

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Медяника Игоря Александровича «Новые подходы к ранней диагностике и лечебной тактике при злокачественных опухолях головного мозга» (клинико-экспериментальное исследование), предоставленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.18 – нейрохирургия.

Актуальность исследования.

Современная нейроонкология обладает большим арсеналом диагностических методик. Это позволило достичь определенных успехов в лечении злокачественных опухолей головного мозга (ЗОГМ) (Коновалов А.Н., 2012; Кобяков Г.Л., 2011, 2014; Олюшин В.Е., 2012, 2014; Гайдар Б.В., Парфенов В.Е., и др. 2011; Пицхелаури Д.И. и др., 2015; Almeida et al 2015 и др.)

Однако результаты лечения по-прежнему остаются неутешительными. Так, средняя выживаемость при глиобластомах составляет 12-14 месяцев, при глиомах низкой степени анаплазии – несколько лет. Это обусловлено, в том числе, сложностью диагностики как первичных опухолей, так и продолженного роста ЗОГМ, именно на раннем этапе. По-прежнему опухоли головного мозга нередко распознаются, когда они достигают клинически значимых размеров. В литературе по последним данным активно ведется поиск биомаркеров опухолей (Best M.G. et al., 2015; Kros J.M. et al., 2015; Yue X. et al., 2016). В некоторых исследованиях показана возможность не только ранней диагностики опухолей, но и оценки прогноза и эффективности химиотерапии (Tumilson C.A. et al., 2014; Zhang R. et al., 2016). Это направление исследований является, несомненно, важным и актуальным. Работа автора проведена в русле современных, перспективных исследований и направлена на разработку методов, способных дополнить КТ и МРТ в плане раннего распознавания новообразований.

Нейрохирургические операции оснащены самым современным оборудованием, однако ряд проблем хирургии ЗОГМ окончательно не решены. К ним относится удаление множественных опухолей головного

мозга. Поиск новых подходов к решению этой проблемы сохраняет свою актуальность.

Учитывая тот факт, что увеличению выживаемости больных ЗОГМ способствуют повторные оперативные вмешательства (Chaichana K.L., 2013), важной проблемой является образование оболочечно-мозговых рубцов после предыдущего вмешательства. Это затрудняет выполнение повторных оперативных вмешательств. Поиск надежного способа предупреждения этого осложнения является актуальным и необходимым.

Одним из многочисленных факторов устойчивости ЗОГМ к химиотерапии является низкая проницаемость препаратов через гематоэнцефалический барьер. Применяемые в эксперименте и клинике методики не позволяют пока успешно решить данную проблему. В экспериментальной части исследования автором исследовано несколько новых методик, повышающих эффективность химиотерапии.

Научная новизна исследования подтверждена 7 патентами на изобретение, 1 открытием и 1 рационализаторским предложением. Состоит, прежде всего, в том, что автором впервые предложен метод инфракрасной спектроскопии сыворотки (ИКС) крови для ранней диагностики ЗОГМ и прогнозирования течения болезни у больных глиобластомами. Доказано, что с помощью ИКС сыворотки крови на дооперационном этапе можно прогнозировать степень анаплазии и морфологический характер первичных опухолей. Кроме того, важно то, что в случаях продолженного роста новообразования изменения ИКС опережают по времени появление опухоли на МРТ.

В хирургии множественных ЗОГМ – глиом с мультифокальным ростом или метастазов, автором разработан метод интраоперационного выявления опухолей с помощью системы навигации и меток. Установлена эффективность инфракрасного тепловизионного контроля в снижении перитуморального отека при фотодинамической терапии ЗОГМ. Эффективным в плане предупреждения образования оболочечно-мозговых рубцов является предположение автора заканчивать операцию удаления

ЗОГМ установкой субдуральной мембраны из реперена, что убедительно доказано при реоперациях, и экспериментах *in vitro*.

Автором впервые обнаружено явление дифференцировки глиобластом в раннем послеоперационном периоде, что раскрывает некоторые стороны онкогенеза и обосновывает значимость изучения микроокружения злокачественных опухолей головного мозга в плане разработки направленной стратегии терапии.

Предложенные соискателем новшества на дооперационном, интраоперационном и в послеоперационном периодах ведения больных ЗОГМ позволило автору предложить новую концепцию динамического наблюдения и лечения пациентов с глиомами головного мозга с добавлением к существующим стандартам инфракрасной спектроскопии, выполняющейся в динамике, в определенные сроки до и после операции для больных с опухолями III – IV и I – II степени злокачественности.

Впервые в эксперименте на животных доказано, что интракаротидное введение озонированного физиологического раствора повышает проницаемость ГЭБ. Разработан метод полихимиосенсибилизации ЗОГМ с внутриартериальным введением озонированного физиологического раствора и металлокомплексов.

