

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Данилова Валерия Ивановича
на диссертацию Медяника Игоря Александровича на тему «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 по специальности 14.01.18 – нейрохирургия.

Актуальность исследования

Злокачественные глиомы занимают значительный процент опухолей
нейроэпителиальной ткани. Проблема их эффективного лечения не решена.
Поэтому невозможно не согласиться с автором диссертации, что несмотря на
существенные достижения в развитии современных методов обследования
нейроонкологических больных, проблема ранней диагностики опухолей
головного мозга остается актуальной. Результаты комплексного лечения
злокачественных глиом нельзя считать удовлетворительными: выживаемость
в лучшем случае не превышает 1-1,5 года, у многих больных страдает
качество жизни.

Внедрение в практику микрохирургической техники,
высокотехнологичных интраоперационных методик значительно улучшило
исходы вмешательств. Вместе с тем, нуждаются в доработке важные детали
по совершенствованию хирургии: удаление множественных глубинных
опухолей, предупреждение оболочечно-мозговых рубцов и т.д.

К настоящему времени показана полезность повторных операций,
однако, актуальна диагностика начальной стадии продолженного роста до
клинических проявлений.

Недостаточный эффект от химиотерапии в послеоперационном
периоде авторы объясняют тем, что препараты лишь частично проникают

через гематоэнцефалический барьер. Обоснован поиск путей, повышающих проницаемость гематоэнцефалического барьера.

Является актуальным и перспективным направлением научных исследований поиск биомаркеров, способных на раннем этапе определять продолженный рост злокачественных опухолей головного мозга и оценивать эффективность противоопухолевого лечения.

Остаются неизученными многие вопросы злокачественной трансформации и дифференцировки глиальных опухолей головного мозга. Остается неизвестной роль этих трансформаций для организации лечения.

Актуально совершенствование новых методов лечения злокачественных глиом – фотодинамической терапии и специфической иммунотерапии.

Поэтому диссертационное исследование И.А. Медяника, посвященное изучению этих вопросов, бесспорно, является актуальным.

Научная новизна исследования

Автор впервые предложил и разработал методику применения инфракрасной спектроскопии сыворотки крови в динамике до и после удаления опухоли. Она оказалась эффективной для раннего, еще до появления изменений на КТ или МРТ, распознавания продолженного роста новообразований. Это практически очень важно, так как позволяет своевременно принимать решение о реоперации, а также корректировать противоопухолевую терапию. Установлено, что применение инфракрасной спектроскопии позволяет с высокой долей вероятности определять морфологический характер и степень анаплазии и в дооперационном периоде.

Автор усовершенствовал хирургическое вмешательство, предложив оригинальную методику удаления множественных глубинных опухолей с помощью навигации и «путевых меток». Он разработал эффективный способ предупреждения образования оболочечно-мозговых рубцов благодаря

использованию субдуральной мембраны из реперена. При реоперациях и гистологическом исследовании доказано, что рубцовые изменения отсутствуют.

Для борьбы с отрицательным эффектом от фотодинамической терапии, заключающемся в перегревании окружающих тканей, диссертант предложил использовать интраоперационное тепловидение для контроля температуры зоны воздействия и предупреждения отека перитуморозной зоны.

Очень важно открытие соискателя, касающееся явления дифференцировки глиобластом в раннем послеоперационном периоде. Это раскрывает некоторые стороны онкогенеза и открывает возможность управления опухолевым процессом.

В эксперименте на животных показано, что озонированный физиологический раствор, введенный интракаротидно, повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера, усиливая, тем самым, эффект от химиотерапии. Впервые разработан метод полихимиосенсибилизации при лечении злокачественных опухолей головного мозга, основанный на комбинированном внутриартериальном введении раствора озона и металлокомплексов.

Высокая степень новизны диссертационного исследования И.А.Медяника подтверждается открытием и 7 патентами на изобретения.

