

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора, доктора медицинских наук Бакулева Андрея Леонидовича на диссертацию Безуглого Артура Петровича на тему «Возможности высокочастотной ультразвуковой визуализации кожи в оценке возрастных и патологических изменений кожи, контроле эффективности терапии дерматозов и инволюционных процессов в дерме», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Актуальность избранной темы.

Представленная диссертационная работа Безуглого А.П. посвящена актуальной проблеме дерматовенерологии, онкологии и косметологии – неинвазивной количественной оценке морфофункциональных параметров кожи у пациентов с дерматозами, новообразованиями и возрастными изменениями кожи. Ранняя неинвазивная количественная оценка морфофункциональных параметров у дерматологических и онкологических пациентов имеет высокую медико-социальную значимость, так как необходима для повышения точности и качества диагностики и дифференциальной диагностики.

Современные методы неинвазивной диагностики кожи переживают бурное развитие. Оптические методы, такие как дерматоскопия, видеодерматоскопия, оптическая когерентная томография и конфокальная микроскопия обладают высоким разрешением и позволяют получить ценную диагностическую информацию о структуре эпидермиса и верхних слоев дермы, которая нужна для дифференциации дерматозов и новообразований кожи. Несмотря на значительные успехи в развитии оптических методов неинвазивной диагностики, остается нерешенным вопрос одновременной неинвазивной количественной оценки морфологии эпидермиса, дермы и подкожной жировой клетчатки в норме и при патологии. Избранная тема также является актуальной для решения важной проблемы в

дерматовенерологии и косметологии – объективной количественной оценки эффективности терапии дерматозов и возрастных изменений кожи. Высокая популярность методов волюметрической коррекции внешности и периодическое повторение инъекций филлеров в одни и те же анатомические области обуславливает необходимость разработки методов неинвазивного определения типа ранее введенного филлера, степени его резорбции и состояния тканей, окружающих филлер.

В связи с вышеизложенным, обращение автора к проблеме изучения, совершенствования и внедрения в практику новых методов неинвазивной диагностики кожи, представляется весьма актуальным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Работа А.П. Безуглого является законченным научным исследованием, выполненным на большом клиническом материале. Цель работы и ее задачи сформулированы четко, что позволило автору впоследствии дать на них ответы в виде обоснованных выводов и практических рекомендаций. Положения, выносимые на защиту, отражают основную концепцию научного исследования, имеют важное значение в понимании диагностической ценности метода высокочастотной ультразвуковой (ВЧ УЗ) визуализации кожи, что актуально для оптимизации диагностики и дифференциальной диагностики дерматозов, новообразований и возрастных изменений кожи.

Обоснованность вынесенных на защиту основных положений, базируется на глубоком анализе литературных данных (изучено 281 библиографических источников, в том числе 38 отечественных и 243 - зарубежных авторов) и критической оценке результатов собственного исследования. Верификация результатов высокочастотных ультразвуковых измерений проведена референтным методом гистоморфометрии.

Выводы и практические рекомендации, сделанные автором, вытекают из сути исследования, логичны, соответствуют целям и задачам работы;

подтверждены данными статистической обработки полученных результатов с использованием адекватного математического анализа.

По теме диссертации опубликовано 68 научных работ, из них 3 монографии, 21 статья в специализированных научных изданиях, рекомендованных ВАК, из которых 5 статей опубликованы в иностранных научных изданиях, индексируемых в базах Scopus и Web of Science. Получены 3 патента РФ.

Диссертационная работа построена по традиционному плану. Текстовая часть диссертации изложена на 298 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 5 разделов собственных исследований, раздела анализа и обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 281 российских и зарубежных источников. Иллюстрирована 28 таблицами, 114 рисунками. Диссертация написана хорошим литературным языком с глубокими знаниями и анализом изучаемой проблемы.

Введение традиционно посвящено актуальности диссертационной работы. Актуальность исследования четко обоснована, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту.

В главе **«Обзор литературы»** систематизированы данные по современным методам неинвазивной диагностики кожи, их преимуществам и недостаткам. Подробно анализируются дерматоскопия, видеодерматоскопия, оптическая когерентная томография, конфокальная лазерная микроскопия, высокочастотный ультразвук и магнитно-резонансная томография.

Приведенные данные современной научной литературы систематизированы и отражают актуальность проведенного исследования.

В разделе **«Материалы и методы исследования»** для достижения цели и решения поставленных задач определен клинический материал

исследования (группы здоровых добровольцев и больных), представлены клинические, инструментальные неинвазивные и морфологические методы диагностики. Приведенные в работе методы статистической обработки позволяют считать полученные диссертантом результаты исследований достоверными.

