

Отзыв официального оппонента

заведующего кафедрой и клиникой нейрохирургии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Черebilло Владислава Юрьевича на диссертацию Гольбина Дениса Александровича «Лечение срединных краниофациальных доброкачественных опухолей и опухолеподобных новообразований», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.10. – нейрохирургия, 3.1.3. – оториноларингология

Актуальность темы выполненной работы

Одновременное внутри- и внечерепное распространение доброкачественных опухолей и опухолеподобных новообразований передних отделов основания черепа срединной локализации существенным образом отличает их от уже известных внутричерепных или внечерепных образований данной области. Они мало изучены, в силу редкой встречаемости не описаны в крупных сериях, поэтому отсутствует понимание общих принципов тактики лечения.

Несмотря на гистологическую гетерогенность, данную группу заболеваний – срединные краниофациальные доброкачественные опухоли и опухолеподобные заболевания – объединяют схожие принципы и методы хирургического лечения, закономерности клинической манифестации, наблюдаемые осложнения и принципы их профилактики и устранения.

Это обуславливает не только необходимость, но и возможность проведения статистического анализа, который позволил бы получить новые достоверные данные, сформулировать рекомендации для выбора адекватной тактики лечения в виде алгоритмов, определить значимые факторы, влияющие на результаты лечения и прогноз.

Учитывая изложенное выше, своевременность и актуальность работы Д.А. Гольбина, целью которого 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, не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Дизайн исследования Д.А. Гольбина логичен, адекватен поставленным задачам и позволяет провести корректный статистический анализ влияния различных факторов на ранние и отдаленные результаты лечения пациентов, вероятность развития ранних и поздних послеоперационных осложнений, а также оценить эффективность использованных подходов к лечению пациентов со срединными краниофациальными доброкачественными опухолями и опухолеподобными образованиями. Исследование выполнено в соответствии с поставленной

целью диссертационной работы. Задачи исследования, сформулированные автором, соответствуют поставленной цели. Решение задач представлено в последовательно-параллельном изложении. Все положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, являются научно обоснованными и опираются на статистически достоверные факты.

Диссертационная работа основана на анализе результатов хирургического и комбинированного лечения 314 пациентов со срединными краниофациальными доброкачественными опухолями и опухолеподобными образованиями, что определяет выборку как репрезентативную. Количество включенных в анализ пациентов вполне достаточно для получения статистически значимых результатов как в целом, так и в контексте отдельных гистологических разновидностей.

Все диагностические процедуры, хирургические вмешательства и лучевое лечение проводилось на современном высокотехнологичном уровне. Статистический анализ проведен с использованием адекватных методик, включая нестандартные решения, в частности, потребовавшиеся для построения предиктивной модели послеоперационной назальной ликвореи.

Автором проведен анализ влияния демографических, анамнестических факторов, нейровизуализационных и интраоперационных параметров новообразований, характеристик проведенных хирургических вмешательств, хирургического и комбинированного лечения на общую и беспрогрессивную выживаемость пациентов. Выявлены наиболее значимые позитивные и негативные факторы прогноза.

Необходимо отметить, что достоверность полученных автором данных не вызывает сомнений, так как они основываются на анализе современной литературы, собственных результатов, полученных путем использования правильно сформированного перечня анализируемых параметров и корректной статистической обработки данных.

Научная новизна и практическая значимость исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Срединные краниофациальные новообразования впервые выделены автором в отдельную группу на основании топографических особенностей и их связи с хирургической тактикой. Предложена оригинальная топографическая классификация с учетом локализации и преимущественного направления роста.

Впервые проведено крупное одноцентровое исследование редко встречающихся видов патологии основания черепа (всего 314 наблюдений), не имеющее аналогов в мировой литературе. Выполнен всесторонний статистический анализ влияния прогностических факторов

(характеризующих пациента, заболевание, анамнез, особенности проводимого лечения) на ранние послеоперационные результаты, хирургические осложнения и беспрогрессивную выживаемость. Создание предиктивных моделей позволило определить наиболее значимые факторы, влияющие на исход лечения.

В работе описаны и проанализированы крупные серии срединных новообразований краниофациального распространения различной гистологической природы. На основании статистической обработки результатов их лечения впервые предложены алгоритмы лечения пациентов со срединной краниофациальной менингиомой, ювенильной ангиофибромой, остеомой, фиброзной дисплазией, мукоцеле и полипозным риносинуситом.