Практическая значимость

Автор разработал алгоритмы ведения больных со злокачественными опухолями головного мозга со степенью анаплазии I-II и III-IV. Они заключаются в динамическом наблюдении нейрохирургом, химиотерапевтом и лучевым терапевтом. Новым элементом в этих алгоритмах является включение инфракрасной спектроскопии с четкими рекомендациями по срокам обследования для опухолей с различной степенью анаплазии. Это позволяет своевременно распознать продолженный рост новообразования

еще до проявления его на КТ и МРТ. Инфракрасная спектроскопия позволяет оценить эффективность противоопухолевой терапии, при необходимости ее корректировать или реоперировать больных при отсутствии эффекта от терапии.

Практически важные усовершенствования предложены диссертантом при оперативных вмешательствах по поводу злокачественных опухолей головного мозга.

Метод удаления множественных глубоких опухолей с помощью «путевых меток» обеспечивает минимальную травматичность операции. Субдуральная мембрана из реперена надежно предупреждает образование оболочечно-мозговых рубцов и облегчает доступ при реоперациях. Оригинально предложение по предупреждению отека мозга от фотодинамической терапии с помощью интраоперационного тепловидения.

Достигнуто повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера интракаротидным введением озонированного физиологического раствора. Этот эффект получен в эксперименте, но думается, что при внедрении его в клинику можно ожидать усиления эффекта от химиотерапии.

Достоверность полученных результатов и их апробация

Достоверность полученных результатов сомнений не вызывает, так как они получены на тщательном анализе значительного числа клинических наблюдений (432) с применением современных методов обследования и статистической обработки материала.

Диссертация выполнена в соответствии с планом ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» МЗ РФ, её результаты, внедрены в нейрохирургические клиники г. Н. Новгорода (имеются Акты внедрения).

По материалам диссертационного исследования опубликовано 74 печатных работы, из них 17 в журналах, рекомендованных ВАК, 2 статьи в зарубежных журналах. Сделано 27 докладов на съездах и конференциях.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Оценка содержания работы

Диссертация построена традиционно, включает введение, 6 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы и список больных, включенных в исследование. Она изложена на 306 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 166 рисунками, содержит 59 таблиц. Диссертация написана хорошим литературным языком, без грубых стилистических неточностей.

Во введении автор обосновывает необходимость разработки тех аспектов проблемы злокачественных опухолей головного мозга, которые актуальны на сегодняшний день и недостаточно изучены. Четко сформулированы цель и задачи исследования. Обзор литературы представлен полно и аналитически с акцентом внимания на дискуссионных вопросах проблемы злокачественных опухолей головного мозга. Он включает ссылки на 129 отечественных и 222 зарубежных авторов. Анализ литературы позволил логично сформулировать цель и задачи исследования.

Из главы II следует, что автором проделан большой объем работы по анализу значительного числа клинических наблюдений (432) из них у 369 прослежен катамнез. Применялись современные методы инструментальной диагностики, кроме того использовалось интраоперационное тепловидение, которое редко применяется в нейрохирургических клиниках.

Новаторским является предложение автора включить в комплекс до и послеоперационного обследования инфракрасную спектроскопию (ИКС) сыворотки крови. Он разработал методику, предложил сроки проведения анализов и получил очень важный для практического здравоохранения

результат: ИКС может служить маркером злокачественных опухолей головного мозга и с её помощью возможна ранняя диагностика рецидива новообразования до появления изменений на КТ и МРТ. Это выглядит убедительно, подкреплено динамическим наблюдением и сопоставлением данных с гистологическими исследованиями. Всего выполнено 765 исследований сыворотки крови с помощью ИКС.

Большой интерес представляет экспериментальная часть диссертации. Она направлена на поиск путей повышения эффективности химиотерапии. Выполнены 45 экспериментов *in vitro* и 63 эксперимента на животных. Получены очень важные сведения. Внедрение их в клиническую практику может улучшить исходы при злокачественных опухолях головного мозга.

В главе «Новые подходы к диагностике злокачественных опухолей головного мозга» действительно изложены новые подходы и, в первую очередь, инфракрасная спектроскопия сыворотки крови. Она позволяет:

1) дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли, причем полосы поглощения при инфракрасной спектроскопии у мужчин и женщин различны, чувствительность и специфичность метода 86,6% и 97,6% соответственно;

2) прогнозировать морфологический характер опухоли;

3) рано- до появления изменений на КТ и МРТ диагностировать продолженный рост злокачественных опухолей головного мозга.

