

## **Отзыв официального оппонента**

доктора медицинских наук Григорьева Андрея Юрьевича  
на диссертацию Гольбина Дениса Александровича «Лечение срединных  
краниофациальных доброкачественных опухолей и опухолеподобных  
новообразований», представленную на соискание ученой степени доктора  
медицинских наук по специальностям: 3.1.10. – нейрохирургия и 3.1.3. –  
оториноларингология

### **Актуальность темы выполненной работы.**

Хирургическое лечение срединных опухолей передних отделов основания черепа в настоящее время претерпевает ряд изменений благодаря появлению эндоскопических технологий, которые призваны уменьшить травматичность традиционного метода хирургического вмешательства – передней краниофациальной резекции благодаря полученным возможностям миниинвазивного проникновения в глубинные структуры основания черепа. Отчасти эта методика помогла решению основной дилеммы хирургического лечения краниофациальных опухолей – выбор между стремлением к радикальному удалению новообразований с иссечением всех пораженных участков основания черепа и практически гарантированным формированием дефекта основания черепа, либо более консервативной резекцией доступной части опухоли с целью минимизации риска послеоперационной назальной ликвореи и других осложнений. В основном за счет появившейся возможности проводить эндоскопическое удаление ряда новообразований, а также усовершенствованию методов пластического закрытия дефектов основания черепа.

Тем не менее, отсутствие систематизированной концепции как хирургического, так и комбинированного лечения срединных опухолей передних отделов основания черепа, несмотря на интенсивное развитие хирургической техники удаления новообразований, реконструктивных методик и высокоэффективных технологий адъювантного лечения является одним из камней

преткновения в курации пациентов этой области. Решение этого вопроса и обусловило актуальность данной диссертационной работы.

### **Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автором было тщательно и скрупулезно проанализирована 263 публикации, из них 19 отечественных (из них 6 в англоязычной литературе) и 244 зарубежных авторов, посвященных диагностике и лечению такой сложной патологии, как опухоли краниофациальной локализации, включая различные виды хирургического лечения, в т.ч. и эндоскопического, а также посвященные проблемам пластического закрытия основания черепа, послеоперационным осложнениям и долгосрочным результатам.

В главе «Литературный обзор» автор подробнейшим образом описывает анатомические особенности переднего отдела основания черепа, основываясь на данных как более ранних, так и современных анатомических исследований. Представляет возрастные особенности развития этой области. При описании гистологической классификации опухолей этой локализации автор отдает предпочтение классификации, опубликованной в 2014 году под редакцией английского оториноларинголога, профессора Valerie Lund с соавторами. Эта классификация наиболее полно описывает группы и разновидности образований носа, околоносовых пазух и носоглотки с исключением злокачественных образований и опухолей, локализующихся вне срединных структур основания черепа.

Подробно представлена классификация передних срединных доступов с описанием алгоритма выбора в зависимости от ряда факторов, технике их выполнения и осложнений. В процессе описания этой части работы автор выносит дискуссию о конкуренции эндоскопических эндоназальных и транскраниальных доступов при удалении опухолей ПЧЯ, приходя в выводу, что эндоскопические доступы вовсе не являются настолько оптимальными в описываемой ситуации изза большей частоты развития послеоперационной ликвореи и для их применения

более подходящей ситуацией является преимущественно экстракраниальное распространение срединных новообразований основания черепа.

Завершая подглаву о доступах автор обращает внимание на одну из ключевых задач диссертации – принятия решения о выборе того или иного доступа, отмечая, что данное решение должно основываться не только на возможности радикального удаления новообразования, но и на сохранении качества жизни пациента на уровне не ниже исходного, уточняя, что безопасность операции не может быть принесена в жертву радикальности.

При описании тактики пластики основания черепа автор подробно описывает характеристику дефектов, уделяет внимание обзору пластических материалов и методам закрытия дефектов, целесообразности применения послеоперационного люмбального дренирования. Параллельно с изложением литературных данных автор приводит данные и рекомендации НМИЦ нейрохирургии, многолетний опыт которого уже активно внедрен в клиническую практику и адаптирован к различным хирургическим ситуациям.

Отдельного внимания заслуживают приложения к диссертации, в которых автор подробно описывает характеристику, технику выполнения доступов, показания и противопоказания, их преимущества и недостатки. А также характеристику пластических материалов, используемых для закрытия срединных дефектов передних отделов основания черепа, технику из забора, а также показания к применению, преимущества и недостатки.

