

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук (3.1.10. – нейрохирургия), доцента Мартынова Бориса Владимировича о научно-практической значимости диссертации Куканова Константина Константиновича «Оптимизация нейрохирургической помощи пациентам с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом», представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.10 – нейрохирургия.

Актуальность темы.

Менингиомы составляют примерно 30-37% всех впервые диагностированных опухолей центральной нервной системы (Brodbelt A.R. и др., 2019; Pereira V.J.A. и др., 2019; Mohammadi E. и др., 2021). По данным центрального регистра опухолей головного мозга США менингиомы составили 41,4% от всех опухолей и 56,8% от всех незлокачественных новообразований со значительным увеличением частоты в 2004-2009 и 2009-2021 годах (Price M. и др., 2024). Тотальная микрохирургическая резекция является методом выбора для лечения внутричерепных менингиом и обеспечивает наибольшую длительность безрецидивного периода и общей продолжительности жизни пациентов с этими опухолями, но достигается она приблизительно в половине-двух третях случаев при хирургических вмешательствах и во многом зависит от локализации внутричерепных менингиом (Morosoff A.P. и др., 2008; Rogers L. и др., 2015). Однако частота местных рецидивов даже после тотального удаления доброкачественных менингиом (Grade 1 по классификации ВОЗ) составила 7-23% через 5 лет, 20-39% через 10 лет и 24-60% через 15 лет, а у пациентов с атипичной опухолью (Grade 2) – 41–55 % и у подавляющего большинства пациентов с анапластическими менингиомами (Grade 3) – 72 – 78 % (Бекашев А.Х., 2009; Коновалов А.Н. и др., 2013; Rogers L. и др., 2015).

Лучшее понимание того, какие причины и механизмы лежат в основе рецидивирования, биологической агрессивности рецидивирующих

внутричерепных менингиом, может помочь при принятии решений о выборе метода лечения в будущем. Аналогичным образом, более полное представление об эффективности и рисках применения интраоперационной фотодинамической терапии для локального контроля и профилактики рецидивирования у пациентов с интракраниальными менингиомами может помочь в принятии клинических решений у этой сложной группы пациентов.

Следовательно, изучение результатов комбинированного лечения взрослых пациентов с внутричерепными менингиомами с учетом их клинического течения, нейровизуализационных, морфологических характеристик и молекулярно-генетических факторов является актуальной задачей и имеет практическое значение как для нейрохирургии, так и онкологии.

***Степень обоснования научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации.***

Диссертационное исследование выполнено в высококвалифицированном научном учреждении – Национальном медицинском исследовательском центре имени В.А. Алмазова. Данные об обследовании и хирургическом лечении 132 пациентов с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом были положены в основу диссертационного исследования с учетом их клинических, нейровизуализационных, морфологических, молекулярно-генетических характеристик.

Автором выполнено комплексное по объему пред-, и послеоперационное обследование пациентов. Диссертантом была создана специализированная база данных «Регистр пациентов с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом» (свидетельство о государственной регистрации № RU 2023621571 от 02.05.2023). Автором была разработана база данных, содержащая свыше 160 признаков, сгруппированных в следующие разделы: клинический, нейровизуализационный, патоморфологический и катamnестический, в

которой проведён комплексный анализ клинических, нейрофизиологических, нейровизуализационных и биологических параметров менингиом. Все эти данные позволяют обьективизировать результаты проведенного исследования.

Исследователем использован статистический анализ, выполненный с применением современного и специализированного программного обеспечения, что обеспечивает высокую достоверность полученных результатов.

Выдвигаемые автором научные положения, выводы и практические рекомендации тщательно обоснованы, имеют логичную взаимосвязь с результатами проведенной работы. Большой объем проведенных исследований, и современная статистическая обработка данных подтверждают достоверность полученных результатов.

Выводы логически 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 результатов для медицинской практики.

Диссертационное исследование К.К. Куканова характеризует высокий уровень новизны и практической значимости.

