

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Кривошапкина Алексея Леонидовича о диссертационном исследовании Куканова Константина Константиновича на тему «Оптимизация нейрохирургической помощи пациентам с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10. Нейрохирургия

Актуальность темы исследования

Менингиомы являются наиболее распространенными первичными опухолями центральной нервной системы. Несмотря на репутацию доброкачественных новообразований, что позволяет нередко молодым нейрохирургам поздравлять больных с выздоровлением после радикального удаления, внутричерепные менингиомы остаются наиболее актуальной и во многом нерешенной проблемой современной нейроонкологии в следствие высокого процента рецидивирования, отсутствия эффективных методов прогнозирования течения заболевания, а также единой концепции тактики лечения, отсутствием общепринятых алгоритмов и стандартов ведения больных с рецидивирующими менингиомами. Заполнению этого серьезного пробела посвящено диссертационное исследование Куканова Константина Константиновича «Оптимизация нейрохирургической помощи пациентам с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом».

Научная новизна и достоверность исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

В рамках диссертационного исследования К.К. Куканова проведена систематизация и расширение имеющихся научных данных относительно этиологии, эпидемиологических характеристик, клинических проявлений, а также факторов и механизмов рецидивирования внутричерепных менингиом. Выполненное комплексное изучение биологической агрессивности рецидивирующих менингиом включало анализ пролиферативной активности, выраженности апоптотических процессов, экспрессионного статуса ключевых регуляторных рецепторов и маркеров тканеспецифической дифференцировки. На основании полученных результатов автором идентифицирована категория «агрессивных» менингиом, характеризующихся инвазивным характером роста, экстракраниальным распространением, гиперэкспрессией иммуногистохимических маркеров и повышенным риском повторного рецидивирования. Понимая ограничения микронеурологии, для данной группы пациентов патогенетически обоснованным представляется применение интраоперационных технологий усиления локального опухолевого контроля, основанных на фото или радиодинамике, что на сегодня является актуальным направлением. Автор разработал и

провел клиническую апробацию метода профилактики рецидивирования интракраниальных менингиом, основанного на применении интраоперационной фотодинамической терапии, что подтверждено патентом на изобретение. Представляют большой интерес исследования автора показателей апоптотической активности, оцененных по уровню экспрессии каспазы-3, а также сравнительный иммуногистохимический анализ с использованием антител к рецепторам прогестерона образцов опухолевого матрикса и прилежащих тканей, полученных до и после сеансов ФДТ.

С целью совершенствования послеоперационного ведения пациентов диссертантом создано программное обеспечение, позволяющее прогнозировать индивидуальный риск развития рецидива менингиомы. Данная разработка обеспечивает возможность принятия обоснованного клинического решения о необходимости назначения адъювантной терапии даже в случаях радикального удаления опухоли, что направлено на продление безрецидивного течения заболевания.

При анализе данных клинического и инструментального обследования, а также при оценке исходов хирургического лечения автором применены валидированные шкалы, классификации и стандартизированные методики в полном соответствии с принципами доказательной медицины.

Диссертационная работа К.К. Куканова характеризуется высоким уровнем обоснованности представленных научных положений, выводов и практических рекомендаций. Достоверность полученных результатов обеспечена использованием методов статистического анализа, адекватных поставленным задачам. Научная работа выполнена с применением современных инновационных методик и технологических решений, включающих методы нейровизуализации, интраоперационного мониторинга и навигации, патоморфологического и иммуногистохимического анализа, а также обработки данных с использованием искусственных нейронных сетей.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов исследования

В ходе исследования установлены дифференциально-диагностические маркеры рецидивирующих интракраниальных менингиом, объединяющие нейровизуализационные, интраоперационные, гистологические и иммуногистохимические характеристики. Выявленные параметры имеют существенное значение для определения хирургической тактики и разработки плана последующего патогенетического лечения пациентов данной категории.

Впервые разработана предиктивная модель оценки риска рецидивирования интракраниальных менингиом, базирующаяся на нейросетевых алгоритмах. Результатом данной разработки стало специализированное программное обеспечение для прогнозирования

рецидивов интракраниальных менингиом, что подтверждено свидетельством о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Разработана и внедрена в клиническую практику методика интраоперационной фотодинамической терапии с биоспектроскопическим контролем эффективности при хирургическом лечении рецидивирующих интракраниальных менингиом. Терапевтический эффект, верифицированный данными патоморфологического и интраскопического исследований, привел к повышению уровня локального контроля и степени циторедукции опухолевой ткани.

Разработанные автором алгоритмы клинико-инструментального обследования и комплексной терапии пациентов с рецидивирующими интракраниальными менингиомами обеспечили статистически значимое улучшение функциональных исходов повторных хирургических вмешательств с высокой статистической значимостью.

Полученные результаты целесообразно учитывать при формировании стандартов оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным с нейроонкологической патологией. Так как внедрение предложенных автором модификаций существующего лечебно-диагностического комплекса способствовало улучшению результатов лечения пациентов с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом.