Завершает главу прообраз алгоритма выбора оптимального хирургического доступа при срединных новообразованиях переднего отдела основания черепа, который плавно подводит к необходимости получения новых данных для выработки более четкого понимания тактики хирургического лечения, а именно выбору между стремлением к радиальному удалению новообразований и более консервативной резекцией доступной части опухоли с целью минимизации риска послеоперационной назальной ликвореи.

В целом хотел бы сказать, что эта часть диссертации читается как хороший учебник по топографической анатомии и оперативной хирургии области передней

черепной ямки и достоин быть на книжной полке каждого практикующего хирурга, занимающегося проблемами лечения этой и смежной областей.

В главе «Материалы и методы» представлены результаты лечения 314 пациентов, оперированных в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии имени ак.Н.Н.Бурденко» за период с 1-января-2001 по 31-марта-2018 гг. Часть исследования была ретроспективным когортным (с 2001 по 2010 гг.) и проспективным когортным (с 2011 по 2018 гг.). Части пациентов – 168 (53%) были ранее уже оперированы как в НМИЦ нейрохирургии, так и в других учреждениях и поступили с рецидивами или остаточной опухолевой тканью, что свидетельствует о сложности этой патологии.

Отдельного внимания заслуживает оригинальная топографическая L-A-M-P-классификация, предложенная автором для описания топографии новообразований (протяженность поражения основания черепа и направление роста), где в зависимости от размера и распространенности новообразований им присваивается буквенный код, который, как утверждает автор, напрямую связан с описанием распространенности новообразований, симптоматикой, определением их резектабельности и выбором хирургического доступа.

Подробно изложены методы обследования, анестезиологическое пособие, периоперационный и катамнестический периоды. Большое внимание уделено статистическому анализу, в основу которого положено изучение влияния ряда предикторов, которые включали демографические, анамнестические данные, характеристики новообразований, особенности проведенного лечения.

Глава 3 посвящена топографической характеристике срединных краниофациальных новообразований. В ней приводится анализ топографии срединных опухолей, вариантов их взаимоотношений с барьерными и сосудисто-нервными структурами основания черепа. Глава написана в режиме связки основных положений о месте исходного роста и распространения опухолей с подробными табличными данными, характеризующими каждое новообразование, вынесенными в приложение. Это облегчает восприятие сути материала с возможностью ознакомления более развернутой информацией по необходимости,

позволяет также использовать табличный материал как своеобразный справочник, в котором в структурированном виде содержится информация о биологическом поведении анализируемых новообразований.

Глава 4 посвящена созданию предиктивной модели риска развития назальной ликвореи после удаления срединных краниофациальных новообразований и имеет в большей степени прикладной характер. В ней разработана имеющая практическое значение формула расчета вероятности развития послеоперационной назальной ликвореи на основе параметров состояния конкретного пациента. Целью анализа этой главы было изучение влияния ряда специально отобранных факторов на исход лечения и создание формулы расчета вероятности развития послеоперационной ликвореи на основе исходных данных о пациенте, заболевании и планируемой операции. В основу статистического анализа результатов и исходов было положено изучение влияния ряда предикторов, которые включали демографические, анамнестические данные, характеристики новообразований, особенности проведенного лечения. Для оценки взаимосвязи между послеоперационной назальной ликвореей и ее предикторами с учетом несбалансированности выборки проводили многомерный анализ с помощью регуляризованной логистической регрессии пакета *glmnet* (J. Friedman и соавт., 2010) с применением алгоритма ROSE (G. Menardi и N. Torelli, 2014). Для уменьшения риска переобучения модели с низкой вероятностью ошибки кроссвалидации была выбрана модель ридж-регрессии (*L2 regularization*) с коэффициентом регуляризации  $\lambda=0,29$ . Для неподготовленного читателя вводная статистическая информация с последующим расчетом и выведением формулы являются чересчур громоздкими, поэтому автор предлагает к применению таблицу, созданную в программе Microsoft Excel, где имеется встроенная формула с полями для ввода данных (по принципу да/нет). Применение этой таблицы позволяет за короткий срок рассчитать риск послеоперационной назальной ликвореи и, при получении вероятности неблагоприятного исхода 50% и выше, приводит ряд рекомендаций по тщательному планированию операции, в особенности на этапе реконструкции основания черепа, мониторингу состояния пациента в раннем

послеоперационном периоде. Насколько эта формула будет иметь практическое применение покажет время, но, на мой взгляд, о чём автор также указывает в конце главы, создание программного продукта с встроенной формулой значительно упростит процедуру расчета риска несостоятельности закрытия дефекта основания черепа. А наиболее оптимальным будет выведение этой формулы в структуру электронной сети Интернет, где зайдя на сайт пользователь сможет рассчитать всю статистическую вероятность развития осложнения у планируемого к операции пациента.

