

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Подвязникова Сергея Олеговича на диссертационную работу Меркулова Олега Александровича «Трансназальная эндоскопическая хирургия объемных новообразований параменингеальной локализации и основании черепа у детей (доступы, методики и результаты лечения)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – Онкология, 14.01.03- Болезни уха, горла, носа.

Актуальность темы исследования

В последнее время внедрение в клиническую онкологическую практику эндоскопических методик, осуществляемых под ее контролем жестких эндоскопов, позволило возвести на новый уровень качество диагностики при новообразованиях области лицевого скелета и основания черепа. Существенному прогрессу в использовании эндоскопической трансназальной хирургии помогло создание современных оптико-волоконных систем. Эволюция хирургических методик претерпела существенные изменения в связи с разработкой эндоскопических трансназальных подходов к опухолям основания черепа через естественные анатомические пути. Опухоли параменингеальной локализации представлены гетерогенной группой новообразований, которые объединяет сложность визуализации патологического процесса на ранних стадиях и формирования хирургических подходов к жизненно-важным анатомическим структурам основания черепа. Морфологическая верификация диагноза является ключевым аспектом, определяющим адекватность и эффективность лечения онкологических больных, однако в Российской Федерации не более 50% всех опухолей имеет морфологическую верификацию онкологического процесса. Опухоли параменингеальной локализации составляют до 20% от всех злокачественных новообразований головы и шеи у детей. Доброкачественные новообразования основания черепа с распространением на орбиту, околоносовые пазухи и

интракраниально, также требуют проведения дифференциальной диагностики со злокачественными опухолями.

Удаление опухолей параменингеальной локализации трансназальными эндоскопическими методами способствует с одной стороны, достижению полного излечения, а с другой – снижает риск косметических и функциональных дефектов. В отличие от традиционных хирургических подходов, при выполнении эндоскопических вмешательств появилась возможность рассматривать границы опухоли, в условиях увеличенной и четкой визуализации. Этот факт повышает вероятность полного удаления опухоли и снижает вероятность травматизации жизненно важных анатомических структур. Совершенствование эндоскопического хирургического инструментария, оптического оборудования, привлечение новых компьютерных и программных разработок способствует росту возможностей минимально инвазивной хирургии. Перспективным направлением при удалении новообразований основания черепа является применение навигационных компьютерных технологий в режиме реального времени. Благодаря этому хирург получает возможность контролировать месторасположение инструментария относительно сосудисто-нервных структур.

Удовлетворительный онкологический результат становится достижимой целью в связи с применением интенсивных высокоэффективных лекарственных схем химиотерапии и конформной лучевой терапии. Современные лечебные протоколы предусматривают хирургический этап, как компонент мультидисциплинарного подхода, в соответствии с лечебной программой. Обязательными условиями достижения удовлетворительного клинического результата являются необходимость соблюдения «тайминга» и преемственности всех этапов лечения. В связи с необходимостью строго соблюдения временных интервалов во время специального лечения, выполнение малоинвазивных хирургических методик является актуальной задачей для онкопедиатрии. В связи с этим, приобретает значение интеграция

эндоскопической трансназальной хирургии в комплексное лечение злокачественных опухолей. Кроме того, автор обсуждает возможности применения эндоскопических подходов для оценки эффективности консервативного лечения, а также рассматривает возможность проведения отсроченных хирургических вмешательств трансназальным доступом для коррекции посттерапевтических изменений. Всё вышесказанное позволяет считать, что представленное диссертационное исследование Меркулова О.А. «Трансназальная эндоскопическая хирургия объемных новообразований параменингеальной локализации и основании черепа у детей (доступы, методики и результаты лечения)», в котором использованы передовые технологии эндоскопической хирургии основания черепа является актуальным и своевременным.

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

Сформулированные автором положения, выносимые на защиту, четко обоснованы в тексте диссертации. Для получения данных и проведения последующего анализа результатов автором были проведены экспериментальные исследования и использованы общеклинические методы диагностики и современные эндоскопические хирургические методики. В рамках экспериментального исследования автором были отработаны методики трансназального доступа к структурам основания черепа на анатомических препаратах и проведены исследования анатомии ключевых отделов полости носа и основания черепа у 86 детей (разных возрастных групп), по данным компьютерно-томографической реконструкции. Результатом чего, явилось получение патента на изобретение «Способ выбора эндоназальных эндоскопических подходов к основанию черепа у детей до 18 лет». В клиническое исследование включены данные 72 больных с новообразованиями полости носа, околоносовых пазух и основания черепа, которым проводилось лечение в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им.

Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, в 2012– 2018 гг. Статистический анализ данных проведен автором лично с использованием современных методов, а также статистических программ математического анализа данных. Обоснованность полученных результатов базируется на согласованности клинических данных, достоверности проведенного статистического анализа, отсутствии противоречий между результатами, полученными автором, и данными, опубликованными в авторитетных источниках. Завершающие диссертационную работу выводы логично вытекают из результатов исследования и содержат решение задач, стоявших перед соискателем. Практические рекомендации обоснованы фактическим материалом, их достоверность не вызывает сомнений.

Достоверность и новизна научных положений , выводов и рекомендаций.

Научная ценность исследования не вызывает сомнений, поскольку в рамках настоящей диссертационной работы впервые в нашей стране на достаточном клиническом материале проведено изучение лечебно-диагностических возможностей (72 наблюдения) в морфологической верификации диагноза и трансназальной эндоскопической хирургии, выполняемых с целью комплексного лечения детей, страдающих опухолями параменингеальной локализации. В работе автора впервые проведено комплексное изучение не только эффективности и диагностической значимости эндоскопической трансназальной хирургии, но и место самой трансназальной эндоскопической хирургии, как этапа лечения, в комплексной терапии детей с различной онкологической патологией полости носа, околоносовых пазух и основания черепа. Определены практические возможности и границы применения эндоскопической трансназальной хирургии в лечении опухолевой патологии параменингеальной локализации у детей.

Выводы отражают все аспекты проведенного диссертационного исследования и являются логичным отражением задач, которые ставил перед собой соискатель.

Определены ключевые анатомические возрастные параметры строения структур основания черепа у детей, влияющие на планирование трансназальных доступов, определены критерии отбора больных детей для применения эндоскопической трансназальной методики. Установлены сроки и объемы вмешательства, а также возможность проведения повторной операции у детей различных возрастных групп. Анализ непосредственных результатов комплексного лечения детей со злокачественными опухолями полости носа, околоносовых пазух и основания черепа с включением в лечебные протоколы эндоскопической трансназальной хирургии не выявил отрицательного влияния исследованной методики на показатели общей (58%) и безрецидивной 5-летней выживаемости (56%). Безрецидивная 5-летняя выживаемость среди детей с доброкачественными опухолями (83%) существенно не отличается от результатов, представленных в медицинской литературе.

Рекомендации, предложенные автором, логично вытекают из выводов диссертационной работы, являются законченными и достаточно радикальными по своей сути, в тоже время открывают новые перспективы исследования в этом направлении.

Таким образом, результаты настоящего исследования можно рассматривать как научно-обоснованное решение проблемы - лечения детей страдающих опухолями параменингеальной локализации, внедрение которого, вносит значительный вклад в развитие детской онкологической помощи в нашей стране.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации.

Диссертационная работа изложена по традиционной схеме на 244 листах машинописного текста, состоит из введения, 6 глав, выводов, практических

рекомендаций и списка литературы. Указатель литературы включает 247 источника: 25 отечественных и 222 зарубежных. Текст иллюстрирован 49 рисунками и 35 таблицами.

Собственные исследования автора включают экспериментальную и клиническую части. Работа написана хорошим литературным языком, демонстрирует владение автором данными медицинской литературы, как в области детской онкологии, так и в оториноларингологии, а также хирургии основания черепа. Современный уровень используемых методов исследования и статистической обработки полученных результатов позволили автору сформулировать научно обоснованные выводы и практическими рекомендациями, полностью соответствующие поставленной цели и задачам.

В клиническое исследование включены данные 72 больных с новообразованиями полости носа, околоносовых пазух и основания черепа, которым проводилось лечение в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, в 2012–2018 гг. Средний возраст на момент начала лечения был 8,4 года (2 месяца – 17 лет).

