

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики Уральского ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ Шершевера А.С., на диссертацию Кима Александра Вонгиевича на тему «РЕЦИДИВ НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ» по специальности 14.01.18 — нейрохирургия, представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Актуальность избранной темы.

Опухоли головного мозга у детей до 15 лет отличаются от таковых у взрослых рядом характерных для них признаков, касающихся не только морфологической природы, структуры и их локализации, но также симптоматиологии, клинического течения и исходов. Морфологическое развитие центральной нервной системы у детей заканчивается к концу 2 года их жизни. Однако в головном мозге продолжается развитие моторной и сенсорной координации, идет становление интеллектуальных способностей. Это влияет на тип и степень неврологических и нейропсихических нарушений, которые могут наблюдаться после лечения опухолей центральной нервной системы в детском возрасте. Опухоли центральной нервной системы по частоте развития занимают второе место среди злокачественных новообразований детского возраста, уступая только лимфомам и лейкозам, и составляют среди них 14-20%. Ежегодно в России заболевают 1,4 на 100000 детей в возрасте до 16 лет, что составляет примерно 450 новых случаев в году. При установлении диагноза заболевания 15% неопластом головного мозга встречаются у младенцев в возрасте до 2-х лет, 30% — у детей в возрасте от 2-х до 5 лет, 30% — от 5 до 10 лет и 25% — в возрасте от 11 до 18 лет. Наиболее часто опухоли локализируются субтенториально, в задней черепной ямке (55—69%). Необходимо отметить, что до 1 года неоплазмы наиболее часто располагаются супратенториально (60%). Продолжительность бессимптомного и безрецидивного периодов и, в конечном итоге, выживаемость больных, во многом определяется своевременной диагностикой и эффективным лечением рецидива опухоли [Renzi S., 2020]. Отсутствие достоверной информации о факторах риска рецидива нейроэпителиальной опухоли у детей не позволяет прогнозировать их развитие, что в свою очередь значительно ухудшает результаты лечения. Изучение кинетики рецидива нейроэпителиальной опухоли у детей позволит создать условия для лучшего понимания онкогенеза новообразований и разработки рациональной тактики комплексной терапии. Одним из перспективных на настоящий момент является определение популяции больных с нейроэпителиальной опухолью, потенциально чувствительных к таргетным препаратам,

на основании определения предиктивных молекулярных маркеров. К сожалению, на настоящий момент молекулярный профиль альтераций в основных сигнальных каскадах, являющихся мишенями для уже существующих таргетных препаратов, остается недостаточно изученным. Таким образом, в настоящее время отсутствуют методики прогноза рецидива опухоли, нет единого мнения и, тем более, общепринятых стандартов, относительно оптимальной тактики лечения детей с рецидивом нейроэпителиальной опухоли головного мозга [Di Rocco C., 2017; Manoharan N., 2020; Renzi S., 2020]. Поэтому выбор темы этой работы актуален.

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

Диссертационная работа основана на результатах обследования и лечения больных детского возраста РНХИ им. проф. А.Л. Поленова (далее – филиал НМИЦ им. В.А.Алмазова) за период с 2008 г. по 2018 г. и по своему дизайну является проспективным когортным исследованием. На момент её завершения база данных насчитывала 457 пациентов детского возраста с нейроэпителиальными новообразованиями (НЭО) головного мозга. Критерии включения: возраст больных до 18 лет, церебральная локализация опухоли, нейроэпителиальный тип новообразования (обязательная хирургическая верификация гистологического диагноза), рецидив/процедив бластоматозного процесса. Проводился как общий, так и раздельный сравнительный анализ внутри каждого гистологического варианта НЭО. Таким образом, выявляли частные и общие закономерности гистобиологического поведения нейроэпителиальной опухоли при рецидиве. Основную группу наблюдений, соответствующую критериям включения, составил 121 пациент в возрасте до 18 лет (средний возраст $6 \pm 4,6$ лет) с рецидивом нейроэпителиальной опухоли головного мозга в разные сроки после её удаления. Автор правильно считает, что принцип единства гистологического происхождения остается основополагающим при изучении биологического поведения опухоли, особенно, когда речь идет о прогрессировании бластоматозного процесса. Практически среди всех гистологических типов НЭО были отмечены случаи прогрессии. В таблице 1 представлено распределение всех пациентов с рецидивами НЭО по мере увеличения удельного веса внутри каждого гистологического типа. Это наглядно подтверждается рисунком 2 – «Кривая выживаемости больных с НЭО в зависимости от рецидива опухоли (n=457)» и в таблице 1, где представлено распределение всех пациентов с рецидивами нейроэпидермальных опухолей по мере увеличения удельного веса внутри каждого гистологического типа. Степень радикальности удаления опухолевой ткани оценивали по