Глава 5 посвящена собственно результатам лечения 126 срединных менингиом передних отделов основания черепа с интра- и экстракраниальным распространением.

Глава построена по классическому принципу изложения клинического материала, включает в себя дооперационную характеристику пациентов, описание распространенности опухолей по представленной автором топографической классификации LAMP с примерами. На мой взгляд представление такой информации не должно идти в одной плоскости, а более целесообразно представить в двух, а может быть в трех плоскостях для лучшего визуального восприятия распространенности опухоли и их кодировки в указанной классификации. Это, конечно, добавит количества изображений в главу, но позволит более наглядно и точно сопоставить имеющиеся данные и кодировку для новообразований, которые имеют пограничное распространение в указанные зоны.

Затем следует подробное описание периоперационного периода, анализ послеоперационных результатов и катамнестическое наблюдение. Для конкретизации информации автор приводит ряд клинических примеров лечения менингиом, вошедших в анализируемую группу. В одном примере автор указывает на применение методики интраоперационной флуоресцентной диагностики при эндоскопическом эндоназальном удалении опухоли.

Завершает главу подглава обсуждение, где представлены алгоритмы лечения срединных краниофациальных менингиом как с преимущественно внутрочерепным, так и экстракраниальным распространением, а также сочетанием

интра- и экстракраниального роста. Безусловно, эти алгоритмы являются важной составляющей всей диссертационной работы, представляют собой достаточно подробный пошаговый путь для выбора оптимального метода лечения срединных менингиом. Ценность представленных алгоритмов, по сравнению с имевшимся ранее, таким как алгоритм выбора хирургического доступа для удаления менингиом переднего отдела основания черепа, предложенный в 2018 году Malte Ottenhausen и соавторами, значительно выше, поскольку учитывают взаимоотношения опухоли с критическими нейроваскулярными структурами в базальных цистернах и зрительными каналами, стадию зрительных нарушений и возможность радикального удаления, а также содержат рекомендации по проведению плановой послеоперационной стереотаксической лучевой терапии.

Глава 6 построена по такому же принципу, что и 5. В ней изложены результаты лечения неменингеальных срединных краниофациальных новообразований. Эта выборка насчитывала 147 пациентов и по гистологическим характеристикам является очень гетерогенной. Тем не менее автору удалось провести полноценный анализ результатов хирургического лечения этой группы, показать тенденции к развитию тех или иных осложнений, выявить ряд закономерностей в протекании заболеваний и предложить ряд рекомендаций и алгоритмов лечения, касающихся пациентов с ангиофибромами, остеомами и фиброзной дисплазией. Завершается глава рядом клинических примеров редких неменингеальных краниофациальных новообразований, не вошедших в основной анализ.

7 глава посвящена анализу результатов лечения риногенных опухолеподобных воспалительных заболеваний с внутричерепным распространением, состоящая из 42 наблюдений. Несмотря на то, что по большей части представленная в главе патология, включающая в себя полипозный риносинусит, мукоцеле, грибковый синусит, гранулематозные процессы относятся к ЛОР-патологии, они могут быть объектом междисциплинарного хирургического интереса по причине внутричерепного распространения, масс-эффекта, обусловленного медленным прогрессирующим ростом, деструкцией и

деформацией костных структур с формированием дефекта основания черепа и тенденцией к рецидивированию. Глава построена по классическому принципу и, безусловно, украшением ее является обсуждение, в котором автор, проводя аналогии с зарубежными результатами лечения этой группы пациентов, делает вывод, что улучшение результатов лечения пациентов в этой группе напрямую зависит от хирургической техники, а именно качества формирования эвакуационного пути и использования пластических материалов для закрытия краниобазального дефекта в ситуациях с повышенным риском послеоперационной назальной ликвореи. В конце главы приводятся краткие алгоритмы лечения срединного краниофациального мукоцеле и полипоза.

