

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Власова Павла Николаевича на диссертационную работу Ашхацава Турны Игоревны «Влияние структурной эпилепсии на течение злокачественных глиальных опухолей головного мозга», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.24. Неврология



Актуальность исследования.

Первичные опухоли головного мозга составляют около 2% от всех онкологических заболеваний, при этом глиомы высокой степени злокачественности характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом: медиана выживаемости при глиобластоме редко превышает 15 месяцев, а пятилетняя выживаемость остается ниже 10%.

Эпилептические приступы являются одним из наиболее частых и клинически значимых симптомов глиом, встречаясь у 30–90% пациентов в зависимости от гистологического типа, степени злокачественности и локализации опухоли. В последнее десятилетие с внедрением молекулярно-генетической классификации (IDH-статус, мутация 1p/19q, метилирование MGMT) стало очевидным, что эпилепсия может быть не просто симптомом, но и потенциальным независимым прогностическим фактором, а также маркером специфических патофизиологических взаимодействий в опухолевом микроокружении. Однако исследований, комплексно анализирующих взаимосвязь структурной эпилепсии, молекулярного профиля опухоли (IDH+ и IDH-) и долгосрочных клинико-функциональных исходов в российской популяции практически нет.

Таким образом, выполненное Ашхацава Т.И. исследование, по анализу частоты, структуры и влияния структурной эпилепсии на течение, неврологический дефицит, функциональный статус и выживаемость пациентов с двумя ключевыми молекулярными подтипами злокачественных

глиом, является актуальным и клинически значимым в современной неврологии и нейроонкологии.

Новизна полученных результатов и их достоверность.

Представленные в диссертационной работе результаты обладают высокой степенью научной новизны и достоверности. Тематика исследования, его цель и задачи находятся в полном соответствии с приоритетными направлениями научной специальности 3.1.24 «Неврология», в частности, с разделами нейроонкологии и эпилептологии.

Научная новизна работы носит комплексный и доказательный характер. Впервые в отечественной практике проведено прямое проспективное сравнительное исследование особенностей структурной эпилепсии у пациентов с астроцитомой 4-й степени злокачественности (IDH+) и глиобластомой (IDH-) с длительным периодом наблюдения, достигающим 36 месяцев. Такой дизайн позволил получить уникальные данные о клиническом течении и прогнозе в этих двух различных гистолого-клинических группах. При этом установлены статистически значимые различия в фенотипе эпилепсии. Показано, что для астроцитом IDH+ характерна преимущественная лобная локализация и высокая частота (50%) трансформации фокальных приступов в билатеральные тонико-клонические, что имеет важное патогенетическое значение и подтверждает современные представления о повышенной эпилептогенности лобной доли.

Особого внимания заслуживает выявленная разнонаправленная прогностическая роль фокальных припадков. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при глиобластоме IDH- наличие эпилепсии ассоциировано со снижением риска смертности, демонстрируя протективный эффект, в то время как при астроцитоме IDH+ эта взаимосвязь носит противоположный, негативный характер. Для астроцитом IDH-мутантных 4-й степени злокачественности (IDH+ GR4) по классификации WHO 2021 - т.е., для наиболее агрессивной формы в рамках IDH-мутантного спектра — данных о специфической прогностической роли эпилепсии в ранее проведенных

крупных исследованиях информация не представлена, вероятно из-за того, что отдельно не учитывалась подгруппа GR4. Исходя из этого результаты диссертационной работы Ашхацава Т.И. являются особо важными.

Таким образом, результаты, полученные автором диссертации не только научно обоснованы, но и представляют собой значимый вклад, предлагая более дифференцированный взгляд на прогностическое значение опухоль-ассоциированной эпилепсии в зависимости не только от IDH-статуса, но и от степени злокачественности внутри IDH-мутантного спектра.

Важным практическим результатом, является разработка и валидация оригинальных прогностических моделей (калькуляторов) 3-летней выживаемости для обеих исследуемых нозологий с применением методов машинного обучения. Созданные модели обладают высокими диагностическими характеристиками (чувствительность — 0.91, специфичность — 0.83), что соответствует строгим современным требованиям к прогностическим инструментам в онкологии и открывает перспективы для их внедрения в клиническую практику для персонализации прогноза и лечебной тактики. Все выводы основаны на достоверных данных, полученных с применением современной методологии, что подтверждает их обоснованность и научную ценность.

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

Методологическая продуманность исследования и проспективный дизайн являются основой качества проведенного исследования. Четкие критерии включения и исключения, единый протокол обследования, включающий обязательную молекулярно-генетическую верификацию по классификации WHO 2021, а также фиксированные временные точки наблюдения (M0, M6, M12, M24, M36) создают надежную основу для минимизации систематических ошибок и обеспечивают высокую воспроизводимость результатов. Логичное разделение когорты на четыре ключевые аналитические подгруппы в зависимости от нозологии

(астроцитомы IDH-положительная / глиобластома IDH-отрицательная) и наличия структурной эпилепсии позволило провести адресный и клинически релевантный сравнительный анализ, а предварительная проверка сопоставимости групп по базовым демографическим показателям с помощью корректных статистических критериев дополнительно подкрепляет валидность последующих выводов. Уровень статистической обработки данных полностью соответствует современным международным стандартам и поставленным в исследовании задачам.

Таким образом, сформулированные научные положения и выводы вытекают из проанализированного материала, полученного с применением современных высокотехнологичных методов. Выводы соответствуют поставленным задачам, а практические рекомендации достаточно конкретны и обладают высокой значимостью для клинической практики. Теоретическая основа работы, дополненная собственными достоверными результатами, основанными на достаточном объеме выборки и адекватной статистической обработке, вносит существенный вклад в понимание патогенетических взаимосвязей между эпилептогенезом, биологией опухоли и клиническим течением заболевания.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования.

