

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры фундаментальной медицины Новосибирского национального исследовательского государственного университета Сергеевой Ирины Геннадьевны 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.**

Современное развитие технологий в медицинской сфере приводит к необходимости пересмотра не только базовых основ диагностики ряда заболеваний, но и стратегии работы с пациентом, предполагающее объективизацию контроля эффективности терапии или проводимых восстанавливающих и профилактических процедур. С этой точки зрения область дерматологии является одной из наиболее важных направлений подобных исследований, что связано не только с широкой распространенностью дерматологических заболеваний и опухолей кожи в популяции, но и значительными отличиями кожного покрова на различных участках тела человека, а также повышенными требованиями пациентов к эстетическому состоянию кожи. В связи с этим возможность неизвазивных исследований для оценки состояния кожи, которые можно воспроизводить многократно без повреждения кожных покровов (что предполагает классическая биопсия кожи) открывает широкие перспективы для динамического наблюдения течения заболеваний, планирования глубины резекции в случае новообразований или эффективности коррекции возрастных изменений.

На протяжении ряда лет морфофункциональное исследование становится все более важным дополнением к клиническому осмотру пациента, так как позволяет определять не только горизонтальные, видимые на поверхности кожи, но и вертикальные (до глубоких отделов дермы) изменения, расширяя возможности оценки патологических процессов.

Наиболее перспективным методом для достижения данных целей на сегодняшний день представляется метод высокочастотной ультразвуковой визуализации кожи на частотах 22 и 75 МГц с высоким разрешением 72 и 21 мкм, который позволяет получать двухмерные изображения срезов кожи до 12 мм глубиной, проводить измерение наблюдаемых параметров и сравнивать их во время динамического наблюдения.

В то же время одной из проблем на сегодня является отсутствие глубоких знаний об ультразвуковых характеристиках кожи как здорового человека в разных возрастных периодах, так и их особенностях в очагах дерматозов, показателях ультразвуковых параметров в опухолях кожи, а также какие ультразвуковые параметры необходимо контролировать при проведении косметологических процедур, для подтверждения их эффективности или предупреждения развития осложнений.

Таким образом, актуальность диссертационного исследования Безуглого А.П. не вызывает сомнений.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.**

Материалы и методы исследования выбраны автором в соответствии с поставленной целью и задачами. При раскрытии материала и методов исследования автор показал себя зрелым ученым, способным к грамотному поиску клинического материала и адекватных инструментов для решения поставленных задач. Используемые автором специальные методы исследования являются современными и высокоинформативными.

Анализ положений, выносимых на защиту, показал, что они отражают ключевые моменты научного исследования, основаны на тщательном анализе литературных данных (281 источников, в том числе 38 отечественных и 243 - зарубежных) и результатов собственных исследований. Результаты инструментальных исследований морфофункциональных параметров кожи верифицировались методом гистологического исследования. Выводы и практические рекомендации, основаны на результатах собственных исследований и соответствуют целям и задачам работы.

Результаты исследования достаточно освещены в специализированных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК, по теме исследования получены 3 патента РФ.

**Диссертационная работа** выполнена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, шести глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 281 российских и зарубежных источников. Текстовая часть диссертации изложена на 298 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 таблицами, 114 рисунками.

Во **введении** автор аргументированно обосновывает актуальность исследования, четко формулирует цель и задачи диссертационной работы, излагает основные положения, выносимые на защиту.

**Первый раздел** представляет собой аналитический обзор литературы, посвященный изложению современных представлений о неинвазивных методах исследования кожи. Обсуждены современные неинвазивные методы: стандартное и цифровое дерматоскопическое исследование, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, оптическая когерентная томография, магниторезонансная томография, высокочастотная ультразвуковая визуализация. Отражены данные отечественных и зарубежных исследователей по изучению возможностей неинвазивных методов для диагностики дерматозов,

новообразований и возрастных изменений кожи. Приведенные данные современной научной литературы систематизированы и отражают актуальность проведения исследования.

**Второй раздел** посвящен характеристике материала и описанию использованных методов исследования. В разделе подробно представлен дизайн исследования, которое проведено в несколько этапов. Для достижения цели и решения поставленных задач определен клинический материал исследования (группы больных и здоровых добровольцев), приводятся критерии включения пациентов в исследование.