7 глава является завершающей и подводит итоги все работы, в которой с помощью метода логистической регрессии выявлены наиболее важные предикторы и их комбинации, определяющие исходы лечения и риск осложнений, проведен анализ общей выживаемости пациентов со срединными краниофациальными новообразованиями в зависимости от различных факторов.

Результаты, полученные в данной главе, имеют большое практическое значение. Они позволяют выявить группы пациентов повышенного риска, которые требуют особо тщательного планирования операции с учетом возможных неблагоприятных событий, а именно воздействия новообразований на ТМО и нейроваскулярные структуры, факт предшествующего лечения и выраженное распространение новообразований интра- и экстракраниально. А также создается возможность разработки плана лечения, учитывающего ожидаемое прогрессирование заболевания в период катамнестического наблюдения. Это ставит перед врачами задачу более широкого использования хирургических доступов с формированием базального дефекта, планирования лучевого лечения при заранее известной невозможности радикального удаления таких новообразований, как менингиома, ювенильная ангиофиброма или гемангиома, либо более пристального динамического наблюдения при других гистологических типах опухолей, в лечении которых облучение не используется. Последнее в



особенности относится к риногенным воспалительным опухолеподобным заболеваниям.

Глава «Заключение» подводит еще раз итог всей работы, кратко суммирует описанное в каждой главе, дает возможность упорядочить полученную информацию и повторить ее в сжатом и лаконично написанном стиле. Хочется отметить, что настоящая работа представляет уникальный опыт НМИЦ нейрохирургии им. ак.Н.Н.Бурденко и представляет собой разработку принципов лечения срединных краниофациальных доброкачественных опухолей и новообразований различной гистологической природы, которые выделены в отдельную группу. Исследование направлено на получение новых данных, которые могут помочь хирургу в решении главной дилеммы тактики хирургического лечения – выборе между стремлением к радикальному удалению новообразований с иссечением всех пораженных участков основания черепа, а также с практически гарантированным формированием дефекта основания черепа и более консервативной резекцией доступной части опухоли с целью минимизации риска послеоперационной назальной ликвореи и других осложнений. Все полученные результаты, представленные как в графическом, цифровом, так и описательном виде направлены на помощь в решении этого вопроса.

#### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Впервые выделена группа срединных краниофациальных новообразований на основании топографических и хирургических принципов и разработана их топографическая классификация, определяющая тактику хирургического лечения, выбор хирургического доступа и определение объема удаления. Сформирована единая база данных пациентов со срединными краниофациальными доброкачественными опухолями и опухолеподобными новообразованиями. Описаны и проанализированы крупные серии срединных новообразований краниофациального распространения различной гистологической природы.

Разработаны алгоритмы тактики лечения различных видов доброкачественных и опухолеподобных срединных краниофациальных новообразований.

Определены показания к различным по объему хирургическим вмешательствам и комбинированному лечению (хирургическое вмешательство с последующим лучевым лечением) в зависимости от гистологической природы процесса, локализации и распространенности, риска послеоперационных осложнений (прежде всего, назальной ликвореи). Доказано, что использование васкуляризированных одно- и двуслойных лоскутов при закрытии срединного дефекта передних отделов основания черепа снижает вероятность послеоперационной назальной ликвореи. Даны рекомендации по снижению риска других осложнений, требующих повторных хирургических вмешательств в отдаленном периоде (послеоперационное мукоцеле).

Впервые проанализированы возможные причины послеоперационной назальной ликвореи путем создания предиктивной модели расчета риска несостоятельности пластического закрытия дефекта основания черепа, а также разработана формула для количественного определения возможности развития назальной ликвореи, которая позволяет выявить пациентов с высоким риском и обеспечить принятие необходимых мер на этапах планирования и выполнения хирургического вмешательства и в раннем послеоперационном периоде.

В завершении, учитывая высокий уровень как хирургического, так и комбинированного лечения, низкую частоту летальных исходов хотелось бы предложить автору продолжить данную работу в эпидемиологическом направлении и инициировать создание регистра больных с подобной патологией. Это позволит еще больше систематизировать данные о наличии пациентов со срединной локализацией новообразований, оптимизировать методы их лечения и оценить прогностическую выживаемость при различных комбинациях методов лечения.