совокупности данных из протокола операции и результата МРТ в первые 24-72 часа после операции. Пациентам до и после повторных операций проводилась комплексная оценка функционального статуса. Качество жизни пациентов всесторонне обследовалось с применением шкалы Ю. А. Орлова («Шкала оценки качества жизни ребенка с поражением ЦНС» для детей 4-17 лет (Орлов Ю.А. 2002г)). Оценка 100-80 соответствовала «хорошему качеству жизни», т.е. ребенок был практически здоров, посещает детсад или школу. Оценка 75-50 означала «удовлетворительное качество жизни», имели место ограничения трудоспособности, обучаемости, требовалась посторонняя помощь. Оценка в 45-30 баллов свидетельствовала о «плохом качестве жизни». Сумма в 30 баллов соответствовало вегетативному статусу (таблица 4). Я не буду останавливаться на разделе 2.2.2. Методы электрофизиологического обследования это очень подробно описано.

Хочу остановиться более подробно на разделе 2.2.3. Методы нейровизуализации и оценки структурных характеристик нейроэпителиальной опухоли при рецидиве. Этот раздел очень важен в комплексном обследовании больного с рецидивом НЭО перед операцией и является объективной оценкой особенностей опухолевого роста. Основными методами, позволявшими оценить указанные особенности, являлись распространенные и более современные методы нейровизуализации: УЗИ, СКТ, МРТ, ПЭТ, при выполнении которых использовались те или иные программы. Для интраоперационной верификации бластоматозной ткани, с целью адекватной её визуализации при отсутствии границ или необходимости дифференцировать с неопухолевыми изменениями, с успехом применялся методика флуоресценции с 5-АЛК. При повторном росте НЭО, когда анатомические изменения на фоне предыдущей операции и адъювантной терапии более выражены, фМРТ использовалась для определения границ функциональных зон мозга. Функциональное МРТ позволяло в случае необходимости изменять место краниотомии, ее объем, хирургический доступ, которые были использованы при предыдущей операции. Совершенно правильно в работе использовали ПЭТ для дифференциальной диагностики опухоли с патологическими образованиями головного мозга иной природы.

Особенно интересно представлен раздел 2.2.3.1. Методы дифференциальной диагностики рецидива нейроэпителиальной опухоли. В ряде случаев требуется дифференцировать истинную прогрессию НЭО от иных патологических состояний, которые очень похожи по своему внешнему виду и даже клиническому течению на рецидив опухоли. Поэтому нейровизуализационное обследование пациентов с подозрением на рецидив НЭО должно включать в себя дифференциальную диагностику с неопухолевыми изменениями головного мозга, которые могут являться «масками»

повторного роста опухоли. Рецидив опухоли следует дифференцировать от нескольких патологических ситуаций: псевдопрогрессия опухоли, лучевой некроз, рубцовые изменения, избыточное накопление контрастного вещества по границе удаленной опухоли (при несоблюдении сроков выполнения контрольного МРТ исследования. Например, среди общих признаков, характерных для новообразований астроцитарного ряда, выделяли снижение пика N-ацетиласпартата, небольшое повышение пика креатина, значительное повышение пика холина и лактата. С возрастанием степени злокачественности астроцитомы увеличивалось содержание последних, а также снижение или исчезновение пика N-ацетиласпартата (рис. 14).

