

## **Отзыв официального оппонента**

доктора медицинских наук Степаняна Мушега Агоевича на диссертационную работу Беляева Артема Юрьевича на тему «Астроцитомы и олигодендроглиомы 3 степени злокачественности у взрослых: клиника, диагностика, лечение», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10 Нейрохирургия

### **Актуальность**

Астроцитомы и олигодендроглиомы 3 степени злокачественности остаются относительно малоизученными опухолями в вопросах их диагностики и лечения прежде всего ввиду их редкости (6,6% и 1,8% от всех глиом соответственно). Между тем, проблема остается социально значимой ввиду неблагоприятного прогноза течение заболевания, особенно в случае астроцитом, молодого возраста (в среднем 40-45 лет) пациентов и отсутствия принципиальных успехов в лечении этой редкой нозологии в последние годы.

Попытки изучения этой проблемы путем объединения опухолей разного grade в одну группу предпринимались достаточно часто, при этом астроцитомы и/или олигодендроглиомы grade 3 оказывались в этих группах в явном меньшинстве, но полученные результаты ошибочно экстраполировались на всю группу. Очевидно, что изолированное изучение этих опухолей может продемонстрировать несколько иные результаты исследований, открыть характерные признаки МР-семиотики, морфогенетической картины и зависимости результатов лечения от различных факторов.

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

Цель исследования сформулирована как «разработать протокол сопряженной нейровизуализационной и морфогенетической диагностики для

оптимизации тактики хирургического и адьювантного лечения больных с астроцитомами и олигодендроглиомами III степени злокачественности с учетом современных взглядов на биологию этих опухолей». Обращает на себя внимание последовательный подход к достижению цели работы.

Задачи исследования отражают весь комплекс диагностических, клинических и лечебных вопросов, связанных с данной патологией. Для реализации задач работы использован внушительный клинический материал: исследование базируется на изучении медицинской информации о 720 пациентах с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3.

Статистический анализ проведен с использованием современных программ, позволяющим оценить исследуемую группу пациентов по многим параметрам, а также установить индивидуальный и суммарный вклад каждого из факторов риска в формирование прогноза течения болезни. Это дало возможность автору провести качественную оценку и получить достоверные выводы.

### **Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Автор продемонстрировал, что МР-семиотика астроцитом и олигодендроглиом 3 степени злокачественности более полиморфна, чем принято считать: эти опухоли могут демонстрировать 7 различных паттернов накопления контрастного препарата стромой, а также не накапливать его совсем (наиболее частый вариант в каждой из гистологических групп).

В работе убедительно доказана возможность существования феномена несоответствия режимов T2 и T2-FLAIR для астроцитом 3 степени злокачественности, накапливающих контрастный препарат, хотя в ранее опубликованных работах подобное явление в этой группе больных отрицалось всеми авторами.



Проведено полноценное сравнение результатов данных МРТ и ПЭТ-КТ с  $^{11}\text{C}$ -метионином на достаточном по объему клиническом материале, что позволило установить закономерности для данной группы пациентов: наибольший метаболический объем зарегистрирован для астроцитом grade 3 IDH+, а наличие олигодендроглиального компонента опухоли не всегда определяет более высокие показатели ИН РФП, чем в группе больных с астроцитомами grade 3.

Впервые на клиническом материале с применением четырех конкурирующих интраоперационных методик доказана концепция гомогенности (с точки зрения степени злокачественности) опухоли вне зависимости от точки забора материала – в так называемом «очаге анаплазии» или вне его.

Изучена хирургическая плотность опухолей и ее влияние на радикальность резекции: установлено, что олигодендроглиомы grade 3 более плотные, чем астроцитомы grade 3, и радикальность их удаления несколько выше.

В вопросе гисто-молекулярной диагностики впервые продемонстрирована внутриопухолевая гистологическая гетерогенность: различное соотношение диагностических признаков внутри одной группы опухолей в зависимости от наличия мутации IDH.

Впервые на клиническом материале пациентов с астроцитомами grade 3 изучено влияние экспрессии NMDA-рецепторов на показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Факторы, определяющие прогноз лечения, изучены очень подробно: проанализировано 12 различных факторов с акцентом на их индивидуальную и суммарную значимость. С учетом большого объема клинического материала (720 пациентов) удалось убедительно продемонстрировать клиническое значение каждого из них.

Впервые среди этих факторов был проанализирован вариант происхождения опухоли – «первичные» или «вторичные» астроцитомы и олигодендроглиомы grade 3. Показано, что в общих чертах различия в их биологическом поведении соответствуют таковым для глиобластом.

Также впервые полноценно изучены самые редкие виды астроцитом grade 3 – плеоморфная астроцитома grade 3 и астроцитома grade 3 с изолированным поражением мозжечка. Накопленный собственный клинический материал позволил изучить особенности нейровизуализационной и морфогенетической диагностики, а также факторы риска, определяющие прогноз лечения в этой группе опухолей.

### **Оценка оформления диссертации и автореферата**

Диссертационная работа изложена на 349 страницах машинописного текста, состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 371 источник (30 отечественных, 341 зарубежный). Текст диссертации иллюстрирован 112 рисунками, количественные и статистические результаты систематизированы в 12 таблицах.

Работа базируется на достаточном объеме исходных данных, примеров и расчетов. Она написана доходчиво, грамотно и очень удачно иллюстрирована. По каждой главе сделаны четкие выводы и сформулированы практические рекомендации.

Автореферат содержит 47 страниц, 12 рисунков и 4 таблицы. Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертационной работы, выводы и практические рекомендации и соответствует требованиям к оформлению.

Принципиальных вопросов и замечаний к диссертационной работе нет.



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

По теме диссертации опубликовано 29 печатных работ, из них 14 статей – в научных рецензируемых изданиях, включенных в перечень ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертации, 6 статей – в зарубежных рецензируемых журналах, индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science, 9 - в виде тезисов и статей в журналах и сборниках материалов отечественных и зарубежных конференций, конгрессов и съездов.

## **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по выполненной диссертационной работе нет. Единичные стилистические неточности, имеющиеся в тексте, не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

## **Заключение**

Диссертация Беляева Артема Юрьевича «Астроцитомы и олигодендроглиомы 3 степени злокачественности у взрослых: клиника, диагностика, лечение», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10 Нейрохирургия, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований и разработок, содержится решение крупной актуальной научной проблемы – разработка протокола сопряженной нейровизуализационной и морфогенетической диагностики для оптимизации тактики хирургического и адъювантного лечения пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами grade 3, которая имеет важное значение для нейрохирургии.

По своей актуальности, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов, научной, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует критериям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от

24.09.2013 №842 (в ред. от 26.09.2022), а ее автор, Беляев А.Ю., заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.10 Нейрохирургия.

Доктор медицинских наук  
(3.1.10 –нейрохирургия, медицинские науки),  
заведующий отделением нейрохирургии  
ФГБУ «Клиническая больница №1»  
Управления делами Президента РФ



Степанян Мушег Агоевич

30.10.2023

Подпись д.м.н. Степаняна М.А. заверяю:

Начальник отдела кадров  
ФГБУ «Клиническая больница №1»  
Управления делами Президента РФ



Баламутова Анна Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Клиническая больница №1»

Управления делами Президента Российской Федерации (ФГБУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента РФ, 121352 Российская Федерация, город Москва, ул. Старовольнская, дом 10. Тел. +7 (495) 620-80-95 e-mail: [volynka@volynka.ru](mailto:volynka@volynka.ru)  
<https://volynka.ru/>