Выводы соответствуют поставленным задачам.

## **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 52 работы, среди них 18 – статьи в рецензируемых научных журналах, включая 13 в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 2 – в виде глав в монографиях, 32 – в виде тезисов на профильных отечественных и зарубежных научных мероприятиях. Они полностью отражают содержание и результаты представленной работы.

## **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, недостатки работы**

Диссертационная работа Гольбина Дениса Александровича является завершенным научным трудом, построена по традиционному образцу. Диссертация изложена на 374 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 7 глав собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, словаря терминов, списка литературы и приложений.

Работа содержит 120 рисунков и 31 таблицы, представленных в основном научном труде и 55 рисунков и 14 таблиц, вынесенных в приложение. Библиографический указатель включает 263 источника, в основном последних лет, из них 19 отечественных (из них 6 в англоязычной литературе) и 244 зарубежных авторов.

Исследование выполнено на основе известных фактов и согласуется с современными представлениями и опубликованными результатами хирургического и комбинированного лечения доброкачественных опухолей и опухолеподобных новообразований передних отделов основания черепа. В проведенном исследовании использованы современные методы сбора, систематизации и обработки информации, проведено сопоставление полученных результатов с данными опубликованных исследований по тематике работы,

получено соответствие ряда сформулированных положений сведениям, содержащимся в независимых современных источниках по теме выполненного исследования.

Основным результатом работы является разработка принципов лечения пациентов с доброкачественными опухолями и неопухолевыми краниофациальными новообразованиями срединной локализации на основе анализа результатов их хирургического и комбинированного лечения с учетом топографической и гистологической характеристик.

### **Содержание автореферата**

Автореферат написан на 47 печатных листах, имеет классическую структуру, содержит 10 рисунков. Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации.

### **Замечания к работе**

В целом работа правильно структурирована, написана хорошим литературным языком, легко читается. Принципиальных замечаний к работе нет. Помимо единичных пунктуационных ошибок следует отметить, что инициалы не переносятся отдельно от фамилии, в подписи к таблице проставлена лишняя точка, между цифрами при перечислении ссылок на авторов из списка литературы должен стоять пробел. При прочтении рукописи диссертации возникли следующие вопросы:

1. В связи с разработанной автором топографической классификации срединных краниофациальных новообразований: есть ли отдельное место в этой классификации для опухолей одинакового распространения, но разной гистологической структуры, в том числе злокачественных?

2. Не вдаваясь в суть методики интраоперационной флуоресцентной диагностики, хотелось бы уточнить у автора, сколько операций с использованием этой технологии было применено автором, какова ее по выявлению доброкачественных новообразований, в частности менингиом, и были ли попытки провести фотодинамическую диагностику у новообразований другой гистологической природы?
3. Какие фотосенсибилизаторы автор использовал, кроме 5-аминолевулиновой кислоты?

Данные вопросы не имеют принципиального значения и нисколько не умаляют качество и значимость диссертационной работы.

### **Заключение**

Диссертация Гольбина Дениса Александровича на тему «Лечение срединных краниофациальных доброкачественных опухолей и опухолеподобных новообразований», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.10. – нейрохирургия, 3.1.3. – оториноларингология, является самостоятельной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научно-практической проблемы – улучшения результатов лечения пациентов со срединными образованиями передних отделов основания черепа с внутри- и внечерепным распространением путем создания алгоритмов тактики лечения и выявления групп пациентов с повышенным риском прогрессирования заболевания после лечения и высокой вероятностью развития послеоперационной назальной ликвореи, имеющей важное значение, как для нейрохирургии, так и для оториноларингологии, что соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021

№426, с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 №751), а ее автор достоин искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.10. – нейрохирургия, 3.1.3. – оториноларингология.

Доктор медицинских наук  
(3.1.10. – нейрохирургия),  
заведующий нейрохирургическим отделением  
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
Минздрава России

Григорьев Андрей Юрьевич

*30.11.2021.*

Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных

 / Григорьев А.Ю./

Подпись д.м.н., профессора Григорьева А.Ю. заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук

 Дзеранова Л.К.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России)

117292, Российская Федерация, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11,  
тел. +7 (499) 1243-58-32, E-mail: [nmic.endo@endocrincentr.ru](mailto:nmic.endo@endocrincentr.ru)  
<https://www.endocrincentr.ru/>