Окончательный гистологический диагноз устанавливали на основании микроскопического анализа образцов удаленной опухоли. В 270 случаях было дополнительно проведено иммуногистохимическое исследование образцов опухоли, в том числе, повторное при рецидиве новообразования. На завершающих этапах исследования стандартная оценка гистоструктуры НЭО дополнялась результатами молекулярно-генетического исследования, в том числе, при наличии доступного архивного гистологического материала, в ряде наблюдений с глиальными опухолями определяли наличие IDH мутаций, MGMT. Новая классификация опухолей ЦНС основывается не только на данных гистологического анализа, лежащих в основе всех предыдущих редакций, но также на молекулярно-генетических характеристиках новообразования. Новая классификация опухолей головного мозга была учтена автором на завершающих этапах диссертационного исследования. Определенная часть наблюдений (при наличии доступных гистологических образцов) была пересмотрена с точки зрения молекулярно-генетической оценки, в том числе, в референтных гистологических лабораториях. Полученные данные были использованы при сравнительном анализе, результаты которого представлены в соответствующих разделах диссертации.

1. **Вопрос:** «Дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (DNT, DNET) - это разновидность опухоли головного мозга. Чаще всего ДНТ обнаруживаются в височной доле и классифицируются как доброкачественные опухоли. Это глионейрональные опухоли, содержащие как глиальные, так и нейронные клетки, которые часто связаны с очаговой корковой дисплазией. Встречали Вы эти изменения и как Вы это трактуете».

Отдельно хотелось остановиться раздел 2.2.5.1. Методы волюметрического анализа опухоли. Методика построения виртуальной 3D-модели опухоли. Кинетика роста опухоли

определялась подсчетом двух параметров: волюметрического – количественного и пространственного – качественного /количественного в предоперационном, постоперационном и отдаленных периодах. Для определения данных характеристик использованы системы полуавтоматического режима 3D-моделирования анатомических объектов InVesalius®, 3D-Slicer® на платформе Windows. Интересно представлено вычисление объема опухоли (в мм³, с дальнейшим переводом в см³) произведено автоматическим подсчетом количества вокселей в зоне интереса с целью отображения пространственного расположения опухоли после построения 3D-модели опухоли выполнялась функция «Volume Rendering». Волюметрический анализ рецидива НЭО и формулы представлены на стр. 108 -111.

Катамнез оценивали через регулярные промежутки времени (или при ухудшении состояния, появлении признаков прогрессии опухоли) при очном амбулаторном или стационарном обследовании пациента; по телемедицине; путем анкетирования. Поэтому становится понятной статистическая обработка данных стр. 113-114.

Хорошо представлены результаты обследования детей с рецидивом/продолженным ростом НЭО головного мозга. Учитывая, что данная когорта пациентов была отобрана на определенном (прогрессия) этапе бластоматозного процесса (не инициальном), в исследование включен также анализ особенностей течения заболевания до момента развития повторного роста опухоли (предрецидивный период). Это позволило получить более полное представление об исследуемой популяции и изучаемом феномене. Кумулятивный 5-летний риск развития рецидива/процедива у пациентов с доброкачественными НЭО (Gr. I-II) составил 22%, а при злокачественных формах НЭО (Gr. III-IV) — 67% (медиана — 48 мес.). Рисунок 25 – Кривая, отражающая кумулятивный риск развития рецидива/процедива у пациентов с НЭО (n=457). Одной из важных составляющих при изучении популяции пациентов с повторным ростом новообразований является оценка безрецидивной выживаемости. Средняя продолжительность безрецидивного периода в основной группе составила 496,74 сут (M 496,74; Me 270,0; max 2880, min 30). В 59,5% случаев повторный рост НЭО выявлен в течение года после операции, в 24,8% - в течение 2 года, в 1,6% - в течение 3 года, в 8,3% - в течение 4 года. Через 5 лет после удаления возобновление опухолевого роста было выявлено у 5,8% больных (рисунок 26). В более отдаленном послеоперационном периоде преобладал рецидив/процедив доброкачественных новообразований, в ближайшем послеоперационном периоде, наоборот, чаще диагностировали повторный рост низкодифференцированных опухолей (рисунок 27). Изучены особенности

