

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук Григорьева Андрея Юрьевича

на диссертацию Ильялова Сергея Рустамовича на тему «Стереотаксическая радиохirurgия вестибулярных шванном: отдаленные результаты, особенности течения, осложнения, прогноз», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.10. нейрохирургия и 3.1.6. онкология, лучевая терапия.

Актуальность темы выполненной работы.

Вестибулярные шванномы (ВШ), являясь наиболее частыми доброкачественными опухолями мосто-мозжечкового угла, представляют собой значимую медико-социальную проблему в современной нейрохирургии и отоневрологии. Несмотря на свой доброкачественный гистологический характер, естественное течение заболевания сопряжено с прогрессирующим ростом, что приводит к развитию тяжелой неврологической симптоматики — от ухудшения слуха и вестибулярных расстройств до компрессии ствола головного мозга с жизнеугрожающими последствиями, существенно снижая качество жизни пациентов.

К настоящему времени сформированы три основные стратегии ведения пациентов с ВШ: динамическое наблюдение, микрохирургическое удаление и стереотаксическая радиохirurgия (СРХ). Каждая из них имеет свои ограничения. Так, выжидательная тактика применима лишь для небольшой группы пациентов и сопряжена с риском прогрессии. Радикальное хирургическое удаление, хотя и обеспечивает быструю элиминацию опухоли, связано с высоким риском ятрогенных повреждений черепных нервов (лицевого и преддверно-улиткового), достигающим 35-100%, а также с риском других серьезных осложнений (ликворея, менингит, послеоперационные головные боли).

И, наконец, третий метод по порядку, но не по значимости - стереотаксическая радиохirurgия прочно вошла в арсенал лечения ВШ как метод,

обеспечивающий высокий (89-98%) контроль над ростом опухоли при минимальной инвазивности. Ее ключевыми преимуществами являются короткие сроки госпитализации, быстрое восстановление пациентов и возвращение к профессиональной деятельности, что обуславливает значительный социально-экономический эффект и существенную экономию средств по сравнению с хирургическим лечением. Ежегодная потребность в проведении СРХ по поводу ВШ в России оценивается более чем в 2200 случаев, что подчеркивает масштаб и востребованность метода.

Однако, несмотря на широкое распространение и более чем 50-летнюю историю применения, данные об эффективности и безопасности СРХ остаются противоречивыми, а в ее практике сохраняется ряд фундаментальных нерешенных проблем:

1. Проблема псевдопрогрессии. Феномен транзиторного увеличения объема опухоли после облучения, отмечаемый у 3-57% пациентов, является основной причиной диагностических ошибок и необоснованных лечебных вмешательств. Отсутствует единое понимание его патогенеза, закономерностей течения, классификации и прогностических факторов. Не определены четкие критерии дифференциальной диагностики псевдопрогрессии и истинного рецидива опухоли, что создает клиническую неопределенность.

2. Отсутствие стандартизированных алгоритмов. В настоящее время не разработаны унифицированные протоколы динамического наблюдения за пациентами после СРХ, не определен минимально необходимый срок наблюдения для оценки отдаленных результатов. Отсутствуют доказательные критерии для выбора между тактикой дальнейшего наблюдения, проведением повторной СРХ или микрохирургического удаления в случае увеличения объема опухоли.

3. Недостаточная изученность особых клинических ситуаций. Дискутабельными остаются вопросы применения СРХ для лечения кистозных ВШ, особенности динамики постлучевых изменений у таких опухолей, а также тактика ведения пациентов с сопутствующей неокклюзионной гидроцефалией и

перифокальным отеком.

Таким образом, существует настоятельная необходимость в углубленном изучении долгосрочных результатов стереотаксической радиохирургии вестибулярных шванном, систематизации закономерностей постлучевых изменений, разработки классификации псевдопрогрессии и четких, научно обоснованных алгоритмов ведения пациентов. Решение этих задач позволит минимизировать диагностические ошибки, оптимизировать лечебную тактику, избежать необоснованных вмешательств и, в конечном счете, значительно улучшить качество оказания помощи многочисленной группе пациентов с данной патологией, что и определяет высокую актуальность настоящего исследования.

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

Автором было тщательно и скрупулезно проанализирована 303 публикации, из них 15 отечественных и 288 зарубежных авторов, посвященных проблемам лечения вестибулярных шванном, отдаленным результатам и особенностям течения заболевания.

Глава «Литературный обзор», представленная в диссертационной работе является фундаментальным, всесторонним и систематизированным анализом современного состояния вопроса. Её можно охарактеризовать как одну из сильнейших сторон работы, которая не только обосновывает актуальность исследования, но и служит прочным теоретическим фундаментом для собственных научных изысканий автора.

