

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, заведующего кафедрой нейрохирургии ФГБОУВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России **Кривошапкина Алексея Леонидовича** о научно-практической значимости диссертации **Рынды Артемия Юрьевича** на тему: «Фотодиагностика и фотодинамическая терапия глиом полушарий большого мозга» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18. – Нейрохирургия.

Актуальность исследования

Глиомы являются наиболее часто встречающимися опухолями центральной нервной системы, на которые приходится почти 80% всех злокачественных первичных опухолей головного мозга. Анализ опубликованных данных эпидемиологических исследований, проводимых в экономических развитых странах, демонстрирует повсеместный рост заболеваемости глиальными опухолями головного мозга (Ostrom Q.T. et al., 2014; DiCarlo D.T. et al., 2017; Diwanji T.P. et al., 2017; Lu D. et al., 2018; Philips A. et al., 2018). Несмотря на то, что доля этих опухолей в структуре общей онкологической заболеваемости низкая, они определяют значительную смертность и заболеваемость (Ostrom et al., 2013; Diwanji T.P. et al., 2017). Глиобластома является наиболее злокачественным и часто встречающимся типом первичных астроцитом. На её долю приходится более 60% всех опухолей головного мозга у взрослых. Разнообразие современных методов лечения злокачественных глиом, по настоящее время не улучшило результаты выживаемости у этих больных, и характеризуются крайне плохим прогнозом. Так, медиана выживаемости у глиобластомы составляет от 12 до 15 месяцев с момента постановки диагноза (Ostrom Q.T. et al., 2015; Sawaya R. et al., 2016; DiCarlo D.T. et al., 2017).

На данный момент остается актуальным вопрос поиска и совершенствования новейших методов качественной диагностики и лечения

глиальных опухолей головного мозга. Одним из этих методов по праву может считаться проведение интраоперационной флуоресцентной диагностики с последующим проведением интраоперационной фотодинамической терапии. (Akimoto J. et al., 2016; Fahey J.M. et al., 2016; Tong X. et al., 2016; Dupont C., 2017; Tzerkovsky D.A. et al., 2017; Chernov M.F. et al., 2018; Osman H. et al., 2018; Singh K. et al., 2018; Yuan-Chung Tsai et al., 2018).

Таким образом, избранная автором тема работы, безусловно, является актуальной, а сформулированные в ней цель и задачи соответствующими современному состоянию проблемы, и вызывает большой научный и практический интерес.

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

Диссертационное исследование выполнено в высококвалифицированном научном учреждении Российском нейрохирургическом институте имени проф. А. Л. Поленова – филиале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России. В основу диссертационного исследования положены данные об обследовании и лечении 195 пациентов с морфологически верифицированными глиальными опухолями головного мозга супратенториальной локализации. Больные разделены на исследуемую (97 пациентов) и контрольную (98 пациентов) группы. В свою очередь в группах выделены подгруппы в зависимости от степени злокачественности опухоли на основании классификации опухолей ЦНС (ВОЗ 2007). В исследуемой группе во время операции проводили флуоресцентную диагностику и фотодинамическую терапию. Для индукции флуоресценции и фотодинамической терапии применялся препарат отечественного производства, группы хлоринов Еб второго поколения – Фотодитазин.

Соискателем выполнено большое по объему обследование пациентов на всех этапах лечения. Автором создана электронная база данных, включающая около 90 показателей, в которой отражены демографические данные

пациентов, предоперационный статус больных, клиническая картина заболевания, данные лабораторных и инструментальных методов обследования, данные интраоперационного исследования, гистологического и иммуно-гистохимического исследований, данные вида и объема проводимой послеоперационной адьювантной терапии, а также ближайшего и отдаленного периодов. Всё это наглядно подтверждает объективность проведенного диссертационного исследования.

Адекватный объем исследований, использование современных методов нейровизуализации, статистической обработки полученных данных, полнота литературно-библиографической справки, также свидетельствуют о достоверности представленных материалов и, в должной мере, определяют обоснованность и достоверность проведенной работы. Все научные результаты были получены автором самостоятельно и при его непосредственном участии.

Выдвигаемые автором научные положения, выводы и практические рекомендации тщательно обоснованы, имеют логическую взаимосвязь с результатами проведенной работы.

Выводы логично вытекают из результатов научной работы, соответствуют поставленным задачам исследования, достоверны и отличаются новизной. Практические рекомендации соответствуют данным проведенного исследования, имеют значимость для практической и теоретической медицины.

Научная новизна и значимость полученных результатов для медицины.

Полученные автором результаты содержат значимую научную ценность для медицинской науки и клинической практики, и имеют высокий уровень новизны.

Научная новизна данной диссертационной работы заключается в том, что впервые использован в качестве индуктора флуоресценции и для проведения

фотодинамической терапии в хирургии глиальных опухолей препарат группы хлоринов Е6 второго поколения.