перинатального периода и семейного анамнеза у пациентов с повторным ростом НЭО. У большинства пациентов (72%), госпитализированных с повторным ростом НЭО, качество жизни оценивалось как хорошее по соответствующей шкале. В 28% случаев качество жизни соответствовало удовлетворительному показателю шкалы. Среди детей до 3 лет не встречались больные с неудовлетворительным качеством жизни или в вегетативном состоянии (рисунок 35). Было несколько наблюдений, когда рецидив опухоли, вопреки ожиданиям, возникал не в пределах своих предыдущих границ. Во всех подобных случаях новообразование действительно имело тесную связь с первичным ложем, но вектор его роста несколько менялся, и основная масса бластоматозной ткани располагалась в стороне, хотя, при этом, рядом было свободным пространство, сохранившееся после удаления первичного опухолевого узла (рисунок 47,48). Очевидно, что особенности рецидива внутримозговой опухоли нельзя объяснять только законами биологии, существуют иные предпосылки, лежащие в основе формирования направления роста рецидивирующей НЭО. Например, наличие благоприятных внутри- и внеклеточных условий, подходящей сосудистой системы и стромы для роста опухоли. Вероятно, при прорастании в имеющуюся полость опухоль может иметь только ограниченную площадь (ножку) для обеспечения своей жизнедеятельности и прогрессии, а контакт по всей площади является, по всей видимости, более благоприятным для обеспечения дальнейшего роста.

Интересно представлен раздел 3.6.6. Множественные нейроэпителиальные опухоли. Правильно показано, что эффективная профилактика рецидива нейроэпителиальных новообразований головного мозга у детей должна начинаться с адекватного прогнозирования вероятности возобновления бластоматозного процесса. Кинетические кривые повторного роста различных гистологических вариантов НЭО. Необычно представлены «Кинетическая кривая повторного роста пилоцитарной астроцитомы и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей» рисунок 76. Вариант степенной кривой демонстрирует достаточно медленный прирост опухоли без резких скачков увеличения объема (рисунок 76). Такой вариант кривой характерен для большинства пилоцитарных астроцитом. В представленном на рисунке 76 варианте кривой можно выделить начальную фазу роста - приближенная к плато, занимающая около 1/3 времени наблюдения, а затем фазу более выраженного увеличения объема опухоли. За 46 месяцев наблюдения данная опухоль увеличилась в 2,5 раза. Средняя скорость роста пиломиксонидных астроцитом по данным виртуального 3D-моделирования - 0,045 см³/сут. Этот же показатель, но по результатам данных 2D-измерения опухоли

составляет $0,025 \text{ см}^2/\text{сут}$. Средняя скорость прогрессии онкологического процесса по результатам динамического измерения объема опухоли с помощью формулы эллипсоида составила $0,047 \text{ см}^3/\text{сут}$. По данным произведения трех ортогональных диаметров средняя скорость роста плексиформных астроцитом составила $0,09 \text{ см}^3/\text{сут}$. Время удвоения опухоли в среднем составило по нашим данным – 97 сут.

2. **Вопрос:** «Особенностью глиальных опухолей является большое количество, сложность и различная форма каждой клетки глии, а также их инвазивный рост, при котором отсутствует четкая граница описываемой патологии. Размытость границы – как Вы это учитывали?»

В группе нейронально-глиальных опухолей большинству пациентов не проводили этап адьювантной терапии после удаления опухоли. Только в одном случае пациенту было показано после хирургического этапа химиотерапевтическое лечение препаратом с иммуносупрессивным и противоопухолевым действием. При этом прогрессия опухоли отмечена спустя 6 лет после курса терапии. В связи с длительным безрецидивным периодом влияние химиотерапии на течение продолженного роста опухоли не оценивалось.

Средняя скорость роста нейронально-глиальных опухолей по данным виртуального 3D-моделирования - $0,0003 \text{ см}^3/\text{сут}$. Этот же показатель, но по результатам данных 2D-измерения опухоли составляет $0,001 \text{ см}^3/\text{сут}$. Средняя скорость прогрессии онкологического процесса по результатам динамического измерения объема опухоли с помощью формулы эллипсоида составила $0,001 \text{ см}^3/\text{сут}$. По результатам формулы трех ортогональных размеров средняя скорость роста плексиформных астроцитом составила $0,002 \text{ см}^3/\text{сут}$. Время удвоения опухоли – 852 сут. Эмбриональные опухоли имеют среднюю скорость роста - $0,004 \text{ см}^3/\text{сут}$, и время удвоения – 86 сут. Метод оценки объема опухоли при помощи формулы эллипсоида довольно прост, однако, будет терять точность, если новообразование имеет неправильную форму. В большинстве случаев волюметрические данные опухоли были значительно завышены, что также влияет на адекватность оценки динамического состояния онкологического процесса.

