

Отзыв

официального оппонента 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

Себорейный кератоз (СК) (син.: себорейная бородавка, старческая бородавка, базальноклеточная папиллома) - одна из самых распространенных и часто встречаемых доброкачественных пролифераций кожи, в значительной мере вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ), проявления которой достаточно гетерогенны, способной имитировать меланому, меланоцитарные невусы, лентиго, базалиомы и другие новообразований кожи, что иногда затрудняет их своевременную диагностику. Установлена четкая корреляция дебюта СК с возрастом, чаще болеют лица старше 45 лет, а в старческом возрасте распространенность достигает 100% в популяции. В то же время, в Австралии 20-25% имеют проявления себорейного кератоза уже в 15-25 лет. К факторам, способствующим развитию себорейного кератоза, относят генетическую предрасположенность, длительную инсоляцию, вирус папилломы человека, иммунологические нарушения, инсоляцию, инсулинорезистентность.

Несмотря на широчайшую распространённость заболевания его этиопатогенез остаётся неясным. Фактически, себорейный кератоз представляет стигму старения организма. Так, апоптоз эпидермоцитов сменяется необратимым процессом “старения”, приводящим к снижению функциональной активности клеток и задержке созревания клеток эпидермиса, которые живут на 3 недели дольше обычного и как результат – это приводит к развитию доброкачественного опухолевидного процесса.

Противоречива роль вируса папилломы человека в патогенезе себорейного кератоза. По одним данным, ДНК ВПЧ выявляются преимущественно при генитальной локализации (70%), и только в 10% при экстрагенитальной. Другие авторы сообщают о 77,7% случаях обнаружения ВПЧ при экстрагенитальной локализации.

Также противоречивы данные о возможности малигнизации кератоза. По данным одних авторов, трансформация в карциному происходит в 1,4 – 4,4% случаев, по другим данным у себорейного кератоза нет злокачественного потенциала, либо он незначителен (0,6%).

С развитием косметологии СК часто воспринимается как эстетическая проблема, обсуждается применение различных методов его эксцизии. Лишь небольшое количество работ посвящены взаимосвязи СК с соматической, в том числе онкопатологией.

В связи с этим, разработка комплексного персонифицированного подхода к обследованию, лечению и ведению больных СК, может способствовать повышению эффективности лечения, также раннему выявлению соматической патологии и тем самым сохранению трудоспособности, а иногда и жизни пациента.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Работа выполнена на клинической базе кафедры дерматовенерологии и косметологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО – Республиканского клинического дерматовенерологического диспансера МЗ ДНР, имеющей достаточное количество больных для выполнения работы по обследованию и лечению СК.

Диссертация изложена на 301 странице и состоит из введения, обзора литературы, 8 разделов собственных исследований, анализа и обобщения результатов исследований, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Для достижения цели и решения задач автор проанализировал результаты обследования и лечения 834 пациентов, в т.ч.

388 больных СК, что достаточно для достоверных выводов. Результаты исследований обработаны с помощью общепринятых методов статистики, которые избирались соответственно поставленной статистической задаче. В работе применялись только современные методы исследования, что дает возможность положительно оценить научный уровень работы. Формулировка выводов является результатом логического анализа как клинического материала, так и клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

Во **«Введении»** обоснована актуальность выбранной темы, отражена степень ее разработанности, связь с научной работой кафедры дерматовенерологии и косметологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, сформулированы задачи исследования, позволяющие оптимальным образом обеспечить достижение цели исследования.

Раздел 1 **«Обзор литературы»**, состоящий из 3-х подразделов и изложенных на 30 страницах машинописного текста, отражает современные представления об особенностях патогенеза и лечения СК, роли соматической патологии и метаболических нарушений в развитии и течение дерматоза. Анализ выбранных отечественных и зарубежных источников, в основном за последние 5 лет, позволил вскрыть аспекты патогенеза СК и обосновать целесообразность проведенного исследования.

Раздел 2 **«Материалы и методы исследования»**, занимающей 19 страниц, представлена клиническая характеристика больных, дизайн проведенного исследования, применяемые общеклинические, дерматоскопические, молекулярно-генетические и иммунологические методы исследования. Достаточно полно отображены методы статистической обработки полученных результатов. Методика и методология предпринятого исследования, статистическая обработка полученных результатов достаточны для получения достоверных выводов в соответствие с целью и задачами исследования.

Раздел 3, занимающий 10 страниц, посвящен изучению поведенческих

реакций и частоты встречаемости ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи, в т.ч. СК, в различных возрастных группах: выявлены признаки фотоповреждения кожи, более выраженные у больных СК: солнечное лентиго – у 64,4%, дисхромии – у 16,2%, телеангиэктазии – у 36,9%, гиперплазии сальных желез – у 14,2%, ксероз кожи – у 44,1%. Показана роль поведенческих реакций в развитии СК: первый солнечный ожог кожи в возрасте до 5 лет был у 29,4% больных СК и лишь у 4,9% лица без СК; активно загорать в возрасте до 5 лет начали 46,1% больных СК и лишь 24,2% лиц без СК.

В Разделе 4 **«Клинико-эпидемиологические особенности себорейного кератоза»** изложен на 16 страницах, иллюстрирован 6 таблицами и 6 рисунками. Особый интерес представляют, выявленные гендерные различия в клинике и течении СК: у женщин был более ранний дебют СК в 47,0 (5,2) лет, у мужчин в 51,3 (6,7) года; у женщин чаще, чем у мужчин были множественные очаги СК у 64,3% и у 50% больных; метаболические нарушения (МН) были выявлены у 53,1% женщин и лишь у 40,9% мужчин.

