

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Скоромца Тараса Александровича о научно-практической ценности диссертационной работы Хатюшина Владислава Евгеньевича на тему «Факторы риска развития и прогноза рецидивов менингиом головного мозга после хирургического лечения», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.10 – нейрохирургия и 3.3.2. - патологическая анатомия

Актуальность темы

Актуальность представленной к защите диссертационной работы, посвященной изучению сроков рецидивирования различных гистологических типов менингиом и разработке дифференцированного клинического подхода к их хирургическому лечению с целью предупреждения развития рецидивов в отдаленном периоде, не вызывает сомнений. Несмотря на то, что менингиомы характеризуются достаточно медленным ростом, в большинстве случаев являются хирургически удалимыми, но рецидивируя, сдавливают или прорастают функционально значимые анатомические образования головного мозга, приводя к развитию выраженного неврологического дефицита, значительно снижающего качество жизни пациентов. Несмотря на известные и уже широко используемые прогностические критерии: гистологическая стадия и объем хирургической резекции, гистопатология (менинготелиоматозная, смешанная, фибробластическая, атипичная), частота рецидивов первых трех подтипов в течение 5 лет может достигать 39%. Точность прогноза увеличивается при одновременной оценке гистологической стадии опухоли, объема резекции опухоли и определении индекса пролиферативной активности Ki-67. Однако, ядерная атипия не является надежным критерием оценки прогноза рецидивов менингиом, так как дегенеративная атипия встречается и в доброкачественных менингиомах, а митотически активные менингиомы иногда не рецидивируют. Важнейшее значение в патогенезе менингиом отводится WNT/ β -катенину, – внутриклеточному пути, в котором обнаружены мутации гена APC (adenomatous polyposis coli) и E-кадгерина. Но утрата гена белка E-кадгерина, накопление его в ядре опухолевых клеток свойственны большинству злокачественных форм менингеальных опухолей. Также при определении белковых уровней VEGFA в сравнительно большом числе менингиом связь со степенью васкуляризации, которая в отличие от глиом не коррелирует со степенью злокачественности, не подтверждена.

Автором четко сформулирована цель исследования - разработка дифференцированного клинического подхода к хирургическому лечению менингиом с целью предупреждения их рецидивов в отдаленном периоде.

Объективность и достоверность полученных данных

Исследование проведено в двух группах: эпидемиологическое и клиническое исследования факторов риска развития менингиом и их рецидивов, всего 295 наблюдений. Эпидемиологическое исследование проведено на основе анализа результатов (n=220), основная группа (n=100) - пациенты с верифицированной гистологически менингиомой головного мозга различной локализации, проживающие на территории Ростовской Области и города Ростова-на-Дону и контрольная группа - здоровые люди, не имевшие опухолевой патологии головного мозга (n=120). Клиническую группу составили 106 наблюдений, среди которых – 31 наблюдение (ретроспективные), основная группа (n=34), с увеличением радикальности удаления опухоли за счет иссечения твердой мозговой оболочки в радиусе 2,5 см вокруг зоны роста конвекситальной менингитомы, контрольная группа (n=41) иссечение твердой мозговой оболочки не производилось. Исследованы экспрессия белка Циклин-D1, как маркера прогнозирования рецидивов менингиом. Все пациенты были тщательно обследованы: исследование неврологического статуса с использованием шкалы Карновского, СКТ на мультисрезовом спиральном рентгеновском компьютерном томографе «Brilliance 64 Slice», МРТ с контрастированием «Ультравист-370», «Омнискан 0,5 ммоль/мл» по стандартным программам в T1, T2, DWI, 3DSPGR, SWAN и перфузии в ASL последовательностях выполнялась в дооперационном и послеоперационном периоде на аппаратах Engenia Philips 3Тл, Philips «SignaHDxt 1,5Т». Гистологическое и иммуногистохимическое исследования интраоперационно полученных фрагментов ткани менингиомы, замораживали для получения микросрезов, окрашивали традиционно для морфологического описания. При иммуногистохимическом исследовании фрагменты ткани менингиомы окрашивали ИГХ реактивом с антителами к белку Циклин-D1 и к индексу пролиферативной активности Ki-67 (либо парафиновый блок из архива). Для достижения цели поставлены адекватные и выполнимые задачи, решение которых позволило провести ретроспективный анализ с помощью специально разработанной анкеты, включающей 103 признака. При анализе данных по количественному признаку были использованы непараметрические U критерии Манна-Уитни (U-test M.-W.) для независимых групп, параметрические критерии (t- критерий Стьюдента для зависимых и независимых групп). Для сравнения независимых групп по качественному признаку выбрали критерий χ^2 Пирсона (Pearson) или точный критерий Фишера (F). Полученные результаты исследования обрабатывались при помощи программы Statistica для Microsoft Windows, версии 10.1, StatSoft Inc (США), программа MedCalc (USA) и программы медико-биологической статистики АСТА, разработанная в отделении медицинской кибернетики ФГБУ НМЦ им. Блохина РАН. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Достаточное количество клинических наблюдений и тщательная статистическая обработка позволяют считать полученные данные достоверными.