Автором разработан и клинически апробирован новый метод профилактики рецидивирования интракраниальных менингиом на основе технологии интраоперационной фотодинамической терапии (патент №2840600 «Способ профилактики рецидивов интракраниальных менингиом после хирургического лечения»). Впервые показано и доказано, что интраоперационная фотодинамическая терапия является эффективным и безопасным методом увеличения степени локального контроля и профилактики рецидивирования у пациентов с интракраниальными менингиомами.

Диссертантом показано, что клиническая картина при продолженном росте и рецидиве внутричерепных менингиом часто обусловлена ранее проведёнными хирургическими вмешательствами. Автором установлено, что регулярный послеоперационный нейровизуализационный мониторинг позволяет выявить рецидив или продолженный рост внутричерепной менингиомы.

Автором подробно описана МР-семиотика рецидивирующих интракраниальных менингиом в зависимости от степени анаплазии.

Исследователем отмечена тенденция нарастания степени анаплазии опухоли при рецидиве/продолженном росте менингиом, локализующихся в более парасагиттальном расположении матрикса, к инфильтративному росту их и экстракраниальному распространению опухолевой ткани с увеличением степени анаплазии.

Автором доказано, что МР-характеристики опухоли и её перифокальной зоны при рецидиве/продолженном росте менингиом зависят от степени анаплазии. Диссертантом был оптимизирован диагностический алгоритм у пациентов с рецидивирующими интракраниальными менингиомами.

Исследователем установлено, что прогностически значимыми факторами рецидивирования неопластического процесса при внутричерепных менингиомах являются длительность заболевания, безрецидивного периода у пациентов старше 70 лет, степень радикальности удаления опухоли и степень анаплазии.

Диссертантом показано, что при уменьшении степени радикальности по Simpson, вероятность рецидива опухоли увеличивается в среднем в 1,51 раза, а на каждую дополнительную градацию степени анаплазии, вероятность рецидива опухоли увеличивается в 2,05 раза.

Автором показано, что вовлечение критических нейроваскулярных структур ограничивает радикальность удаления менингиомы, а применение технологии флуоресцентной интраоперационной навигации при хирургии

рецидивизирующих интракраниальных менингиом увеличивает радикальность хирургического вмешательства, а дополнение методикой интраоперационной фотодинамической терапии усиливает степень локального контроля опухолевого процесса.

Исследователем показано, что проведение лучевой терапии после хирургического лечения рецидивизирующих интракраниальных менингиом увеличивает продолжительность периода безрецидивной выживаемости, снижая риск рецидива в 2,04 [1,28; 3,23] раза ($p=0,001$), а при применении химиотерапии риск рецидивирования возрастает на 1,69 [1,07; 2,67] раза ($p=0,025$).

Автором установлена взаимосвязь между уровнем экспрессии генов p53, EMA, VEGF, SSTR 2, NF2, а также индексом пролиферативной активности Ki67 более 9% и риском возникновения рецидива опухоли.

По результатам, проведенного анализа данных, автором создана предиктивная модель прогнозирования вероятности рецидивирования интракраниальных менингиом с практической реализацией в виде специализированного программного комплекса, написанного на языке Python (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2025695062 «Программа прогнозирования рецидивирования интракраниальных менингиом»).

Внедрение результатов исследования в клиническую практику, апробация работы и публикации.

Практическая значимость завершенной работы подтверждается внедрением и использованием результатов исследования в работе нейрохирургического отделения № 4 и НИЛ нейроонкологии «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» филиала ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» МЗ РФ (Санкт-Петербург), нейрохирургических отделений ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», Городской Александровской больницы Санкт-Петербурга, включены в образовательный процесс кафедры нейрохирургии Института

медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург), Медицинского комплекса Дальневосточного федерального университета (г. Владивосток).

По теме диссертации 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.

Таким образом, результаты диссертационной работы имеют важное научно-практическое значение.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом.