Работа выполнена на достаточном для поставленных задач клиническом материале с применением клинических, инструментальных и морфологических методов. Автором представлена характеристика использованного метода неинвазивной диагностики кожи – высокочастотной ультразвуковой визуализации, методично и подробно описана последовательность выполнения исследования. Объем исследованного материала и методы его статистической обработки достаточны для получения достоверных результатов и выводов.

**В третьем разделе** представлены результаты изучения референсных значений толщины эпидермиса и дермы кожи 103 здоровых добровольцев в возрасте от 25 до 39 лет, что соответствует молодому возрасту по классификации ВОЗ. Исследование проведено в 20 анатомических областях лица, туловища, конечностей. Установлено, что у мужчин средняя толщина дермы была больше, чем у женщин, во всех анатомических зонах. Также установлены референсные значения данных параметров для изучаемой группы. Возрастные изменения ультразвуковых показателей кожи оценены у 115 здоровых женщин в 5 возрастных группах, в которых отмечено снижение толщины эпидермиса и дермы с увеличением возраста. Определены локализации, в которых данные изменения выражены наиболее ярко, в

частности, тыл кисти, внутренняя поверхность плеча. Показано, что акустическая плотность дермы уменьшалась с возрастом.

**В 4 разделе** изучены и систематизированы высокочастотные ультразвуковые характеристики первичных и вторичных элементов кожной сыпи и основных патологических процессов в коже: серозного воспаления, гнойного воспаления, пролиферативного воспаления, склероза, атрофии, некроза. Автором разработаны высокочастотные ультразвуковые признаки для дифференцирования экссудативных и инфильтративных элементов, нормотрофических, гипертрофических и келоидных рубцов.

**5 раздел** посвящен разработке алгоритма количественного контроля эффективности терапии псориаза. На первом этапе было проведено морфологическое изучение ультразвуковой картины и гистологических параметров 30 псориатических бляшек, показано, что гипо-анэхогенная область соответствует инфильтрированной области сосочковой дермы с удлиненными папилломатозными сосочками. Показано, что средняя толщина эпидермиса составляет 220 (33) мкм и 214 (35) мкм при измерении методами ВЧ УЗ визуализации и гистологии соответственно. Оценку терапии псориаза проводили у 64 пациентов, для чего проводили контроль толщины эпидермиса и гипоехогенной субэпидермальной области, в динамике 0 – 1 – 2 – 3 недели стационарного лечения. Показано, что ультразвуковые характеристики в очаге изменяются в динамике терапии, отражая уменьшение воспалительной инфильтрации и толщины эпидермиса.

Автором предложен алгоритм количественного контроля эффективности лечения псориаза. Выявленная высокая корреляция результатов ВЧ УЗ визуализации и гистоморфометрии дает основания рекомендовать данный метод для оценки эффективности других дерматозов и поражений кожи.

**В 6 разделе** представлены высокочастотные ультразвуковые признаки поверхностных, нодулярных, микронодулярных и склеродермоподобных клинико-морфологических форм базалиом, полученные при сравнении ВЧ

УЗ сканограмм и гистологических изображений. Верификация результатов ВЧ УЗ измерений была проведена методом гистоморфометрии, в результате данного исследования достоверная весьма высокая корреляция (коэффициент корреляции Спирмена  $R=0,96$ ,  $p<0,01$ ). Такая высокая корреляция результатов ВЧ УЗ и гистологических измерений дает веские основания для определения глубины инвазии базалиом и объема удаляемых тканей при резекции базалиом.

В 7 разделе анализируются результаты динамического ВЧ УЗ мониторинга при физиотерапевтической коррекции возрастных изменений кожи лица. При обработке данных исследования достоверные увеличение толщины и акустической плотности дермы ( $p<0,01$ ) и уменьшение глубины морщин ( $p<0,01$ ). На основании полученных данных автором предложен алгоритм объективной оценки эффективности косметологических процедур.

В результате исследования ВЧ УЗ признаков 5 различных типов филлеров автором предложен алгоритм для определения типа ранее введенного филлера, который значительно упростит диагностику поздних осложнений после инъекций филлеров и облегчит принятие решения о возможности повторных инъекций филлеров, что в конечном итоге может значительно повысить безопасность данных процедур.