В этой части диссертации представлены особенности инструментального и навигационного обеспечения эндоскопической эндоназальной хирургии основания черепа у детей. Подробно рассмотрены вопросы оснащения операционной, технические особенности эндоскопического оборудования и инструментария. Автор сформулировал критерии выбора инструментария для осуществления эндоскопических операций. Автору диссертационной работы удалось показать, что использование навигационного оборудования при эндоскопическом удалении опухолей основания черепа имеет очевидные преимущества, которые позволяет рекомендовать данное оснащение в педиатрической практике.

Автор детально характеризует группы больных. В проспективное исследование были включены 72 пациента, в возрасте от 2 месяцев до 18 лет. В первую группу вошли 41 пациент со злокачественными опухолями

параменингеальной локализации. Во вторую группу – 31 пациент, с новообразованиями полости носа, околоносовых пазух и основания черепа, подозрительных в отношении злокачественных опухолей.

В диссертации проведен анализ диагностических методов, на основании которых был установлен диагноз, а также рассмотрены вопросы сопутствующей патологии полости носа и околоносовых пазух у детей. Особое внимание автор уделил характеристикам КТ и МРТ исследований, при этом обратил внимание на значение каждого из них в диагностическом поиске опухолей параменингеальной локализации. Особого внимания заслуживают представленные результаты эндоскопических трансназальных операций у детей при опухолевой патологии полости носа, околоносовых пазух и основания черепа. Автор обратил внимание на анамнестические данные, влияющие на результат лечения и патологические изменения внутриносовых структур, выявленные при эндоскопическом осмотре. Уделено внимание частоте вовлечения в патологический процесс анатомических зон до начала лечения.

На основании проведенного исследования автор предложил показания для удаления опухолей полости носа, околоносовых пазухи и основания черепа с применением эндоскопической трансназальной хирургии. К ним относятся: наличие остаточной опухоли после достижения максимального сокращения ее объема при проведении химио- и/или лучевой терапии, необходимость выполнения биопсии. Завершили лечение 25 (36,6%) пациентов. За период наблюдения умерли – 9 (22%), живы – 32 (78%) пациента, из них с признаками рецидива – 5 (15,6%), выбыл из-под наблюдения – 1 (2,4%) больной. Причиной смерти была прогрессия основного заболевания у 8 (19,5%) пациентов, у 1 (2,4%) – причина смерти не связана с основным заболеванием и токсичностью лечения. Признаки прогрессии опухоли во время проведения лечения установлены у 7 (17,1%) больных. Рецидивы после завершения лечения в различные сроки выявлялись у 7 (17,1%) пациентов. Статистический анализ данных показал, что показатель 5-летней общей выживаемости в группе пациентов со злокачественными опухолями составил 58%. Показатели 5-летней

общей и безрецидивной выживаемости пациентов со злокачественными опухолями составили 58% и 56%, соответственно.

Во второй группе пациентов диагноз устанавливался клинически с учетом данных КТ и МРТ. Необходимо отметить, что эта клиническая группа отличалась многообразием доброкачественных опухолей и неопухолевой патологии, где каждый гистологический вариант представлен от 1 (4,0%) до 5 (20,0%) случаев и зависел от возраста ребенка. Среди КТ-признаков в обеих группах выявлялась деструкция костных структур, более характерная для злокачественных опухолей. Автор отметил, что локализация опухоли в труднодоступных отделах основания черепа сложна для постановки клинического диагноза и в подавляющем большинстве случаев требуется проведения биопсии с применением эндоскопической трансназальной хирургии для возможности морфологической верификации диагноза. Все пациенты из этой группы живы без признаков опухоли за период наблюдения от 3 до 26 месяцев. Показатель 2-летней безрецидивной выживаемости пациентов в этой группе был – 86%, что не противоречит данным медицинской литературы. Таким образом, автор подтвердил, что удаление доброкачественных опухолей основания черепа у детей с использованием эндоскопических подходов является обоснованной, эффективной и малотравматичной методикой. Таким образом, автором продемонстрировано, что в случаях сложной дифференциальной диагностики эндоскопическое удаление новообразований нужно рассматривать как «метод выбора» для этих пациентов.

