависимости от роста опухоли: селективная аденомэктомия; с коагуляцией ложа опухоли; с частичной гипофизотомией; с иссечением медиальной стенки кавернозного синуса при инфильтрации опухолью. Интересно, что статистических различий в эффективности всех видов хирургического лечения не было получено, что свидетельствует о правильном выборе метода хирургического лечения.

При анализе частоты развития рецидивов в хирургической группе автор пришел к выводу, что в группе пациентов, где проводилась коагуляция ложа опухоли частота рецидивов выше, нежели в группе с селективной аденомэктомией и группе с частичной гипофизотомией. Это вполне вероятно, поскольку есть работы, которые показывают, что лишь тотальное удаление капсулы опухоли может достоверно повысить частоту ремиссии и, соответственно, снизить вероятность развития рецидива заболевания. А коагуляция ложа или частичное иссечение капсулы зачастую не приводит к желаемому результату.

При анализе частоты развития осложнений после операции автор указывает, что разница в частоте развития гипопитуитаризма, в частности, гипотиреоза, превалировала в группе с селективным удалением опухоли, нежели в группе с частичной гипофизотомией. Однако по данным нашего центра, где было проанализировано 726 пациентов мы получили достоверную разницу в частоте развития гипотиреоза, причем наоборот. Возможно, подвох здесь кроется в выборке пациентов или анализе малых групп.

Не совсем приемлема высокая частота послеоперационных ликворей – 6,3%, но это вопрос не столько к автору работы, сколько к оперирующим хирургам и автор совершенно справедливо поднимает вопрос о проведении ликвородинамических проб на завершающем этапе операции для выявления скрытой ликворей.



При анализе эффективности различных режимов лучевого лечения БИК явных преимуществ между стереотаксической радиохирургией, фракционированной стереотаксической радиохирургией и стандартной фракционированной лучевой терапией не выявлено – частота ремиссии значимо не отличалась среди выделенных групп пациентов. При этом при достижении достаточно высокой степени ремиссии в 65% отмечалась высокая частота эндокринных нарушений – 26%, что несколько ограничивается возможность применения методики у первичных пациентов с БИК.

По выводам замечаний особых нет. Единственное, что к 5 задаче прямого вывода нет, ей соответствует 4 и 7 выводы. На мой взгляд из можно было бы объединить для ответа на эту задачу.

Таким образом, результаты исследования в полной мере освещают исследуемые данные, которые представлены в рисунках и таблицах. Проведен всесторонний анализ полученных результатов, которые в полной мере сопоставимы с литературными данными.

Недостатки работы:

В целом работа правильно структурирована, легко читается. Помимо небольших замечаний по стилистике и оформлению, а также ряду опечаток следует отметить следующее:

1. Литературные данные в тексте диссертации представлены не в виде цифровых сносок, а в виде фамилии и года работы, что несколько затрудняет процесс проверки полноты использования приводимых статей, представленных в списке литературы.
2. Ряд инициалов перенесены отдельно от фамилии. В этой ситуации необходимо ставить неразрывный пробел.
3. Ряд рассуждений и комментариев автора, касающиеся разных тем сливаются в едином тексте, их лучше разделять на абзацы.

4. Некоторые рисунки имеют шкалы, подписи к которым не переведены на русский язык.
5. К ряду рисунков нет сопровождающих их таблиц с подтверждающими цифрами, они находятся в тексте, что неудобно для восприятия.
6. Не проставлены точки в названиях рисунков и есть единичные пропуски букв в словах.

Тем не менее изложенные замечания лишь имеют место, не имеют принципиального характера и ни каким образом не умаляют значимость диссертационной работы.

Содержание автореферата.

Автореферат написан на 24 страницах, имеет классическую структуру, содержит 11 рисунков и 3 таблицы. Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации.

Заключение.

Диссертационная работа Абдали Ашрафа «Хирургическое и лучевое лечение болезни Иценко-Кушинга», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18 – нейрохирургия и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия является законченной научной квалифицированной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, показана высокая эффективность различных протоколов хирургического и лучевого лечения у пациентов с БИК.

Вышеперечисленное имеет существенное значение для нейрохирургии, радиологии и эндокринологии, что соответствует критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней (Постановление Правительства РФ №842 от 24-сен-2013, в редакции Постановление Правительства РФ от 21-апр-2016 №335 с изменениями Постановления Правительства №1024 РФ от 28-авг-2017 и редакцией от 20-мар-2021 года), а ее автор заслуживает присуждения

некоторой степени кандидата медицинских наук по специальности нейрохирургия
и лучевая диагностика, лучевая терапия.

Доктор медицинских наук,

заведующий нейрохирургическим отделением

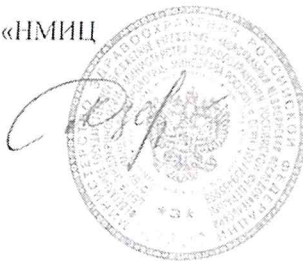
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ

Григорьев А.Ю.

Подпись д.м.н. Григорьева А.Ю. заверяю:

Учёный секретарь ФГБУ «НМИЦ

эндокринологии» МЗ РФ



д.м.н. Дзеранова Л.К.

117036, г.Москва, Ул.Д.Ульянова, д.11, тел. 8(495)500-00-90

06.09.2021