Практическая значимость.

Автор разработал и доказал высокую эффективность инфракрасной спектроскопии, сыворотки крови в ранней диагностике ЗОГМ и прогнозировании продолженного роста опухолей на раннем этапе. Особенно значимо, что изменения ИКС опережают визуализацию опухоли на МРТ или КТ. Это дало основание соискателю предложить новую концепцию динамического наблюдения за больными ЗОГМ в послеоперационном периоде, включающим ИКС с целью ранней диагностики продолженного роста новообразования и обоснованно и своевременно ставить показания к назначению при ее отсутствии или изменению противоопухолевой терапии, оценивать ее эффективность или обоснованно ставить показания к повторной операции. Практически важной является разработанная автором

методика удаления глубоких множественных опухолевых узлов с помощью «путевых меток», что снижает травматичность оперативного вмешательства.

Снижению травматичности реопераций способствует предложение диссертанта установить субдурально мембрану из реперена после удаления опухоли, которая надежно предупреждает развитие оболочечно-мозговых рубцов.

Практически важным является предложение применения интраоперационно тепловидения, которое не только уточняет локализацию и распространенность процесса, но и позволяет снизить отек перитуморальной зоны после фотодинамической терапии.

Достоверность полученных результатов и их апробация.

Достоверность полученных результатов сомнений не вызывает. Они основаны на тщательном анализе значительного числа клинических наблюдений (432) и серии экспериментов на животных. Применены адекватные методы статистической обработки материала.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом НИР Приволжского федерального медицинского исследовательского центра (Н. Новгород), его результаты внедрены в практическую работу 5 нейрохирургических отделений и клиник Нижнего Новгорода, о чем имеются акты внедрения.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 74 печатных работы, из них 17 в журналах, рекомендованных ВАК. Сделано 27 докладов на съездах и конференциях разного уровня.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Выводы соответствуют цели и задачам, поставленным автором.

Оценка содержания работы.

Диссертация одержит 6 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложение (список пролеченных автором больных, акты внедрения). Текст диссертации изложен на 306

страницах машинописного текста хорошим, грамотным языком, работа иллюстрирована 60 таблицами и 166 рисунками, что способствует чёткости и доказательности положений исследований.

Список литературы включает 129 отечественных и 222 зарубежных авторов.

Во введении автор отмечает актуальность исследования, степень разработанности проблемы злокачественных опухолей головного мозга. Четко сформулированы цель и задачи диссертации.

Глава 1. «ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ» показывает грамотное владение автором информацией о современных и перспективных методах диагностики и лечения ЗОГМ, умение тщательно работать с научной литературой. Анализ публикаций проводится главным образом за последние 5 лет. Обзор представлен на 36 страницах. Достаточно большой объем, по-видимому, обусловлен тем, что автор изучает две сложные проблемы – диагностики и лечения ЗОГМ.

Цель и задачи диссертационного исследования обоснованы выявленными проблемами при анализе литературы по проблеме ЗОГМ.

Глава II. «ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ» - традиционно посвящена описанию материалов и методов исследования. Из неё следует, что автором проделан большой объем работы. Дана характеристика 432 клинических наблюдений, из них у 369 больных изучен катамнез. Применен адекватный комплекс обследования больных: КТ, МРТ, ПМРС, ПЭТ-КТ и др. Кроме того, автор непосредственно во время вмешательств использовал интраоперационное тепловидение. Новым является предложение и разработка соискателем методики и алгоритма применения ИКС в до и в послеоперационном периоде в динамике. Выполнено 765 исследований сыворотки крови. Количество исследований у одного больного от 2 до 28. При каждом исследовании изучалось 13 высот пиков поглощения. У 217 больных проведено сопоставление гистологического исследования и данных ИКС.

Большой теоретический и практический интерес представляет экспериментальная часть исследования: *in vitro* проведено 11 серий исследований по 3 в каждой серии по изучению потенцирующего влияния активации прооксидантных процессов на химиотерапию.

In vivo на 18 животных выполнено 3 серии экспериментов с целью изучения возможности повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера путем интракаротидного введения озонированного физиологического раствора.

С целью разработки метода полихимиосенсибилизации при лечении прививаемой глиомы 101,8 на 45 животных проведено 9 серий опытов, по 5 в каждой. При этом интракаротидно вводился озонированный физиологический раствор, препараты, содержащие металлы переменной валентности и химиопрепараты.

Глава III. «НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА» - посвящена диагностике опухолей головного мозга. Раскрыты возможности ИКС в диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей, прогнозировании морфологического характера опухолей головного мозга в дооперационном периоде.