Диссертационная работа Куканова К.К. представлена в виде рукописи, изложена на 395 страниц печатного текста. Состоит из введения, 6 разделов основной части, объединенными общей тематикой, заключением с обобщением полученных результатов, выводами и практическими рекомендациями, списком литературных источников и приложениями. Работа иллюстрирована 137 рисунками и 75 таблицами. Библиографический указатель достаточный и содержит 328 источников (68 отечественных и 260 зарубежных).

Во введении автором представлено современное состояние проблемы эпидемиологии и диагностики рецидивирующих интракраниальных менингиом у взрослых пациентов, актуальность изучения клинических, нейровизуализационных, морфологических характеристик этих новообразований, прогнозирования риска рецидивирования внутричерепных менингиом. Диссертант подробно описывает значимость разработки оптимальной лечебной стратегии и мер профилактики рецидивирования для пациентов с интракраниальными менингиомами на основании персонализированного подхода, базирующегося на сравнительном анализе значимости предикторов рецидива и продолженного роста, интегрированного с данными о характере повторных хирургических вмешательств. Обзор литературы. В главе подробно представлены

определение, сложности эпидемиологического учета рецидивирующих интракраниальных менингиом, этиопатогенез, в основе которого лежат два фактора: генетический и ионизирующее излучение. Отражены особенности современной классификации, учитывающей и молекулярно-генетических характеристик опухоли, что определяет клиническое течение и прогноз. Подчеркнуто, что основополагающим прогностическим критерием менингеальных опухолей остается степени анаплазии. Также описаны клиническая картина и особенности нейровизуализационной картины, морфологические, иммуногистохимические характеристики, последние дают возможность идентифицировать категорию пациентов с повышенным риском рецидива заболевания. Анализируются современные подходы к лечению этих опухолей, значение интраоперационных технологий увеличения степени радикальности удаления менингиом.

Во 2 главе представлены дизайн исследования, место, время, этапы его проведения, дана подробная характеристика групп пациентов по большому количеству изученных параметров, методологии выполненного ретро-, проспективного клинического исследования. Автор останавливается на особенностях методов пред- и послеоперационного обследования пациентов, хирургических операций, методах адъювантного лечения пациентов. Также подробно представлены методики статистического анализа полученных данных.

Представленные автором методы изучения результатов исследования являются современными и достаточными для решения поставленных задач.

3 глава содержит результаты клинико-интраскопического комплексного исследования пациентов с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом с подробным анализом различных параметров неопластического процесса (степени анаплазии опухоли, локализация неопластического процесса, наличие адъювантных методов лечения в анамнезе). Выявлена тенденция к увеличению частоты встречаемости экстракраниального распространения опухоли у пациентов с более высокой

степенью анаплазии. В данной главе показано, что использование современных методов комплексного клиничко-нейровизуализационного обследования способствуют выбору оптимальной стратегии лечения, позволяя детально проанализировать и запланировать хирургическую тактику, уменьшить вероятность осложнений и рисков, а также повысить эффективность терапии у пациентов с рецидивирующими внутричерепными менингиомами. В конце главы представлен диагностический алгоритм у пациентов с рецидивирующими менингиомами, который был оптимизирован по результатам анализа материала исследования.

4 глава посвящена подробному анализу факторов риска рецидива и продолженного роста менингиом на основании клиничко-статистических характеристик групп пациентов, что привело к созданию предиктивной модели риска развития рецидива интракраниальных менингиом. Для её создания авторы применили технологии анализа данных на основе нейросетевых алгоритмов.

