

Отзыв
официального оппонента Безуглого Артура Петровича доктора
медицинских наук, доцента кафедры дерматовенерологии и
косметологии Академии постдипломного образования Федерального
государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-
клинический центр специализированных видов медицинской помощи и
медицинских технологий Федерального медико-биологического
агентства» на диссертацию Провизиона Антона Николаевича на тему
«Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к
ведению больных с эпителиальными пролиферациями кожи,
обусловленными вирусом папилломы человека»,
представленную на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальности:
14.01.10 – кожные и венерические болезни

Актуальность

В последние годы возрастает актуальность проблемы раннего выявления у дерматологических больных сопутствующей соматической патологии. Большое количество работ посвящено паранеопластическим синдромам и кожным маркерам различных опухолей внутренних органов. Показано, что на момент диагностики опухоли паранеоплазии присутствуют в 10–15% случаев, что иногда позволяет заподозрить онкопатологию на более ранней стадии. К подобным синдромам, сигнализирующим о возможном наличии скрытой опухоли, относится синдром Лезера-Трела, проявляющийся внезапным вспышкообразным появлением на коже множества себорейных кератом, или быстрым увеличением размера уже имеющихся. В последние годы появились немногочисленные работы о роли гипоксии и метаболических нарушений в патогенезе себорейного кератоза (СК). В связи с этим представляется актуальным изучение клинико-эпидемиологических особенностей СК, выявление их взаимосвязи с видом сопутствующей соматической патологии. Данные таких исследований возможно использовать для оптимизации тактики обследования и лечения больных СК.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Работа выполнена на базе Республиканского клинического дерматовенерологического диспансера МЗ ДНР, являющегося клинической базой кафедры дерматовенерологии и косметологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО

Диссертационная работа оформлена в виде рукописи на 301 странице машинописного текста. Структура диссертации классическая, работа состоит из введения, обзора литературы, 8 разделов собственных исследований, анализа и обобщения результатов исследований, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа проиллюстрирована 134 таблицами, 30 рисунками, что облегчает восприятие массивного материала. Список использованных источников содержит 375 научных публикаций, из них 240 изложены кириллицей, 135 – латиницей. Последовательное, логическое представление материала прослеживается во всей структуре диссертации.

Во введении автор аргументированно обосновывает актуальность исследования, четко формулирует цель и задачи диссертационной работы, излагает основные положения, выносимые на защиту. Цель исследования соответствует избранной теме, а сформулированные автором задачи полностью способствуют достижению этой цели.

«Обзор литературы» состоит из 3-х подразделов и достаточно широко освещает роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в патогенезе различных ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи, в т.ч. СК. Значительное внимание уделено характеристике основных методов лечения дерматоза на современном этапе. Обзор литературы всесторонне освещает современное состояние проблемы, приведенные данные современной отечественной и зарубежной научной литературы систематизированы и отражают актуальность проведения исследования, что свидетельствует о компетенции автора в изучаемом вопросе.

«Материалы и методы исследования» описаны подробно и в деталях. В разделе подробно представлен дизайн исследования, представлены клиническая характеристика больных, критерии включения и исключения пациентов, клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Подробно описаны молекулярно-генетические методы исследования полиморфизма rs1800471 гена TGF β 1 и rs2227984 гена EGFR, иммунологический метод определения экспрессии активационных молекул на иммунокомпетентных клетках CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+ и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8. Достаточно полно отображены методы статистической обработки полученных результатов. Объём исследованного материала и методы его статистической обработки достаточны для получения достоверных результатов в соответствии с целью и задачами исследования.

В разделе 3 «Поведенческие реакции и частота встречаемости ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи в различных возрастных группах» представлены данные о частоте встречаемости ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи, в т.ч. СК, в различных возрастных группах. Описаны поведенческие особенности (возраст первого активного солнечного загара, наличие солнечных ожогов в детском возрасте, использование фотозащитных средств) на примере анализа анамнестических данных 834 пациентов, в т.ч. 388 больных СК различных возрастных категорий.

В разделе 4 «Клинико-эпидемиологические особенности себорейного кератоза» изучены и систематизированы гендерные и возрастные различия в клинике и течении СК. Автором при анализе данных 388 больных СК установлено, что с возрастом количество больных с множественными очагами СК неуклонно увеличивалось – с 19,5% в молодом возрасте до 90% в старческом, при этом среди женщин таких больных было больше, чем среди мужчин – 64,3% и 50% соответственно. У женщин наблюдали более ранний

дебют СК, чем у мужчин – в 47,0 (5,2) лет и в 51,3 (6,7) года. Метаболические нарушения (МН) были выявлены у 53,1% женщин и лишь у 40,9%

В разделе 5 «Клинико-эпидемиологические особенности себорейного кератоза при различной соматической патологии» автором в зависимости от вида соматической патологии определены клинические типы, размеры, распространенность и преимущественная локализация очагов СК, а также по оригинальной методике определены значения дерматоскопического индекса и индекса тяжести СК. Проведена комплексная оценка параметров МН и гипоксии у больных СК, что в дальнейшем послужило основанием для применения озонотерапии и препаратов метаболического действия в персонафицированном лечении больных СК.