Выполнено 87 эндоскопических трансназальных операций у 72 пациентов. Анализ объемов хирургических вмешательств в зависимости от сроков (этапов) специального лечения и цели (получение материала для морфологического исследования, оценка лечебного патоморфоза) проводился отдельно для каждой группы.

Автор обобщил данные хирургической активности у детей со злокачественной патологией параменингеальной локализации – 22 (24,6%) биопсиях с применением эндоскопического трансназального подхода. Во всех

случаях был получен информативный материал для гистологического исследования. Принимая во внимание малую травматичность методики, которая не увеличивает сроки до начала специального лечения, автор утверждает, что применение ЭТХ на этапе диагностики является рекомендуемой методикой для получения гистологического материала.

В 6 (10,9%) случаях при интракраниальном распространении опухолей использовалась компьютерная навигационная система. Подготовительный этап эндоскопического удаления опухоли включал проведение эмболизации значимых источников кровоснабжения опухоли у 13 (23,6%) пациентов с высоко васкуляризированными опухолями. Технические характеристики эндоскопических удалений опухолей не отличались от показателей при аналогичных операциях с использованием традиционных доступов. На основании полученных данных автор предложил алгоритм диагностики и лечения злокачественных опухолей с использованием эндоскопической трансназальной хирургии.

Изучены осложнения и исходы эндоскопических трансназальных удалений опухолей полости носа, околоносовых пазух и основания черепа. К прогностическим факторам, обуславливающим особенности течения переоперационного периода при проведении эндоскопических трансназальных операций у детей, автор отнес стадию заболевания, предшествующее лечение, сопутствующую патологию и анатомические дефекты, обусловленные опухолевой деструкцией и/или инвазией. Такой системный подход позволяет планировать сопроводительную терапию до начала развития осложнений.

Исходы специального лечения, выявляемые через несколько лет после его завершения и значительно влияющие на качество жизни пациентов, встретились у трех (5,5%) пациентов. В этих случаях показано проведение отсроченной реконструкции анатомических структур для улучшения качества жизни. Изучены особенности анестезиологического пособия у детей при

удалениях опухолей полости носа, околоносовых пазух и основания черепа с использованием ЭТП. Автор обратил внимание на длительности анальгезии и необходимости использования антибактериальной терапии с учетом патогенной флоры, колонизирующей верхние дыхательные пути. Замечаний к главе нет.

Показаны результаты трансназальной эндоскопической хирургии в комплексном лечении детей с новообразованиями параменингеальной локализации и основания черепа в сравнении с данными, изложенными в медицинской литературе. Представлены неординарные клинические примеры, отражает объективную картину проблемы хирургического лечения детей с параменингеальными опухолями и подтверждающими практическое и научное значение положений, выносимых на защиту.

Сформулированные выводы полностью подтверждают содержание и результаты диссертационной работы.

Практические рекомендации соответствуют полученным результатам исследований.

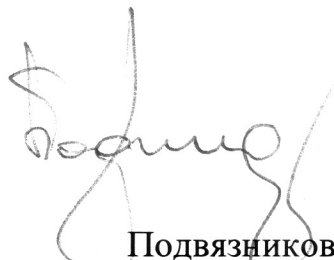
Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

Заключение

Диссертационная работа Меркулова Олега Александровича на тему «Трансназальная эндоскопическая хирургия объемных новообразований параменингеальной локализации и основания черепа у детей (доступы, методики и результаты лечения)», является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена научная проблема, имеющая важное значение для практического здравоохранения в области детской онкологии и болезней уха, горла, носа: оптимизировано эндоскопическое трансназальное хирургическое лечение больных с опухолями параменингеальной локализации и основания черепа. Работа соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология, 14.01.03 – Болезни уха, горла и носа.

Профессор кафедры онкологии
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
Доктор медицинских наук
(14.01.12, Онкология),
Профессор


Подвязников С.О.
05.11.19

Подпись д.м.н. С.О. Подвязникова заверяю:

Учёный секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

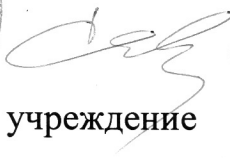
Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1

T-mail: rmapo@rmapo.ru

Тел.: 8(499)252-21-04




Савченко Л.М.