В 8 разделе отражена краткая последовательность всех описанных глав диссертации и содержится критический анализ полученных данных.

Автореферат отражает основные положения диссертации.

**Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.**

Поставленная автором цель исследования, заключающаяся в определении возможностей высокочастотной ультразвуковой визуализации для прижизненной оценки морфофункциональных параметров кожи, контроля эффективности лечения дерматозов, новообразований и возрастных изменений кожи четко сформулирована и является весьма актуальной. Поставленные

задачи последовательно решены автором с использованием значительного объёма клинического материала (576 пациентов). Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с применением современного неинвазивного метода высокочастотной ультразвуковой визуализации кожи. Результаты исследования, полученные после глубокого анализа данных, достоверны и легли в основу выносимых на защиту научных положений и выводов. Для анализа достоверности результатов исследований применялись адекватные параметрические и непараметрические статистические методы. Сформулированные в диссертации А.П. Безуглого научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы, обоснованы и достоверны

В диссертационной работе получены новые данные о референсных значениях толщины эпидермиса и дермы зрелой кожи у женщин и мужчин. Автор одним из первых в РФ применил метод высокочастотного ультразвукового исследования кожи и впервые использовал частоту 75 МГц для исследования нормальной кожи и патологических процессов в ней. В работе впервые проведена систематизация данных о высокочастотных ультразвуковых признаках элементов кожной сыпи и основных типов патологических процессов в коже. На основе анализа этих данных выявлены дифференциально-диагностические ВЧ УЗ критерии для гипертрофических и келоидных рубцов, инфильтративного и экссудативного воспаления. Автором разработаны алгоритмы неинвазивного динамического количественного контроля эффективности терапии дерматозов и возрастных изменений кожи методом ВЧ УЗ визуализации. В работе впервые применили частоту 75 МГц для исследования структуры филлеров, введенных в кожу и на основании анализа данных исследований автором предложен алгоритм детекции и определения типа ранее введенного филлера.

#### **Замечания.**

В диссертации имеются отдельные опечатки, стилистические ошибки. Указанные замечания не носят принципиального характера.

При рецензировании работы возникли вопросы к автору. Хотелось бы услышать объяснения диссертанта по следующим вопросам:

1. Есть ли необходимость внедрения метода ВЧ УЗ исследования кожи в клиническую практику с целью составления индивидуальной карты параметров кожи пациента (по предложенным 20 локализациям), если в дальнейшем планируется проведение различных косметологических процедур, пластических операций, приема различных биологических активных и витаминopodobных веществ, направленных на нормализацию состояния эпидермиса и дермы, учитывая современные тенденции все более частого использования данных методов и препаратов пациентами различных возрастных групп.

2. Возможно ли проведение дифференциальной диагностики методом ВЧ УЗ псориатической бляшки, базалиомы, рубца и глубоко расположенного филлера, если отсутствуют четкие данные анамнеза. На какие параметры ультразвукового исследования необходимо ориентироваться в этой ситуации. Какую тактику Вы порекомендуете врачу в случае спорной клинической картины и полученных ультразвуковых характеристик для каждого случая.

### **Заключение.**

Диссертационная работа Безуглого А.П. выполнена на достаточном объеме клинического материала, современном методическом уровне, имеет теоретическую новизну и важное практическое значение. Весь материал проанализирован и корректно статистически обработан.

Таким образом, диссертационная работа Безуглого А.П. «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 завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы - научного обоснования и разработки практических рекомендаций, для применения метода высокоча-

стотной ультразвуковой визуализации для количественного исследования морфофункциональных параметров кожи, имеющих существенное значение для медицинской науки в целом и дерматовенерологии, онкологии и косметологии в частности. Работа соответствует 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 диссертант Безуглый Артур Петрович заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук, 14.00.11 кожные и венерические болезни, директор Центра постдипломного медицинского образования ФАГОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», профессор кафедры фундаментальной медицины ИМПЗ НГУ 630009, г. Новосибирск, ул. Пирогова 1, к. 2311 тел.: +7 383 363 4293.

e-mail – i\_g\_sergeeva@mail.ru  Сергеева Ирина Геннадьевна

Даю согласие на полную автоматизированную обработку моих персональных данных в совете Д01.011.03 Сергеева Ирина Геннадьевна 