В разделе 6 «Сравнительный анализ клинико-эпидемиологических особенностей себорейного кератоза при различной соматической патологии и без нее» автором изучены клинико-дерматоскопические особенности СК у больных с соматической патологией и без нее; установлено, что у подавляющего большинства больных СК с онкологической патологией кишечника и ХОБЛ было поражено 5 и более анатомических зон, было большее количество очагов СК, преимущественно средних и крупных размеров, с преобладанием очагов гиперкератотического типа. Установлено, что больные ХОБЛ и онкологической патологией кишечника, в отличие от больных с дерматологической патологией и лиц без соматической, патологии имели более высокие значения дерматоскопического индекса и индекса тяжести СК.

В разделе 7 «Клинико-генетические сопоставления у больных себорейным кератозом» автором установлено, что генетический риск развития СК был ассоциирован с генотипом Arg/Arg и Arg -аллельным полиморфизмом rs1800471 гена TGF β 1, при этом увеличение генотипа Arg/Arg в 1,4 раза

повышало риск развития СК в 3,5 раза. Генотип Arg/Arg гена TGFB1 был выявлен у 88,9% больных с множественными очагами СК и у 73,5% больных с единичными. Генетический риск развития СК также был ассоциирован с Т-аллельным полиморфизмом rs2227984 гена EGFR и сопровождался увеличением частоты генотипа Т/Т и частоты Т-аллели. Наличие генотипа Т/Т увеличивало риск развития СК в 4,5 раза. Генотип Т/Т гена EGFR выявлен у 47,6% больных с множественными СК и у 29,4% больных с единичными очагами.

В разделе 8 «Клинико-иммунологические сопоставления у больных себорейным кератозом» автором выявлены иммунологические нарушения у больных СК, характеризующиеся снижением экспрессии активационных молекул на иммунокомпетентных клетках, в сравнении с контрольной группой: CD3⁺ клеток – в 2,7 раза; CD4⁺ клеток – в 2,5 раза; CD8⁺клеток – в 1,4 раза; иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 – в 1,9 раза; CD22⁺ клеток – в 1,6 раза; более выраженные у больных с множественными СК, чем с единичными: CD3⁺клеток – в 1,1 раза; CD4⁺клеток – в 1,2 раза; CD8⁺клеток – в 1,17 раза; иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 – в 0,97 раза; CD22⁺клеток – в 1,2 раза, что послужило обоснованием применения в комплексном лечении больных СК аллоферона.

В разделе 9, отражены результаты применения в комплексном лечении методов деструкции, индукторов интерферона (аллоферон), озонотерапии, препаратов метаболического действия (метформин), топического использования крема 20% азелаиновой кислоты и средств фотозащиты. В результате проведенного исследования установлено, что разработанный метод лечения сопровождался стойкой клинической ремиссией свыше 2-х лет у 92,5% больных, по сравнению с 60,0% больных, получавших традиционное лечение.

В результате проведенного исследования выявлены предикторы развития соматической патологии у больных СК – пол, возраст дебюта СК, МН, вид полиморфизма rs1800471 гена TGFβ1 и rs2227984 гена EGFR и построена математическая модель определения риска развития соматической патологии у больных СК с высокими показателями чувствительности – 74,2%; и специфичности – 83,1%; Установлены предикторы риска развития МН у больных СК – количество и вид СК, количество пораженных анатомических зон. С помощью этих данных построена математическая модель определения риска развития МН, характеризующаяся высокой чувствительностью – 73,5% и специфичностью – 88,9%.

Представленный анализ и обсуждение полученных результатов исследования, убедительно подтвердили научную новизну, практическую и теоретическую значимость работы.

При оценке собственных исследований автора следует отметить, что диссертантом проделан большой объем клинико-лабораторных и инструментальных исследований, проведен глубокий анализ результатов статистической обработки. Полученные в работе новые научные факты и сделанные на их основе обобщения имеют, углубляют знания особенностей патоморфоза СК и обосновывают необходимость их лечебной коррекции.

Выводы обоснованы, соответствуют целям и поставленным задачам исследования, последовательно вытекают из содержания диссертации, обоснованы анализом и обобщением полученных собственных данных и являются логическим завершением работы.