Научная новизна и значимость результатов для практического здравоохранения

Автором, по результатам анализа анкет пациентов, включающей 103 признака, с использованием метода «случай-контроль» были выделены наиболее значимые факторы развития менингиом в Ростовской области, что важно при проведении диспансеризации, профилактических осмотров для ранней диагностики менингиом и повышения эффективности всех мероприятий по профилактике их рецидивов и является направлением первичной профилактики менингиом.

Диссертант в работе охватил все три направления профилактической направленности: первичная профилактика (когда планируется предупреждение действия или ликвидация канцерогенного агента), вторичная профилактика - своевременное выявление ранних форм опухоли с помощью скрининга и третичная профилактика (когда предусматривается своевременное прогнозирование рецидива опухоли и его предупреждение) для продления срока жизни пациента.

По направлению вторичной профилактики изучена ядерная экспрессия белка Циклин-D1 вместе с индексом пролиферативной активности Ki-67 в менингиомах с коротким и длинным безрецидивными периодами. Показано, что в группе пациентов с длительностью безрецидивного периода 3 и более лет диффузная ядерная экспрессия белка Циклин-D1 не превышала 3% и ядерная экспрессия индекса пролиферативной активности Ki-67 была в пределах 3%. Получен патент РФ № 2689795 «Способ прогнозирования рецидивов менингиом в послеоперационный период». Разработанный и запатентованный автором способ прогнозирования рецидива менингиом позволит предотвращать рецидивы менингиом, прорастание или компрессию ими функционально значимых анатомических образований головного мозга с развитием выраженного неврологического дефицита, снижение качества жизни.

По направлению третичной профилактики проведено сравнительное изучение отдаленных результатов традиционного удаления конвекситальных менингиом и разработанного способа повышенной радикальности удаления менингиомы на длительность безрецидивного периода. Гистологическое исследование фрагментов твердой мозговой оболочки, находящихся на расстоянии от зоны роста менингиомы до 1 см, от 1 до 2 см, 2,5 см и от 2,5 до 3,0 см показало отсутствие в твердой мозговой оболочке на расстоянии 2,5 см и от 2,5 до 3,0 см от края зоны роста менингиомы фокусов менингиомы и участков очагового ангиоматоза (как локусы потенциального рецидива), чем и определена ширина радиуса иссечения твердой мозговой оболочки вокруг зоны роста опухоли 2,5 см. Получен Патент РФ №2756868 «Способ профилактики рецидивов менингиом».

Внедрение результатов исследования в клиническую практику, апробация работы и публикации

Научные положения и практические рекомендации, изложенные в диссертации, внедрены в практическую работу нейрохирургических отделений

г.Ростов-на-Дону и Ростовской области, использованы в образовательном процессе при подготовке врачей по специальности «нейрохирургия».

Результаты диссертационной работы доложены на международных и российских конференциях, опубликованы в 9 печатных работах, из них 7 – в рецензируемых изданиях из перечня ВАК и 1 работе, цитируемой в базе данных SCOPUS. Получено два патента на изобретение.

Структура и содержание диссертации

Диссертационное исследование Хатюшина В.Е. оформлено традиционно, представлено на 218 страницах машинописного текста, включает: введение, 5 глав, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, который содержит 193 современных источника, из них 49 отечественных публикаций и 144 зарубежных, а также приложение. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 22 рисунками. Текст написан хорошим языком, легко читается, иллюстрации качественные. Имеются единичные опечатки и стилистические ошибки. Выводы и практические рекомендации объективны, четко сформулированы и логично вытекают из полученных результатов диссертационного исследования. Автореферат и опубликованные по теме диссертации работы полностью отражают содержание и результаты исследования.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

С целью проведения научной дискуссии предлагаю соискателю ответить на следующие вопросы:

1. Какая патология была выявлена у пациентов, так называемой здоровой группы (группы сравнения), с учетом наличия жалоб неврологического характера?
2. Можно ли вычленить вклад радикальности проведенной операции и неблагоприятные факторы внешней среды на развитие рецидивов менингиом?
3. Какой материал предпочтительнее, по вашему мнению, для пластики ТМО после ее резекции?
4. Какова хирургическая тактика при выявлении опухолевого поражения кости?

Ответы на поставленные вопросы не повлияют на общую положительную оценку диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационное исследование Хатюшина Владислава Евгеньевича «Факторы риска развития и прогноза рецидивов менингиом головного мозга после хирургического лечения», выполненное под руководством доктора медицинских наук, доцента Балязина-Парфенова Игоря Викторовича и доктора медицинских наук, доцента, Тодорова Сергея Сергеевича, представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных

автором исследований решена актуальная проблема нейрохирургии – улучшение результатов хирургического лечения пациентов с менингиомами головного мозга.

Диссертация соответствует требованиям положения в пункте 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 года (в редакции постановления Правительства Российской Федерации №1168 от 01.10.2018 года «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор достоин присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.10 — нейрохирургия и 3.3.2. - патологическая анатомия.

Руководитель отделения нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, главный научный сотрудник, доктор медицинских наук, профессор

Т.А. Скоромец

Подпись доктора медицинских наук Т.А. Скоромца заверяю:
ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук

М.Ю.Сорокин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3, тел. 8(921)9003976
tskoromets@mail.ru

Подпись завершено Скоромца Т.А и Сорокина М.Ю
ЗАВЕРЯЮ
Секретарь
"07 09 2023"

22.09.2023₂