Соискателем доказано, что интраоперационная интенсивность флуоресценции Фотодитазина имеет прямую корреляционную связь со степенью анаплазии глиомы, индексом накопления радиофармпрепарата на ПЭТ-КТ и накоплением контраста на МРТ. Так, чувствительность метода для глиом Grade II составила 72,7%, для глиом Grade III – 83,3%, для Grade IV – 87,5%. Специфичность составила для глиом Grade II 60%, для глиом Grade III – 66,7%, для Grade IV – 85,7%. Использование флуоресцентной диагностики с применением препарата группы хлоринов Е6 в хирургии глиальных опухолей разной степени злокачественности позволяет интраоперационно уточнить локализацию и распространенность опухоли.

Автором впервые показано, что применение фотодинамической терапии с использованием хлоринов Е6 второго поколения оказывает интраоперационное воздействие на диссеминированные опухолевые клетки, залегающие в перифокальной зоне, вызывая в них структурные изменения в виде лечебного патоморфоза.

Впервые статистически достоверно установлено, что использование фотодинамической терапии в составе комплексной терапии глиальных опухолей головного мозга позволяет увеличить медиану выживаемости у больных с глиомами Grade III до $40,4 \pm 7,4$ месяцев (контрольная группа – $23,4 \pm 3,9$ месяца), у больных с глиобластомами до $21,3 \pm 5,1$ месяца (контрольная группа – $13,7 \pm 3,7$ месяца), а также величину безрецидивного периода до $22,5 \pm 3,79$ месяцев (контрольная группа – $16,1 \pm 3,22$ месяца) ($p=0,0002$) и $11,4 \pm 2,49$ месяцев (контрольная группа – $8,2 \pm 2,13$ месяцев) соответственно.

Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, целесообразно рассматривать как клинические рекомендации по тактике ведения пациентов с глиальными опухолями головного мозга супратенториальной локализации.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати.

По теме диссертации опубликовано 27 печатных работы, из них четыре статьи в журналах, рекомендованных перечнем ВАК для диссертационных исследований и одна статья в зарубежном журнале. Автореферат и печатные работы в полной мере отражают основное содержание работы, а выводы и рекомендации вытекают из приведенного материала диссертации. Основные положения и выводы диссертации также обсуждены на нейрохирургических конференциях, в том числе и с международным участием.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику.

Практическая значимость завершённой работы подтверждается внедрением и использованием результатов исследования в работе отделения хирургии опухолей головного и спинного мозга № 1 «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, и в учебный процесс кафедры нейрохирургии имени профессора А.Л. Поленова ФГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова».

Оценка содержания работы

Диссертация написана в классическом академическом стиле, представляет собой рукопись, состоящую из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, содержит 34 таблицы, иллюстрирована 72 рисунками. Список используемой литературы включает 385 работ, из них 41 отечественных и 344 зарубежных источников.

Диссертация изложена на 225 страницах машинописного текста.

Работа написана литературным языком и содержит лишь единичные орфографические ошибки. Она адекватно иллюстрирована наглядными таблицами и схемами, выписками из историй болезней с показательными фотографиями. В диссертации нет существенных недостатков.

В целом работа завершена в рамках поставленных целей и задач. Таким образом, результаты диссертационной работы имеют важное научно-практическое значение.

Автореферат в полной мере соответствует и отражает содержание диссертации.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на вопросы:

1. С помощью каких препаратов проводилась флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия опухолей в исследуемой группе у пациентов, не получавших препарат Фотодитазин? Проводился ли анализ радикальности резекции опухоли, продолжительности безрецидивного периода и медианы выживаемости у больных с другими фотосенсибилизаторами в сравнении с Фотодитазином?
2. Почему использована старая классификация опухолей центральной нервной системы ВОЗ 2007?
3. В обзоре литературы приведена критика использования брахиотерапии с использованием радиоизотопов. Каково Ваше отношение к использованию современной электронной брахиотерапии в нейроонкологии?

Заключение.

Диссертационная работа Рынды Артемия Юрьевича на тему: «Фотодиагностика и фотодинамическая терапия глиом полушарий большого мозга», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Олюшина Виктора Емельяновича, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи. По своей актуальности, объему выполненных исследований и научной новизне, работа представляет собой законченный научный труд и соответствует требованиям п.9 «Положение о присуждении ученых степеней»,

утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, в редакции Постановления Правительства РФ от 01.10.2018 г. №1168, с изменениями в Постановлении Правительства РФ от 28.08.2017 г. №1024, предъявляемых к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.18 – Нейрохирургия.

Заведующий кафедрой нейрохирургии ФГБОУВО
«Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России
доктор медицинских наук(14.01.18 – нейрохирургия), профессор,
член-корреспондент РАН.

Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Новосибирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52
Тел.: +7(383)222-32-04.

Эл.почта: rectorngmu@yandex.ru

Официальный веб-сайт: <http://www.ngmu.ru>

Согласен на обработку моих персональных данных.

Кривошапкин Алексей Леонидович

Подпись официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Кривошапкина Алексея Леонидовича заверяю.

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Новосибирский государственный
медицинский университет» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Поспелова Татьяна Ивановна

«02» 09 2019 г.