В практических рекомендациях обобщены предложенные автором инновации, позволившие повысить эффективность лечения больных СК с использованием в комплексном лечении методов деструкции, индукторов интерферона (аллоферон), озонотерапии, препаратов метаболического действия (метформин), топического использования крема 20% азелаиновой кислоты и средств фотозащиты.

Автореферат отражает основные положения диссертации.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Поставленная автором цель исследования четко сформулирована и является весьма актуальной. Поставленные задачи последовательно решены автором с использованием значительного объёма клинического материала. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с применением современных клинических, инструментальных и лабораторных методов. Результаты исследования, полученные после глубокого анализа данных, достоверны и легли в основу выносимых на защиту научных положений и выводов. О высокой достоверности выводов и практических рекомендаций свидетельствует проведение научного анализа с использованием современных методов исследования и статистической обработки. Автором на защиту выдвинут ряд важных новых в теоретическом и практическом плане положений. В диссертационной работе А.Н. Провизиона впервые выявлена ассоциация генетического риска развития СК с генотипом Arg/Arg и Arg – аллельным полиморфизмом rs1800471 гена TGF β 1. Впервые установлена взаимосвязь развития СК с генотипом Т/Т и частой Т-аллели полиморфизма rs2227984 гена EGFR. Определены особенности экспрессии активационных молекул на иммунокомпетентных клетках (CD3+; CD4+; CD8+; CD22+) у больных СК. Впервые выявлены особенности экспрессии активационных молекул на иммунокомпетентных клетках в зависимости от количества очагов СК. Вскрыты особенности МН и гипоксии у больных СК. Установлена роль поведенческих реакций (возраст первого солнечного ожога, возраст первого активного загара) в развитии СК. Определены клинико-эпидемиологические и гендерные особенности СК в зависимости от соматической патологии: онкопатологии кишечника, ХОБЛ, дерматологической патологии, а также у лиц с МН. Разработан оригинальный персонифицированный подход к ведению больных СК в зависимости от соматической патологии и оптимизировано комплексное лечение больных. Впервые применен метод

бинарной логистической регрессии и построены математические модели индивидуального риска развития соматической патологии и МН у больных СК.

Практическая значимость исследования, помимо разработанного автором комплексного метода лечения больных СК, заключается в выявлении клинико-эпидемиологических, дерматоскопических, иммунологических и генетических особенностей СК у лиц с различной соматической патологией.

Материалы диссертационной работы внедрены в клиническую практику учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики и Российской Федерации, а также в педагогический процесс учреждений высшего образования.

Полнота опубликования исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации

Результаты исследования достаточно освещены в специализированных рецензируемых изданиях, по результатам диссертационного исследования опубликовано 21 печатная работа, 17 из которых в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики для публикаций основных научных результатов диссертации на соискание ученых степеней.

Автореферат соответствует рукописи диссертации и отражает основные положения рецензируемой работы.

Замечания:

В диссертации имеются отдельные неудачные стилистические выражения и опечатки.

Некоторые таблицы для облегчения восприятия целесообразнее проиллюстрировать диаграммами и графиками.

В разделе 2 «Материалы и методы исследований» логичнее было бы изложить описание методов исследования в соответствии с последовательностью задач.

Указанные замечания не носят принципиального характера.

Вопросы:

1 На Ваш взгляд, есть ли генетическая предрасположенность к единичным или множественным СК или есть предрасположенность к СК, а остальное зависит от соматической патологии?

2 Были ли различия в показателях сатурации периферической крови у больных СК с МН и без них?

3 Какое, на Ваш взгляд, практическое значение имеют выявленные данные при прогнозировании?

Заключение

Таким образом, диссертация Провизиона Антона Николаевича на тему «Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению больных с эпителиальными пролиферациями кожи, обусловленными вирусом папилломы человека», посвящена актуальной проблеме современной дерматовенерологии и представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, в которой достигнуто решение научной проблемы себорейного кератоза. По актуальности, научной новизне, объёму исследования, значению для практической и теоретической дерматовенерологии представленная диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и

венерические болезни соответствует требованиям, установленным пунктом 2.1 для соискателей ученой степени доктора наук Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. № 2-13, а также полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 849 (редакция от 26 сентября 2022 года № 1690).

Официальный оппонент доктор медицинских наук
(14.01.10 – кожные и венерические болезни),
доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии
Академии постдипломного образования
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России  Безуглый Артур Петрович

Согласие Безуглого Артура Петровича на автоматизированную обработку персональных данных получено.

Подпись доктора медицинских наук, доцента кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России Безуглого А.П. «заверяю» Ученый секретарь Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, к.м.н.
«09» января 2023 г.  Курзанцева Ольга Олеговна
125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 91
Тел.: +7 (495) 601-91-79, Факс: +7 (495) 491-35-27, e-mail: info@medprofedu.ru