В соответствии с задачами **раздел 3** посвящен результатам исследования нормативных значений морфофункциональных параметров зрелой кожи в 20 различных анатомических областях ($n=103$) и результатам высокочастотного исследования возрастных изменений кожи в пяти возрастных группах ($n=115$). Установлены референсные значения толщины эпидермиса и дермы в 20 анатомических регионах у женщин и мужчин. Обнаружены гендерные различия: толщина эпидермиса у мужчин достоверно превышала таковую у женщин в 18 анатомических областях, а толщина дермы была достоверно больше в 17 анатомических областях.

При исследовании возрастных изменений кожи выявлены тенденции к снижению толщины дермы и акустической плотности дермы с увеличением возраста, которые особенно проявлялись после достижения возраста 50 и 60 лет на участках кожи, подверженных инсоляции и температурным воздействиям.

В **4 разделе** описаны высокочастотные ультразвуковые признаки первичных и вторичных элементов кожной сыпи и проведен анализ высокочастотных ультразвуковых особенностей основных патологических процессов в коже: серозного воспаления, гнойного воспаления, пролиферативного воспаления, склероза, атрофии, некроза ($n=109$). Предложены дифференциально-диагностические критерии для экссудативных и инфильтративных элементов, нормотрофических, гипертрофических и келоидных рубцов.

В **5 разделе** для решения задачи верификации результатов высокочастотных ультразвуковых измерений проведен корреляционный

анализ данных сравнительных исследований толщины эпидермиса и толщины псориатических папул и бляшек методами ВЧ УЗ визуализации и гистоморфометрии ($n=30$). При сравнении гистологических и ультразвуковых изображений папул и бляшек показано, что субэпидермальная гипозхогенная область на ВЧ УЗ сканах соответствует лимфогистиоцитарному инфильтрату в дерме. Была установлена достоверная высокая корреляция результатов измерения толщины эпидермиса (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,82$, $p<0,01$) и толщины папул и бляшек (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,88$ $p<0,01$). Таким образом, подтверждена точность высокочастотных измерений морфофункциональных параметров кожи методом ВЧ УЗ визуализации. После анализа результатов динамического мониторинга толщины эпидермиса и толщины субэпидермальной гипозхогенной зоны у больных псориазом ($n=64$) на фоне проводимой терапии выявлено достоверное уменьшение толщины эпидермиса и субэпидермальной гипозхогенной зоны ($p<0,01$) через 1, 2 и 3 недели после начала терапии. На основе данных исследования предложены объективные количественные критерии оценки эффективности терапии псориаза: уменьшение толщины эпидермиса, уменьшение толщины субэпидермальной гипозхогенной зоны, соответствующей лимфогистиоцитарному инфильтрату в дерме. Таким образом, решена важная научная и практическая задача – разработан алгоритм объективного количественного контроля эффективности лечения псориаза методом ВЧ УЗ визуализации. Высокая корреляция результатов ВЧ УЗ визуализации и гистоморфометрии позволяет использовать данный метод для контроля эффективности лечения других дерматозов.

В 6 разделе, посвященном ВЧ УЗ количественной оценке новообразований, описаны высокочастотные особенности поверхностных, нодулярных, микронодулярных и склеродермоподобных клинико-морфологических форм базалиом на основе сравнения ВЧ УЗ сканограмм и

гистологических изображений. Проанализированы результаты сравнительного исследования измерения толщины базалиом методами ВЧ УЗ визуализации и гистоморфометрии ($n=34$), установлена достоверная весьма высокая корреляция (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,96$, $p<0,01$), что подтверждает точность ВЧ УЗ измерений при оценке размеров и глубины инвазии базалиом. Предложено использование ВЧ УЗ исследования в диапазоне 22-75 МГц для определения необходимого и достаточного объема удаляемых тканей при хирургической резекции базалиом.

В 7 разделе отражена диагностическая значимость ВЧ УЗ визуализации при исследовании возрастных изменений кожи. На основе данных ВЧ УЗ мониторинга толщины и акустической плотности дермы и глубины морщин пациентов ($n=43$), получавших физиотерапевтическое лечение, выявлены достоверные данные об увеличении толщины и акустической плотности дермы ($p<0,01$) и уменьшение глубины морщин ($p<0,01$). Предложены критерии для объективной оценки эффективности косметологических процедур.