В настоящем исследовании впервые определены немодифицируемые и модифицируемые факторы, увеличивающие и уменьшающие риск послеоперационной назальной ликвореи. Разработана формула для его количественного расчета. Даны рекомендации по выявлению пациентов с высоким риском ликвореи и проведению необходимых профилактических мер в периоперационном периоде.

Доказана целесообразность радикального удаления новообразований при ее физической возможности. Определены показания к различным по объему хирургическим вмешательствам и комбинированному лечению в зависимости от гистологической природы процесса, локализации и распространенности, риска послеоперационной назальной ликвореи. Доказана обоснованность выполнения декомпрессии зрительных нервов на ранней стадии нарушений зрения в лечении пациентов со срединными краниофациальными менингиомами.

Продемонстрирована эффективность сложной комплексной реконструкции срединных дефектов передних отделов основания черепа с обязательным использованием одного или двух васкуляризированных лоскутов.

На основе анализа опыта хирургического лечения пациентов сформулированы рекомендации по профилактике послеоперационного мукоцеле и других осложнений, требующих ревизионных оперативных вмешательств.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 52 печатные работы, которые полностью отражают основные положения, результаты и выводы диссертационного исследования, в том числе 18 публикаций в отечественных и иностранных журналах, 13 статей в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ, 2 публикации в виде глав в монографиях, 32 – в виде тезисов докладов на профильных отечественных и зарубежных научных мероприятиях.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, недостатки работы

Диссертация построена по стандартной схеме и состоит из введения, восьми глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, словаря терминов, списка сокращений, списка использованной литературы, приложения. Работа изложена на 374 страницах, содержит 184 рисунка и 45 таблиц. Список литературы представлен 263 источниками.

Во «Введении» автором обоснована актуальность изучаемой проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту.

В главе 1 «Обзор литературы» представлена подробная информация по следующим вопросам: анатомическая характеристика срединной краниофациальной области; вариабельность и возрастные особенности анатомии срединных структур передних отделов основания черепа; гистологическая классификация срединных краниофациальных новообразований; применяемые передние срединные хирургические доступы; используемые подходы к пластическому закрытию срединных дефектов передних отделов основания черепа; текущее состояние проблемы лечения срединных краниофациальных менингиом. Автор акцентирует внимание на нерешенных вопросах, проработка которых в значительной степени определила содержание диссертационного исследования.

В главе 2 «Материал и методы» приведена общая характеристика выборки, особенности обследования пациентов, ведения периоперационного периода, послеоперационного наблюдения, структуры и методики статистического анализа факторов, влияющих на исходы.

В главе 3 «Топографическая характеристика срединных краниофациальных новообразований» описана вариабельность их локализации, взаимодействий с костными, оболочечными, сосудисто-нервными структурами основания черепа.

Глава 4 «Создание предиктивной модели риска развития назальной ликвореи после удаления срединных краниофациальных новообразований» посвящена анализу факторов, влияющих на вероятность послеоперационной ликвореи с помощью метода регуляризованной логистической регрессии, расчету этой вероятности как количественного показателя, определению возможности снижения риска этого грозного осложнения. Разработан применимый на практике метод, позволяющий на основе дооперационных данных прогнозировать риск ликвореи при планировании операции.

В главе 5 «Лечение срединных менингиом передних отделов основания черепа с интра- и экстракраниальным распространением» изучены результаты и исходы лечения 125 пациентов с менингиомами, выявлены факторы, значимо влияющие на результаты, исходы и осложнения, построены алгоритмы лечения отдельно для менингиом с преимущественным внутрочерепным

распространением, с преимущественным внечерепным распространением и выраженным распространением в обоих направлениях.

Глава 6 «Лечение неменингеальных срединных краниофациальных новообразований» содержит исследование крайне неоднородной выборки пациентов, из которых отдельно рассмотрены подгруппы пациентов с ювенильной ангиофибромой, остеомой и фиброзной дисплазией. Для каждой из них определены факторы, значимо влияющие на результаты, исходы и осложнения, построены алгоритмы лечения.