Автором акцентировано внимание на ранней диагностике опухолей путём применения инфракрасной спектроскопии сыворотки крови до и после оперативного вмешательства. Важно, что этот метод эффективен при диагностике продолженного роста новообразования. Результаты исследования, выполняемого на 3-7й день после операции, позволяют прогнозировать продолженный рост глиобластом в раннем (до месяца) послеоперационном периоде. Метод также позволяет на раннем этапе (при опухолях Grade II и I за 4,4 (1; 8) месяца, при опухолях Grade IV и III за 24 (10; 45) дня), ещё до появления изменений на МРТ или КТ с контрастным усилением, прогнозировать продолженный рост и своевременно принять решение об изменении адьювантной терапии или повторной операции. Показана высокая чувствительность и специфичность метода ИКС в ранней

диагностике продолженного роста опухолей, которая составила соответственно 90,39% и 81,25%.

Глава 4. «ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ХИМИОСЕНСИБИЛИЗАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА». В главе, экспериментальных исследований, получены очень важные в теоретическом и практическом плане факты. Доказано, что интракаротидное введение озонированного физиологического раствора повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера, а комбинация озонированного физиологического раствора с введением фотосенсибилизаторов, содержащих металлы переменной валентности достоверно увеличивают выживаемость экспериментальных животных при условии снижения необходимой дозы химиопрепарата на 67,5% от контрольной.

Глава 5. «КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА». Автором проведен анализ и показана роль повторных операций объема удаления на выживаемость больных, показано преимущество методики удаления «от центра» у больных глиобластомами. В главе представлены практически важные предложения автора: методика удаления множественных, глубоких опухолей с помощью «путевых меток» не зависимо от интраоперационного смещения мозга или самих опухолей; интраоперационное применение тепловидения для уточнения локализации опухоли и для снижения перитуморального отека после фотодинамической терапии; установка субдуральной мембраны после удаления опухоли с целью предупреждения образования оболочечно-мозговых рубцов; доказано увеличение общей выживаемости у больных первичными глиобластомами до 16,5 мес. при использовании комбинации специфической иммунотерапии на основе дендритных клеток и фотодинамической терапии. Доказана эффективность использования результатов ИКС в комплексном лечении глиобластом и низкоквалифицированных глиом, что позволило достоверно достичь МОВ при первичных опухолях Grade IV - 15,3 [4; 115] мес., при опухолях Grade II -

120,5 [48; 155] мес. Важным является возможность прогнозирования с помощью ИКС продолженного роста глиобластом в раннем послеоперационном периоде, что обосновывает необходимость раннего начала противоопухолевой терапии.

Глава 6. «ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ и ЗАКЛЮЧЕНИЕ». В этих главах автор суммирует полученные в клинике и эксперименте данные. На основании полученных результатов предлагает алгоритм динамического наблюдения и лечения больных со злокачественными опухолями головного мозга на дооперационном, интраоперационном и послеоперационном этапах. Существенным дополнением к существующим стандартам является метод инфракрасной спектроскопии сыворотки крови, который может служить маркером ранней диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей головного мозга и до появления признаков их продолженного роста на КТ и МРТ фиксировать отрицательную динамику процесса. Это позволяет говорить о ранней диагностике, что и планировал автор в своей диссертации. Результаты исследования и выводы полностью соответствуют задачам исследования, они сформулированы грамотно и четко. Их достоверность не вызывает сомнений, т.к. проанализирован большой клинический материал, использованы современные методы инструментальной диагностики, корректно проведена статистическая обработка.

Замечания. В диссертации встречаются отдельные недочеты и стилистические погрешности, не влияющие на общую положительную оценку диссертационной работы. Принципиальных замечаний по проведенному большому клинико-экспериментальному исследованию нет. Цель, поставленная диссертантом, достигнута, задачи решены.

Заключение: диссертация Медяника Игоря Александровича «Новые подходы к ранней диагностике и лечебной тактике при злокачественных опухолях головного мозга (клинико-экспериментальное исследование)», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научной квалифицированной работой, в которой

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных клинических и экспериментальных исследований, практической значимости представленная работа соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.18 – нейрохирургия. Диссертация может быть представлена к публичной защите.

Заведующий 7 нейрохирургическим отделением
ФГАУ «ННПЦН им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России,

/Д.И. Пицхелаури/

«1» 03 2017 г.

кандидат медицинских наук

(Г.В. Данилов)

Адрес: 125047 г. Москва, 4-я Тверская-Ямская улица, 16, ФГАУ «ННПЦН им.
акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России

Телефон: +79055919628

Электронная почта: Dav@nsi.ru