Автор продемонстрировал глубокое знакомство с международной научной литературой, опираясь на авторитетные источники, включая систематические обзоры, мета-анализы и оригинальные исследования с длительным сроком наблюдения. Цитирование в подавляющем большинстве случаев является точным и уместным. Ключевые утверждения, такие как зависимость сохранения слуха от дозы на улитку, эффективность СРХ у молодых пациентов и показатели контроля роста после первичной и повторной СРХ, находят прямое и однозначное

подтверждение в данных современных исследований. Это указывает на тщательную работу автора с первоисточниками.

Обзор мастерски охватывает все ключевые аспекты проблемы: от эпидемиологии и естественного течения вестибулярных шванном (ВШ) до сложных и дискуссионных тем.

Автор не просто констатирует существование феномена псевдопрогрессии, а проводит детальный анализ различных классификаций, временных паттернов и долгосрочной динамики, что подчеркивает необходимость длительного наблюдения и обосновывает научную новизну собственного исследования.

Рассмотрение подходов (наблюдение, микрохирургия, СРХ) для опухолей разного размера (Koos I-IV) проведено взвешено, с указанием уровня доказательности, что соответствует принципам доказательной медицины

Особого внимания заслуживают разделы, посвященные кистозным ВШ, функциональным исходам, качеству жизни и редким, но значимым осложнениям (неокклюзионная гидроцефалия, радиоиндуцированные опухоли). Это отражает клиническую зрелость автора и понимание, что успех лечения измеряется не только контролем роста опухоли, но и сохранением неврологических функций и качеством жизни пациента.

Литературный обзор не является простым суммированием данных. Он выполняет критическую функцию, выявляя «белые пятна» и противоречия в современной литературе, которые и становятся обоснованием для целей и задач диссертации:

- отсутствие единой классификации псевдопрогрессии;
- неопределенность в критериях рецидива и показаниях к повторному лечению;
- недостаточная изученность динамики неврологической симптоматики в зависимости от постлучевых изменений;
- споры о тактике ведения крупных и кистозных ВШ.

Таким образом, автор не просто описывает существующее положение

вещей, а позиционирует свою работу как исследование, призванное дать ответы на эти актуальные клинические вопросы, на которые он подробно отвечает в главах, посвященных собственному исследованию.

Глава «Материалы и методы» производит впечатление хорошо структурированного, подробного и в целом методологически обоснованного исследования. Автор проделал значительную работу по сбору и систематизации данных за 10-летний период. Описание методики радиохирургического лечения на аппарате «Гамма-нож» является исчерпывающим и представляет значительную ценность.

Приведено подробное описание пациентов, включая критерии включения/невключения, демографические данные, распределение по стадиям опухоли (классификации Samii и Hasegawa) и типам строения. Это позволяет оценить репрезентативность выборки.

Раздел, посвященный методике радиохирургии на аппарате «Гамма-нож», описан исключительно подробно и четко, включая различия между моделями «С» и «Perfexion», этапы фиксации, топометрии, планирования и проведения лечения. Это позволяет воспроизвести методику в других исследованиях.

Использование волнометрического анализа с расчетом относительного изменения объема (ОИО) является современным и объективным подходом к оценке динамики опухоли. Критерии оценки слуха и неврологических симптомов стандартизированы.

Указаны использованные статистические методы (анализ Каплана-Мейера, регрессионный анализ Кокса, критерий Манна-Уитни) и программное обеспечение («MedCalc»), что повышает достоверность будущих результатов, а наличие таблиц (6, 7, 8, 9, 10) и ссылок на рисунки (1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) значительно улучшает восприятие и систематизацию данных.

В главе 3 (результаты лечения пациентов с ВШ) представлено масштабное ретроспективное исследование (541 пациент) с длительным периодом наблюдения, что делает выводы статистически значимыми и клинически

релевантными. Ключевым достижением является всестороннее описание феномена псевдопрогрессии (выявлен у 40,3% пациентов), включая его временные параметры, зависимость от морфологии опухоли (1-й, 2-й, 3-й типы) и влияние на клиническую симптоматику. Установлено, что женский пол и солидное строение опухоли (1-й тип) являются значимыми факторами риска развития псевдопрогрессии. Исследование экспрессии рецепторов гормонов добавляет новизны в понимание возможных механизмов. Сформулированы важные практические выводы: необходимость длительного (не менее 60 месяцев) наблюдения для оценки истинной эффективности СРХ, осторожность при интерпретации увеличения объема опухоли и критерии для назначения дополнительного лечения.

Таким образом, глава представляет собой качественную и комплексную работу, вносящую существенный вклад в понимание отдаленных результатов СРХ вестибулярных шванном. Полученные данные имеют высокую практическую значимость для неврологов и нейрохирургов, позволяя оптимизировать тактику ведения пациентов и прогнозировать исходы лечения. Основные ограничения связаны с ретроспективным характером анализа.