Глава 7 «Лечение риногенных опухолеподобных воспалительных заболеваний с внутричерепным распространением» сводится к анализу двух подгрупп пациентов – с мукоцеле и полипозным риносинуситом. Как и в предыдущих двух главах, автором выполнен поиск прогностически значимых факторов, влияющих на результаты и осложнения лечения, предложены алгоритмы тактики лечения.

Построенные в главах 5-7 алгоритмы содержат рекомендации по объему удаления новообразований, выбору оптимального хирургического доступа, метода реконструкции дефекта основания черепа, стереотаксическому лучевому лечению и катamnестическому наблюдению. Результаты собственного исследования и выведенные алгоритмы сопоставлены с данными опубликованных в литературе исследований. Однако следует отметить, что подобных описанным в настоящей работе, хирургических серий, в доступной литературе нет, что существенно ограничивает возможность сравнения данных, полученных автором, с опубликованными результатами. Данные главы иллюстрированы клиническими примерами, демонстрирующими сложность и разнообразие обсуждаемой патологии основания черепа.

В главе 8 «Выявление наиболее значимых прогностических факторов, влияющих на результаты и исходы лечения» автор вновь использует метод логистической регрессии для статистического анализа в целях решения указанной задачи, что позволило определить благоприятные и неблагоприятные факторы прогноза для целой выборки. Благодаря этому возможно выявление пациентов, требующих более тщательного планирования лечения и пристального катamnестического наблюдения, на догоспитальном этапе.

В «Заключении» представлено резюмированное критическое обсуждение полученных результатов, которое полностью отражает суть диссертационного исследования и подводит читателя к полученным выводам.

Выводы диссертации объективны, достоверны, отвечают поставленным задачам и полностью соответствуют основным итогам проведенного исследования.

Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. Автореферат представлен на 47 печатных листах и иллюстрирован 10 рисунками. Автореферат написан хорошим литературным языком, в нем

выдержан научный стиль изложения. Структура и содержание автореферата соответствуют предъявляемым требованиям и полностью отражает смысл диссертации.

Принципиальных замечаний к работе нет. Несмотря на высокое научное и методическое значение выполненной работы, ряд положений диссертации требуют дальнейшего разъяснения. В качестве обсуждения результатов работы и научной дискуссии хотелось бы задать автору следующие вопросы:

1. Каким образом доброкачественные опухоли могут проявлять инфильтративный рост?

2. В своей работе Вы приводите данные о том, что увеличение слоев использованного пластического материала коррелирует с увеличением риска ликвореи на 41% с каждым дополнительным слоем (стр.81). Как Вы объясняете столь противоречивый логике факт? И не связано ли это с использованием большего количества слоев при более сложных и массивных дефектах и меньших слоев пластики при простых небольших дефектах? Проводился ли Вами анализ количества слоев в зависимости от размеров дефекта?

3. В Вашей работе приводятся сведения о повышении риска ликвореи в 1,62 раза при использовании люмбального дренажа. Как Вы считаете, использование именно дренажа приводит к увеличению данного риска или влияют и другие факторы на увеличение частоты послеоперационной ликвореи? И исходя из Вашего опыта, в каких ситуациях необходимо устанавливать продленный люмбальный дренаж при ликворее и какова оптимальная продолжительность его использования?

4. В изученной Вами группе со срединными менингиомами в 9 наблюдениях из 125 пациентов была использована селективная ангиография, а у 5 пациентов эмболизация питающих опухоль сосудов. Каковы на Ваш взгляд показания к ангиографии при менингиомах данной локализации и каковы показания к эмболизации?

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 и 3.1.3. – оториноларингология, является научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной 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

существенное 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 N 335, от 02.08.2016 N 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024, от 01.10.2018 N 1168, от 20.03.2021 N 426, с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 N 751), а ее автор достоин искомой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.10. – нейрохирургия, 3.1.3. – оториноларингология.

Заведующий кафедрой и клиникой нейрохирургии
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова
Минздрава России
доктор медицинских наук
профессор

Черebilло Владислав Юрьевич

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

/ Черebilло В.Ю. /

« 22 » _ноября_ 2021 г.

Подпись д.м.н., проф. Черebilло В.Ю. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Беженарь Виталий Федорович



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова Минздрава России)
197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,
тел. +7 (812) 338-78-95, E-mail: info@1spbgmu.ru