Разработанные алгоритмы и прогностические калькуляторы позволяют объективизировать прогноз и индивидуализировать лечебную и реабилитационную стратегию для каждого пациента, что в конечном итоге может способствовать повышению качества жизни и, вероятно, ее длительности.

Результаты диссертации внедрены в учебный процесс и клиническую практику ведущих медицинских учреждений: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, нейрохирургического, неврологического и реабилитационного отделений ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, в лекционный курс и практические занятия со студентами и ординаторами кафедры неврологии

и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Оценка содержания диссертации.

Диссертация изложена на 147 страницах, имеет традиционную и логичную структуру. Анализ литературы выполнен на высоком уровне, с привлечением современных отечественных и зарубежных (179 ссылок) источников. Материал собственных исследований изложен подробно, методически грамотно, проиллюстрирован 32 таблицами и 23 рисунками. Статистический анализ соответствует поставленным задачам. Автореферат адекватно отражает основное содержание, структуру, научные положения и выводы диссертации. Оформление соответствует требованиям ВАК.

Во «введении» изложены основные положения по проблеме: актуальность, сформулированы цель и задачи, отражена научная новизна исследования, представлены положения, выносимые на защиту.

В первой главе подробно изложено современное состояние изучаемого вопроса, отражена значимая информация по проблеме исследования. В анализ включены литературные источники последнего десятилетия, достаточное место занимают материалы последних 2-5 лет.

Вторая глава посвящена дизайну исследования, критериям включения и не включения, дает характеристику пациентов, включенных в исследование, подробно описываются методы исследования, в том числе высокотехнологичный молекулярно-генетический метод и методы статистической обработки.

В третьей главе автором приведена подробная клиничко-неврологическая характеристика 167 пациентов.

Четвертая глава посвящена сравнительному анализу четырех клинических подгрупп, позволившему выявить принципиально важные закономерности: наличие структурной эпилепсии выступает независимым фактором, ассоциированным с более быстрым нарастанием функционального

дефицита по шкале ECOG у пациентов с глиобластомой IDH-. При этом достижение медикаментозной ремиссии приступов отмечалось лишь в 8,3% случаев и в 22,2% наблюдений совпадало с моментом клинко-рентгенологического рецидива опухоли. Результаты анализа позволяют рассматривать эпилептический синдром не только как коморбидное состояние, но и как потенциальный маркер биологической активности опухоли и предиктор её прогрессии.

Пятая глава демонстрирует успешное применение методов искусственного интеллекта для решения задач индивидуального прогнозирования течения заболевания. Разработанные и валидированные на собственной когорте модели машинного обучения для оценки вероятности 3-летней выживаемости пациентов с астроцитомами IDH+ и глиобластомами IDH- обладают высокими показателями точности. Созданные на их основе программные калькуляторы (зарегистрированные как программное обеспечение) позволяют их рекомендовать к внедрению в медицинскую практику.

В заключении критически проанализированы результаты исследования, сделан акцент на наиболее важных моментах полученного фактического материала, сопоставлены результаты собственных исследований с результатами других авторов.

Выводы логично вытекают из выполненной диссертационной работы и соответствуют поставленной цели и задачам. Практические рекомендации основаны на проанализированном материале и имеют важное научно-практическое значение.

Библиографический указатель составлен в соответствии с нормативными требованиями.

По результатам исследования опубликовано 7 печатных работ, из них 2 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций по специальности 3.1.24. Неврология, из них 1 статья в международной базе данных - Scopus. Получено

свидетельство о государственной регистрации базы данных «Особенности течения структурных эпилепсий, ассоциированных с опухолями головного мозга», и двух программ для ЭВМ «Калькулятор прогнозирования трехлетней выживаемости у пациентов с глиобластомой» и «Калькулятор прогнозирования трехлетней выживаемости у пациентов с астроцитомой».

Замечания.

Принципиальных замечаний к работе нет.

В ходе работы возникли вопросы к диссертанту:

1. Как обеспечивались этические стандарты при проведении исследования, особенно у пациентов с прогрессирующими опухолями?
2. Почему в исследование включались пациенты только от 45 до 65 лет?
3. Известно, что в соответствии с классификацией WHO 2021 астроцитома GR4 IDH+ и глиобластома IDH- являются разными по гистоморфологическому, молекулярно-генетическому профилю. Корректно ли было их сравнивать между собой?

Однако вопросы имеют уточняющий характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации.

Автореферат соответствует основным положениям диссертации и ее содержанию, оформление отвечает требованиям ВАК РФ.

Заключение.

Диссертационная работа Ашхацава Турны Игоревны на тему: «Влияние структурной эпилепсии на течение злокачественных глиальных опухолей головного мозга», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология, представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная научная задача, имеющая важное теоретическое и

практическое значение для неврологии и нейроонкологии. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости она соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук согласно постановлению № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. постановления Правительства РФ от 16.10.2024 № 1382), а ее автор Ашхацава Т.И. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.24. Неврология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии л/ф НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины Министерства Здравоохранения Российской Федерации.



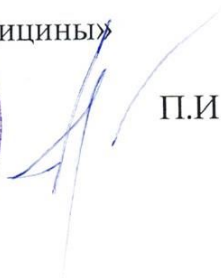
Власов П.Н.

10.02.2026

Адрес: 127006, г Москва, ул. Долгоруковская дом 4
Телефон: +7 (495) 609-67-00
Официальный сайт: <https://rosunimed.ru/>
e-mail: info@rosunimed.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Власова П.Н. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России
д.м.н., профессор



П.И. Раснер

Согласен ознакомиться
25.02.26.