В 5 главе представлены результаты и подробный анализ комплексного лечения пациентов с рецидивом/продолженным ростом интракраниальных менингиом с учетом предшествующего лечения. В ней изложены основные принципы и особенности хирургического лечения при рецидивирующих интракраниальных менингиом, в том числе в зависимости от их локализации. Отмечены особенности тактика ведения пациентов с множественными менингиомами. Уделено внимание закрытию дефектов конвекситальной поверхности и основания черепа. Представлены факторы, влияющие на радикальность хирургического лечения. Отражено использование интраоперационных флуоресцентной навигации, биоспектроскопии и фотодинамической терапии при рецидивирующих интракраниальных менингиомах. Приведен алгоритм нейрохирургического лечения пациентов с рецидивирующими интракраниальными менингиомами. Проведен анализ послеоперационных исходов и осложнений.

На основании проведенного исследования автором представлен алгоритм комплексного лечения пациентов с рецидивом/продолженным ростом интракраниальных менингиом, в котором учитываются особенности неопластического процесса и возможности стандартных, дополнительных методов диагностики и лечения супратенториальных рецидивирующих интракраниальных менингиом.

В 6 главе представлены отдаленные результаты комплексного лечения пациентов с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом, показано, что интраоперационная фотодинамическая терапия является эффективным методом профилактики рецидивирования интракраниальных менингиом.

Заключение характеризует выполненную работу в целом и содержит обобщенные данные собственных исследований, также дан критический анализ полученных результатов исследования, их сравнение и сопоставление с существующей литературой.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы соответствуют цели и задачам.

Содержание автореферата

Автореферат содержит 43 страницы, 10 рисунков, 3 таблицы. Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации.

Замечания и вопросы для научной дискуссии.

В целом при положительной оценке работы следует отметить, что встречаются отдельные опечатки и стилистические ошибки. некорректное использование отдельных терминов. В ходе работы над диссертационным исследованием следует отметить ряд недостатков и сделать некоторые замечания: некорректное использование отдельных терминов (напр., черепно-мозговые нервы, радиомика вместо семиотика).

В ходе ознакомления с работой возник ряд вопросов.

1. Использовали ли Вы для оценки инвазии твердой мозговой оболочки импульсную последовательность FLAIR после внутривенного введения контрастного вещества?
2. Наблюдалась ли связь между степенью резекции при удалении впервые диагностированной опухоли и при удалении рецидивирующей интракраниальной менингиомы?
3. Хотелось бы уточнить у автора, встречались ли в Вашей практике трофические нарушения кожно-апоневротического лоскута после реконструкции дефекта костей черепа с применением сетчатого титанового имплантата у пациентов с рецидивирующей интракраниальной менингиомой?

Указанные замечания и вопросы не снижают положительную оценку диссертационной работы и могут служить поводом для научной дискуссии.

Заключение

Таким образом, диссертация Куканова Константина Константиновича на тему «Оптимизация нейрохирургической помощи пациентам с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом», представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.10 – нейрохирургия, является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научной проблемы – оптимизации нейрохирургической помощи пациентам с рецидивирующими интракраниальными менингиомами на основании разработки персонализированных подходов в диагностике и хирургическом лечении с применением комплексного метода, включающего интраоперационную флуоресцентную навигацию, фотодинамическую терапию, флуоресцентную спектроскопию. Считаю, что по актуальности, глубине исследования, методическим подходам к проведению исследования, высокому уровню новизны и научно-практической значимости полученных результатов диссертация Куканова Константина Константиновича имеет существенное значение для нейрохирургии, что

соответствует критериям, установленным «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, (в действующей редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 25.01.2024г. № 62), а её автор достоин искомой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.10. — нейрохирургия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (3.1.10. — нейрохирургия), доцент, заведующий операционным отделением кафедры нейрохирургии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Мартынов Борис Владимирович

«21» мая 2026 г.

Согласен на обработку моих персональных данных Мартынов Б.В./

*Подпись доктора Б.В. Мартынова заверено
Врио зам. ст. опр. зам.
П/П-К М/С
И. ЛАТЫШОВ
21.05.26г.*



ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации

195277, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 6

Телефон: 8(812) 3297118 Электронный адрес организации: vmeda-na@mil.ru

Web-адрес организации: www.vmeda-mil.ru

22.05.26