Глава 4 (Оценка результатов радиохирургического лечения пациентов с ВШ) предоставляет детальную и четко структурированную классификацию динамики опухоли после СРХ, выделяя два основных тренда (прогрессирующее уменьшение и псевдопрогрессию) и подтипы внутри них (короткий и затяжной). Это имеет высокую практическую ценность для клиницистов. Ключевым достижением является предложение конкретного, обоснованного данными исследования алгоритма наблюдения за пациентами после СРХ. Алгоритм помогает дифференцировать псевдопрогрессию от рецидива и определяет четкие временные рамки для контрольных исследований. Сформулированы конкретные и обоснованные показания к дополнительному лечению (повторная СРХ, медикаментозная терапия, микрохирургия), что позволяет стандартизировать подход и избежать необоснованных вмешательств. Подробно разобраны такие

важные осложнения, как неокклюзионная гидроцефалия и перифокальный отек, с приведением клинических случаев и четких критериев для принятия решений (например, необходимость шунтирования или хирургической декомпрессии).

Таким образом, глава представляет собой высококачественную заключительную часть исследования, в которой систематизированы все полученные данные и преобразованы в конкретные выводы имеющие практическое значение и клинические рекомендации. Разработанный алгоритм наблюдения и четкие показания к лечению являются значительным вкладом в клиническую практику.

Отдельного внимания заслуживают приложения к диссертации, в которых автор подробно сравнивает результаты сохранения слуховой функции при хирургическом и радиохирургическом лечении, представляет данные динамики объема ВШ в группе с атипичным развитием псевдопрогрессии, сводные данных основных патоморфологических изменений и др.

Окончанием серии приложений является алгоритм наблюдений пациентов с ВШ после проведения СРХ и алгоритм выбора показаний к дополнительному лечению пациентов, что является безусловным подспорьем для практикующих врачей, занимающихся лечением данной патологии.

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 направлена на то, что СРХ подтверждает свою роль как метод первого выбора для лечения ВШ малого и среднего размера, а также рецидивов после микрохирургического лечения. Микрохирургия сохраняет важное значение для лечения крупных опухолей с масс-эффектом и в качестве метода спасения после СРХ по строгим показаниям. Все полученные результаты, представленные как в графическом, цифровом, так и описательном виде направлены на освещение этого вопроса.

Несмотря на столь подробное и тщательное изложение темы лечения ВШ, у

меня сформировался ряд вопросов к диссертанту, а именно:

1. В исследовании установлено, что женский пол и солидное строение опухоли (1-й тип) являются значимыми факторами риска развития псевдопрогрессии. На основании каких данных была выдвинута гипотеза о возможном влиянии гормональных факторов (прогестерона) на этот процесс, и насколько она, по вашему мнению, обоснована, учитывая, что экспрессия рецепторов прогестерона была статистически значимо выше у мужчин в средней возрастной группе?
2. Разработанный Вами алгоритм наблюдения предусматривает разные интервалы МР-контроля в зависимости от типа динамики опухоли. Как на практике следует поступить в ситуации, когда у пациента с затяжной псевдопрогрессией на фоне увеличения объема опухоли появляется новый или усугубляется старый неврологический симптом (например, нарастает гипестезия лица), но признаки внутричерепной гипертензии отсутствуют? Является ли это показанием к досрочному дополнительному лечению или строго следует придерживаться алгоритма и продолжать наблюдение?
3. Вы указываете, что кистозные шванномы (3-й тип) являются наиболее прогностически благоприятным вариантом для СРХ, демонстрируя наилучшую безрецидивную выживаемость. Однако в клинической практике до сих пор существует мнение о их относительной радиоустойчивости. Какие именно данные вашего исследования наиболее убедительно опровергают этот миф и позволяют рекомендовать СРХ в качестве метода выбора для таких опухолей?

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

Впервые, на основе волюметрических изменений опухоли, изучены и систематизированы особенности течения псевдопрогрессии у пациентов с вестибулярными шванномами в различные сроки после проведения радиохирургического лечения.

Впервые определены факторы риска развития псевдопрогрессии вестибулярных шванном после стереотаксической радиохирургий, включающие пол пациента и строение опухоли (в соответствии с предложенной классификацией).

Впервые дано обоснование продолжительности необходимого срока наблюдения пациентов с вестибулярными шванномами после стереотаксической радиохирургии для оценки результата лечения и установлен критерий отличия псевдопрогрессии от рецидива опухоли.

Впервые описана динамика неврологической симптоматики у пациентов с вестибулярными шванномами после радиохирургии в самостоятельном варианте лечения или после микрохирургического удаления в зависимости от исходного объема опухоли и его изменения после облучения.