В подгруппе медуллобластом и других эмбриональных опухолей (кроме АТРО) все без исключения случаи рецидивирования/продолженного роста новообразований действительно выявлены в пределах, рассчитанной по предложенной Коллипом с соавт., методике (рисунки 94,95).

3. **Вопрос:** «Каждый алгоритм или метод обработки изображения решает свою, локальную задачу, точность и правильность решения которой зависит от эффективности самого алгоритма при заданных условиях. Метод обработки и анализа изображений глиомы головного мозга сегодня отсутствует. Отсутствие такого метода обусловлено отсутствием критериев, определяющих необходимые параметры метода, для учёта структурной сложности глиомы головного мозга» как Вы к этому относитесь?

В разделе 5.1. Анализ факторов риска рецидива нейроэпителиальной опухоли с учетом индивидуальных особенностей пациента и течения заболевания. Автор показал, что отчетливое влияние на частоту развития рецидива оказывает степень анаплазии опухоли. У пациентов с НЭО IV ст. анаплазии прогрессия новообразования будет отмечаться в 1,6 раза чаще (95% CI, 1,01-2,55). Если говорить обо всех злокачественных новообразованиях (III-IV), то данная корреляция оказалась еще более значимой (OR=2,3; 95% CI, 1,5-3,5).

Анализ пациентов с анапластической астроцитомой выявил увеличение безрецидивного периода в группе с высоким уровнем шаперона Hsp70 – $2683,5 \pm 972,8$ дней по сравнению с низким уровнем Hsp70 – $184,0 \pm 80,2$ дней ($p < 0,01$) (рисунок 107).

При анализе общей выживаемости у пациентов с анапластической астроцитомой отмечалось увеличение общей выживаемости пациентов в группе с высокой экспрессией Hsp70 до $5239,50 \pm 1389,54$ дней по сравнению с группой с низким уровнем Hsp70 – $226,67 \pm 82,10$ дней ($p < 0,01$) (рисунок 108).

Хорошо представлены наблюдения, где НЭО была удалена тотально, и где новообразование не удалось полностью резецировать, но резидуальный фрагмент, при этом, не превышал 1 см в максимальных срезах. Последний вариант удаления опухоли принято называть «близким к тотальному», в эту группу вошли 28 пациентов. Отличие между группами было отмечено в характеристике бластоматозной ткани. Как видно из таблицы 27, неполным удалением опухоли чаще было в группе с распространенными новообразованиями, вовлекающими в бластоматозный процесс среднюю линию мозга, а также при кистозных НЭО.

4. **Вопрос:** «При хирургическом лечении, если границу глиомы головного мозга определить точно нельзя, удалить опухоль в полном объеме не

представляется возможным, и степень возникновения рецидива возрастает, как Вы решали этот вопрос?»

Как показал монофакторный анализ, ряд предикторов рецидива оказался статистически значимым. Графики, отражающие статистическую значимость данных признаков (рисунки 111-114). При этом для риска развития рецидива НЭО не показали статистическую значимость следующие факторы: пол ребенка, локализация опухоли. Хотя, при монофакторном анализе зависимость расположения НЭО по отношению к теннориуму характеризовалась как предиктор рецидива опухоли.

Интересно использована шкала, основанная на экспертных оценках, сделанных клиницистами. Оригинальным продуктом данной шкалы явилась формула для определения вероятного прогноза рецидива НЭО головного мозга у детей.

Основные положения и алгоритм хирургического лечения детей с НЭО при ее первичном и повторном росте были представлены автором на пленуме ассоциации нейрохирургов РФ и утверждены в качестве клинических рекомендаций в первом его издании. Целесообразно при повторных операциях также проводить экспресс-гистологический анализ биопсийного материала. Во-первых, для исключения случаев малигнизации, первично-множественных опухолей; во-вторых, в ряде случаев требуется дифференциальная диагностика с неопухолевыми изменениями, псевдопрогрессией, что особенно актуально после лучевой терапии. Был проведен сравнительный анализ общей выживаемости среди больных с рецидивом НЭО, которые подверглись повторной хирургии и те, которым операция в по разным причинам не проводилась.