Внедрение результатов исследования, апробация работы и публикации.

Итоги проведенного исследования успешно интегрированы в работу нейрохирургических отделений на местном и федеральном уровнях. Основные положения и выводы диссертации многократно обсуждены на международных, федеральных и региональных съездах, конференциях и симпозиумах.

По теме научного исследования опубликовано 27 печатных работ, в том числе – 13 статей в журналах Перечня ВАК РФ, 1 патент на изобретение, 1 патент на базу данных, 1 патент на программное обеспечение. Данные публикации в полной мере отражают основные положения диссертации.

Замечания к работе

Имеется ряд опечаток, в частности использование в тексте диссертации и автореферата для определения степени анаплазии менингиомы то арабских цифр (требование классификации 2021 года), то латинских. Однако, эти недостатки не снижают научной и практической значимости работы. Работа глубокая, многогранная и значимая для нейрохирургии. Естественно она вызывает много вопросов

В рамках дискуссии необходимо задать наиболее существенные из них:

1. На стр. 255 диссертации описан пример больного, у которого степень анаплазии рецидива менингиомы выросла по сравнению с первичной

опухолью (G1 в G2). Как часто в Вашем материале происходил такой переход?

2. Учитывая известную проблему высокой субъективности и частого расхождения мнений патоморфологов при изолированной гистологической верификации Grade2, а также сложности с широким внедрением молекулярно-генетического профилирования (в частности, доступности панелей для оценки мутаций промотора TERT и делеций CDKN2A/B), какими критериями и диагностическими методами подтверждалась обнаруженная злокачественная трансформация?
3. Согласно актуальной классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2021 года, ключевую роль в оценке агрессивности менингиом играют молекулярно-генетические маркеры (например, мутации промотора TERT). Насколько возможно и оправданно обучение предложенной Вами прогностической программы на массивах генетических данных опухолей?
4. Следует полностью согласиться с автором о нецелесообразности радикального удаления рецидива опухоли с инвазией в просвет верхнего сагиттального синуса (стр. 195). Предложено решение этой проблемы с использованием фотодинамической терапии. Однако глубина проникновения ФДТ может быть недостаточной. Учитывая эффективность лучевого лечения (подтвержденную Вашим опытом, стр.268), как Вы относитесь в этой ситуации к применению стереотаксической радиохирургии?
5. С учетом развития технологий стереотаксической радиохирургии и молекулярно-генетических особенностей менингиом основания, делающие их радиочувствительными, насколько оправданной становится стратегия оперативного лечения во всех случаях рецидивов менингиом, направленная на достижение максимально возможного удаления всех элементов опухоли (стр. 196). Такой подход требует многоэтапной пластики, интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и повышает риски хирургических осложнений. Тем более, что безрецидивное выживание больных с рецидивирующими менингиомами и сроки наступления летального исхода (стр. 294, 295) не зависят от радикальности удаления.
6. Вами показано, что использование гормональной терапии демонстрирует лишь незначительное увеличение безрецидивного периода, как при Grade 1-2, так и при Grade 3. На небольшой выборке

больных Вы высоко оценили диагностическую значимость ПЭТ с аминокислотами. В связи с этим, не кажется ли Вам, что использование ПЭТ с радиофармпрепаратами тропными к соматостатиновым рецепторам (например, 68GA-DOTA-TATE, что доступно в РФ) позволит более прицельно отбирать больных на SSTR- направленное лечение (пептид-рецепторная радионуклидная терапия -PRRT) или таргетного применения аналогов соматостатина, тем самым улучшить результаты ведения больных с рецидивами менингиом?

Сформулированные вопросы носят сугубо дискуссионный характер и не уменьшают общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Куканова Константина Константиновича «Оптимизация нейрохирургической помощи пациентам с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение проблемы диагностики, прогнозирования, профилактики и хирургического лечения пациентов с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом, что имеет важное научно-практическое значение для нейрохирургии, что соответствует п.п. паспорта специальности и требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10. Нейрохирургия.

Ректор, профессор кафедры нейрохирургии

Частное учреждение дополнительного

профессионального образования "Медицинская школа ЕМС"

Доктор медицинских наук,

профессор, чл.-корр. РАН

/ А. Л. Кривошапкин

18.05.26

Подпись официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, чл.-корр. РАН А. Л. Кривошапкина заверяю:

Проректор

ЧУ ДПО "Медицинская школа ЕМС"

Доктор медицинских наук, профессор

/ Н. А. Григорьев

18.05.26

« 18 » 05 2026 г.

Частное учреждение дополнительного профессионального образования

"Медицинская школа ЕМС"

129090 г. Москва ул. Щепкина, д 35

Тел.: +7 (495) 933-67-53

E-mail: emc-ms@emcmos.ru Веб-сайт: <https://www.emc-school.ru/>