Подтверждена высокая эффективность и безопасность радиохирургии в лечении вестибулярных шванном. Установлены показатели безрецидивной выживаемости у пациентов с вестибулярными шванномами после проведения радиохирургии.

Разработанная классификация постлучевых изменений вестибулярных шванном позволяет достоверно оценить эффективность проведенного радиохирургического лечения и обосновать необходимость дальнейшего наблюдения, проведения повторной радиохирургии или микрохирургического удаления.

Из всего изложенного можно сделать вывод, что цель работы полностью соответствует ее названию. Задачи полностью вытекают из цели. Каждый компонент цели находит свое отражение в одной или нескольких конкретных задачах. Логический переход от общей цели к частным задачам выстроен безупречно. Выводы полностью соответствуют задачам, за исключением того, что первый вывод, начинаясь с утверждения об эффективности микрохирургии, что не было прямой задачей, является несколько шире самой задачи.

Таким образом, название, цель, задачи и выводы представляют собой

стройную, взаимосвязанную систему. Диссертант продемонстрировал четкое понимание поставленной проблемы и последовательно решил все заявленные задачи, что и отражено в выводах.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 23 работы, среди них 15 статей - в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 2 – в виде глав в научных сборниках, 6 – в виде статей и тезисов в научных журналах и в сборниках материалов на профильных научных российских и зарубежных мероприятиях. Они полностью отражают содержание и результаты представленной работы.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, недостатки работы

Диссертационная работа Ильялова Сергея Рустамовича является завершенным научным трудом, построена по традиционному образцу.

Диссертация изложена на 229 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, 2 глав собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и 15 приложений. Библиографический указатель включает 303 источника, из них 14 отечественных и 289 зарубежных авторов.

Содержание автореферата

Автореферат написан на 52 печатных листах, имеет классическую структуру, содержит 21 рисунок. Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации.

Замечания к работе

В целом работа правильно структурирована, написана хорошим литературным языком, легко читается. Помимо единичных пунктуационных ошибок, несогласованности падежей следует отметить следующее.

В литобзоре отмечается наличие в академическом списке такого источника,

как №7 (www.medifocus.com), который является коммерческим сайтом с руководствами для пациентов, серьезно снижает научную ценность списка. Такие источники не проходят рецензирование и не должны использоваться в качестве научных ссылок. Помимо этого список не упорядочен ни по алфавиту, ни по хронологии, ни по тематическим разделам. Это серьезно затрудняет его восприятие и использование.

При анализе главы «Материалы и методы» мне бросилось в глаза некоторое несоответствие количеству пациентов, которые соответствовали критериям включения – 541 набл. и количество пациентов, наблюдаемых на ранних сроках после СРХ – 208 пациентов. Возникает вопрос, почему для анализа динамики объема взята подгруппа из 208 человек, а не вся когорта из 541? Это несоответствие требует обязательного пояснения, так как ставит под сомнение размер фактически проанализированной выборки.

Больших замечаний к главам 3 и 4 не отмечено. Хочется лишь подчеркнуть, что из-за ретроспективного характера анализа данных возможно появление доли систематических ошибок, нет возможности установить причинно-следственные связи с той же надежностью, что и проспективное исследование. Не приведены детали доз облучения, изодозы и другие технические параметры СРХ, которые могут влиять на результаты, что несколько ограничивает воспроизводимость исследования.

В заключении хочется сказать, что предложенный алгоритм наблюдения является результатом анализа собственных данных, но его эффективность и практическая применимость не были проверены на независимой когорте пациентов или в многоцентровом исследовании, что должно побудить автора к продолжению работы и внедрению алгоритма в другие учреждения.

Тем не менее, изложенные замечания не умаляют научной ценности и значимости диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Ильялова Сергея Рустамовича на тему «Стереотаксическая радиохирurgia вестибулярных шванном: отдаленные результаты, особенности течения, осложнения, прогноз», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.10. нейрохирургия и 3.1.6. онкология, лучевая терапия является самостоятельной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научно-практической проблемы – улучшения результатов лечения пациентов с вестибулярными шванномами и имеющей важное значение, как для нейрохирургии, так и для оториноларингологии и онкологии, 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 и 3.1.6. онкология, лучевая терапия

Доктор медицинских наук
(3.1.10. – нейрохирургия),
заведующий нейрохирургическим отделением
ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
имени акад.И.И.Дедова Минздрава России
доктор медицинских наук

Григорьев Андрей Юрьевич

25.11.2025

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

ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
имени акад.И.И.Дедова Минздрава России
доктор медицинских наук

Дзеранова Лариса Константиновна

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

<https://www.endocrincentr.ru/>