Оказалось, что в целом медиана ОВ была значимо выше в группе повторно оперированных детей, чем у не оперированных, 957 и 536 суток, соответственно ($p=0,0000005$) (рисунок 169). Общая выживаемость в группах пациентов только с наличием метастазов при рецидиве НЭО оказалась достоверно выше у повторно оперированных детей ($p=0,002$) (рисунок 170).

Изучив материал диссертации Кима Александра Вонгиевича, можно сделать вывод, что степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций 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. Рекомендации четкие и хорошо отражают позицию автора в данном вопросе.

Необходимо ответить на вопрос значимость для науки и практики полученных автором результатов.

По теме диссертации имеется 81 печатная работа, в том числе, 19 публикаций в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК Министерства науки и образования РФ, 1 монография, 8 статей – в журналах, индексируемых в международных базах данных. Получено 6 патентов на изобретения: патент № 2318451 от 10.03.2008 г., патент №2347534 от 27.02.2009 г., патент № 2351286 от 10.04.2009 г., патент №2380048 от 27.01.2010., патент №2414862 от 27.03.2011 г., патент № 2454943 от 10.07.2012. Уже это подтверждает значимость для науки и практического здравоохранения.

Внедрение результатов работы в практику - результаты работы 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». Результаты исследования внедрены в клиническую практику нейрохирургического отделения №1 «Федерального центра нейрохирургии» г. Новосибирска, отделения нейрохирургии ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ Краснодарского края, отделения нейрохирургии «Республиканской детской клинической больницы» г.Уфы, нейрохирургического отделения «Детской республиканской клинической больницы МЗ Республики Татарстан», нейрохирургическое отделение №2 «Краевой клинической больницы №2» г.Хабаровска, нейрохирургических отделений Детских городских больниц №1,2,19 Санкт-Петербурга. Все это отвечает на поставленный вопрос.

Необходимо отметить, что обзор литературы информативен. Список литературы, который включает 341 источник, из них 41 отечественный и 300 зарубежных, приложения. В работе хорошо переплетаются собственные данные с литературным материалом, что подтверждает эрудицию автора в рассматриваемой отрасли. Необходимо отметить, что представленный в работе литературный обзор свидетельствует о большом объеме переработанного материала и выборе собственного нейрохирургического раздела в этом направлении. Автор выбрал довольно трудное направление: улучшение результатов нейрохирургического лечения детей с опухолями головного мозга. Я считаю, что он справился с этой задачей. Заключение написано хорошо и не требует дополнений.

Диссертация достаточно иллюстрирована. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Число и представительность публикаций достаточны. Выводы и основные практические рекомендации диссертации обоснованы, соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Необходимо отметить, что диссертация написана грамотно, хорошим литературным языком.

Тем не менее, по ходу доклада в тексте были заданы вопросы, которые носят принципиальный характер и требовали объяснения соискателя ученой степени, с которыми он справился.

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и в лишний раз подчеркивают тот интерес, который вызвала работа. Таким образом, диссертация Кима Александра Вонгиевича на тему «РЕЦИДИВ НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ» по специальности 14.01.18 — нейрохирургия, представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение, которое содержит решение крупной научной проблемы касающейся сохранению здоровья и улучшения качества жизни детей с опухолями головного мозга. Работа вносит значительный вклад в теорию и практику здравоохранения. Диссертация полностью соответствует требованиям, п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Кима Александр Вонгиевич заслуживает присуждение ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.18 – нейрохирургия.

Официальный оппонент доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Уральского государственного медицинского университета» МЗ РФ

Почтовый адрес организации 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3. usma@usma.ru, (343) 214-86-71; Факс (343) 371-64-00. shershever@mail.ru (8 912 24 64 671) .Подпись доктора медицинских наук Шершевера А.С., заверяю:

Начальник управления кадровой политики и правового обеспечения ФГБОУ ВО «Уральского государственного медицинского университета» МЗ РФ

Н.А. Поляк

05.03.2022