Для решения задачи по детекции и идентификации филлеров проведен анализ данных ВЧ УЗ исследования особенностей паттернов и акустической плотности 5 различных типов филлеров ($n=78$). Разработан дифференциально-диагностический алгоритм для определения типа ранее введенного филлера на основе гиалуроновой кислоты, полиметилметакрилата, полиакриламидного геля, гидроксиапатита кальция и силикона. Таким образом, решена важная практическая задача по определению типа ранее введенного филлера, данный алгоритм облегчит диагностику поздних осложнений после инъекций филлеров и повысит безопасность процедур при повторном введении филлеров.

В 8 разделе автор систематизирует полученные данные и проводит сравнение с результатами отечественных и зарубежных исследователей, полученных другими методами.

Автореферат отражает основные положения диссертации.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

Научная новизна работы несомненна: в ней получены новые данные о нормативных значениях морфофункциональных параметров зрелой кожи в 20 анатомических регионах и установлены достоверные различия толщины эпидермиса и дермы у женщин и мужчин. Выявлены статистические достоверные различия толщины и акустической плотности дермы в различных возрастных группах, определены высокочастотные ультразвуковые корреляции возрастных изменений кожи. Автор впервые использовал частоту 75 МГц и комбинацию частот 22-75 МГц для исследования кожи с высоким разрешением в диапазоне 72-21 мкм. Впервые систематически описаны высокочастотные ультразвуковые признаки первичных и вторичных элементов кожной сыпи, предложены высокочастотные дифференциально-диагностические критерии для определения гипертрофических и келоидных рубцов. Автором разработан алгоритм для неинвазивного динамического количественного мониторинга эффективности лечения дерматозов и возрастных изменений кожи. Предложен способ определения глубины инвазии базальноклеточного рака кожи методом высокочастотной ультразвуковой визуализации и даны практические рекомендации по применению частот 22 и 75 МГц. Решена проблема определения типа ранее введенного в кожу филлера.

Достоверность полученных результатов обусловлена четким построением дизайна работы, большим объемом исследований (проведено ВЧ УЗ исследование кожи у 576 пациентов), с использованием современных неинвазивных методов диагностики. Статистическая обработка данных проведена с применением адекватных параметрических и непараметрических методов, которые избирались соответственно поставленной статистической задаче и характеристикам изучаемых групп. Таким образом, при высоком

научном уровне работы представленные заключения, выводы и рекомендации являются логически и статистически обоснованными.

Замечания.

Оценивая работу, следует отметить отдельные опечатки, стилистические погрешности. Часть таблиц целесообразно представить в виде диаграмм для большей наглядности и информативности. Данные замечания в целом не влияют на положительную оценку результатов исследования.

В качестве дискуссии, хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Чем был обусловлен выбор группы добровольцев для исследования референсных значений толщины эпидермиса и дермы зрелой кожи?

2. При высокочастотном ультразвуковом исследовании кожи больных псориазом в некоторых случаях гипоэхогенная субэпидермальная зона регистрировалась на визуально неизмененных участках кожи. Есть ли у вас объяснение данного факта?

Заключение.

Диссертационная работа А.П. Безуглого «Возможности высокочастотной ультразвуковой визуализации кожи в оценке возрастных и патологических изменений кожи, контроле эффективности терапии дерматозов и инволюционных процессов в дерме» выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Проценко Татьяны Виталиевны, является оригинальным научным исследованием, выполненным на высоком научно-методическом уровне, вносит вклад в решение важной медицинской междисциплинарной проблемы - улучшение точности и качества диагностики дерматозов, новообразований кожи и возрастных изменений кожи, что имеет важное значение для дерматовенерологии, онкологии и косметологии. Диссертационная работа Безуглого Артура Петровича «Возможности высокочастотной

ультразвуковой визуализации кожи в оценке возрастных и патологических изменений кожи, контроле эффективности терапии дерматозов и инволюционных процессов в дерме» по актуальности, научной новизне, практической значимости полученных результатов и объему выполненных исследований, отвечает требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015г. № 2-13, также полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а сам диссертант Безуглый Артур Петрович заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, 14.00.05-внутренние болезни, 14.00.25 - фармакология, клиническая фармакология, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России
410028, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.
тел.: (845-2)-22-38-55.
e-mail – al_ba05@mail.ru _____ Бакулев Андрей Леонидович
Даю согласие на полную автоматизированную обработку моих персональных данных в совете Д01.011.03 _____ Бакулев Андрей Леонидович

Подписи

ЗАВЕРЯЮ:
Начальник ОК СГМУ