В эксперименте на животных автору удалось найти способ повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера интракаротидным введением озонированного физиологического раствора, что понижает резистентность опухоли к химиотерапии. Кроме того, разработан новый подход, основанный на использовании нескольких факторов химиосенсибилизации одновременно, что повышает чувствительность глиобластом к химиопрепаратам.

В главе, посвященной комплексному лечению злокачественных опухолей головного мозга, особое внимание уделено хирургии. Автором

описаны разработанные имприемы, позволяющие с наименьшей травмой удалять максимальный объем опухоли.

С помощью интраоперационного тепловидения уточнены локализация и распространенность новообразования.

Применение тепловидения позволяет до вскрытия твёрдой мозговой оболочки идентифицировать субдурально расположенные крупные перитуморозные сосуды и планировать доступ без их повреждения.

Интересна предложенная автором методика удаления множественных глубоких опухолевых узлов с помощью навигации и «путевых меток».

Установка субдуральной мембраны из реперена надежно предупреждает образование оболочечно-мозговых рубцов, что облегчает доступ при реоперациях.

Комбинация специфической иммунотерапии на основе дендритных клеток и фотодинамической терапиииспользована у 30 больных. Она оказалась эффективной при количестве курсов иммунотерапии больше 7.

Оригинально предложение соискателя использовать тепловидение для контроля за перитуморозным отеком мозга во время фотодинамической терапии.

В разделах «Обсуждение результатов» и «Заключение» автор суммирует полученные в результате диссертационного исследования данные по новым подходам к диагностике и лечению злокачественных опухолей головного мозга. Он чётко формулирует их значимость для практического здравоохранения, предлагает наглядные и понятные схемы обследования, динамического наблюдения и дифференцированного лечения злокачественных опухолей головного мозга. Указаны не только методы диагностики и особенности лечебной тактики, но и сроки, в которые следует их назначать.

Решаемые в работе Медяника И.А. задачи полностью соответствуют поставленной цели. Выводы сформулированы конкретно, согласно задачам исследования. Их достоверность не вызывает сомнений, т.к. они основаны на

тщательном анализе большого числа клинических наблюдений и экспериментальных исследований. Применены современные методы диагностики и хирургии злокачественных опухолей головного мозга и адекватная статистическая обработка материала.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Вопросы: Уважаемый Игорь Александрович! Для дискуссии позвольте задать Вам два вопроса:

1. видимо, метод инфракрасной спектроскопии сыворотки крови у пациентов с подозрением на глиальную опухоль и после удаления глиобластом заслуживает широкой клинической апробации для включения в «Стандарты, опции и рекомендации в лечении первичных опухолей ЦНС»?;
2. результаты экспериментальных исследований по повышению полихимиосенсибилизации глиом заслуживают разрешения клинической апробации озонированного физиологического раствора и металлокомплексов у больных после удаления глиобластом? Сделано ли что-то для этого и если – нет, то каковы планы?

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 решена актуальная проблема ранней диагностики злокачественных опухолей головного мозга. Получены новые важные факты, раскрывающие некоторые стороны онкогенеза, открывающие перспективы управления опухолевым процессом. Обосновано введение в стандарты диагностики и лечения

злокачественных опухолей головного мозга инфракрасной спектроскопии сыворотки крови до и после операции.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, практической значимости представленная работа соответствует требованиям пункта 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.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, лауреат государственной премии в области науки и техники Республики Татарстан

Подпись <u>проф. В.И. Данилова</u>
<u>Данилов</u> заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
д.м.н., доцент <u>О.Р. Рахметов</u>
«22» <u>февраля</u> 20 <u>18</u>



В.И. Данилов В.И. Данилов

Адрес: 420012 г. Казань, ул. Бутлерова, дом 49.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Телефон: 8 (843)236-06-52

Электронная почта: rector@kazangmu.ru