Раздел 5 **«Клинико-эпидемиологические особенности себорейного кератоза при различной соматической патологии»** занимает 79 страниц, иллюстрирован 87 таблицами и 11 рисунками и показывает клинико-дерматоскопические особенности СК при различной соматической патологии. Автором установлена распространенность СК по количеству пораженных им анатомических зон, определены: преимущественная локализация, типы, размеры очагов СК, вычислены значения дерматоскопического индекса и индекса тяжести СК в зависимости от вида соматической патологии. На основании проведенного комплексного клинико-лабораторного исследования и определения показателей сатурации периферической крови показаны особенности МН и гипоксии у больных СК, обосновывающие применение препаратов метаболического действия (метформин) и озонотерапии.

Раздел 6 **«Сравнительный анализ клинико-эпидемиологических особенностей себорейного кератоза при различной соматической патологии и**

без нее» занимает 14 страниц, иллюстрирован 11 таблицами и 2 рисунками. Автором продемонстрированы результаты сравнительного анализа клинико-дерматоскопических особенностей СК в зависимости от вида соматической патологии. Практический интерес представляют следующие данные: у 87,5% больных онкопатологией кишечника и у 71,1% больных ХОБЛ СК поражал 5 и более анатомических зон, с преимущественной локализацией на коже в области головы / шеи и груди у больных ХОБЛ, на коже живота, спины и боковых поверхностей туловища у больных онкопатологией кишечника, в то время как у больных с дерматологической патологией и у больных СК без соматической патологии преимущественная локализация отсутствовала; у большинства больных ХОБЛ (86,8%) и онкопатологией кишечника (100%) СК были средних и крупных размеров с преобладанием очагов гиперкератотического типа (51,6% и 54%); значения дерматоскопического индекса и индекса тяжести СК были более высокими среди больных ХОБЛ и онкопатологией кишечника; у 62,2% больных с онкопатологией в отличие от других сравниваемых групп было толчкообразное появление новых очагов СК, которое на 2,1 (0,6) года предшествовало выявлению онкологического процесса.

Раздел 7 «Клинико-генетические сопоставления у больных себорейным кератозом» занимает 9 страниц, иллюстрирован 6 таблицами. В данном разделе автором показана ассоциация генетического риска развития СК с генотипом Arg/Arg и Arg - аллельным полиморфизмом rs1800471 гена TGFβ1, при этом увеличение генотипа Arg/Arg в 1,4 раза повышало риск развития СК в 3,5 раза. Также автором установлено, что генетический риск развития СК ассоциировался 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.

Раздел 8 «Клинико-иммунологические сопоставления у больных себорейным кератозом» занимает 6 страниц и иллюстрирован 2 таблицами. Автором выявлены иммунологические нарушения у больных СК, которые

характеризовались депрессией 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; ИРИ CD4/CD8 – в 1,9 раза; CD22+ клеток – в 1,6 раза; были более выраженными 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; ИРИ CD4/CD8 в – 0,97 раза ; CD22+клеток в 1,2 раза.

В разделе 9 “Лечебно-диагностическая тактика ведения больных себорейным кератозом”, посвященном ведению больных СК представлена разработанная методика лечения, ближайшие и отдаленные результаты, а также методики прогнозирования рисков развития соматической патологии и МН.

На основании анализа 2 репрезентативных терапевтических групп показано преимущество разработанного метода лечения с комплексным применением методов деструкции, индукторов интерферона (аллоферон), озонотерапии, препаратов метаболического действия (метформин), крема 20% азелаиновой кислоты и средств фотозащиты.

Предпринятое автором перспективное исследование, по выявлению потенциальных предикторов развития соматической патологии и МН у больных СК, позволяет надеяться на успешное решение проблемы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что мониторинг клинико-эпидемиологических и генетических факторов весьма перспективен. Так, математическая модель определения риска развития соматической патологии у больных СК, включающая в качестве предикторов заболевания пол, возраст дебюта СК, МН и вид полиморфизма rs1800471 гена TGFβ1 и rs2227984 гена EGFR обладает достаточно высокими показателями: показатель AUC – 92,6%; чувствительность – 74,2%; специфичность – 83,1%; эффективность – 78,6%; прогностическая ценность положительного результата – 67,6%; прогностическая ценность отрицательного результата – 87,1%. Математическая модель определения риска развития МН у больных СК,

включающая в качестве предикторов заболевания количество и вид СК, количество пораженных анатомических зон характеризуется простотой в использовании, высокими показателями: показатель AUC – 88,7%; чувствительность – 73,5%; специфичность – 88,9%; эффективность – 81,2%; прогностическая ценность положительного результата – 99,5%; прогностическая ценность отрицательного результата – 10,8%.

Эффективность лечения в группах сравнения, определяемая через 2 года позволила убедительно продемонстрировать преимущество разработанного комплексного метода лечения, так стойкая клиническая ремиссия свыше 2-х лет была у 74 (92,5%) больных, пролеченных по разработанной методике и лишь у 48 (60,0%) больных, пролеченных традиционно.

Представлен анализ и обсуждение полученных результатов исследования, убедительно подтверждающих научную новизну, практическую и теоретическую значимость работы.

Оценивая собственные исследования автора в целом, следует отметить, что диссертантом проделан большой объем клинико-лабораторных и инструментальных исследований, проведен глубокий анализ результатов после их статистической обработки. Полученные в работе научные факты и сделанные на их основе обобщения имеют, безусловно, элементы новизны, углубляют знания особенностей лечебного патоморфоза, обосновывают необходимость их лечебной коррекции.

Выводы обоснованы, соответствуют поставленным задачам и сути проведенных исследований.

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. Диссертация написана хорошим

литературным языком, иллюстрирована 134 таблицами и 30 рисунками, которые облегчают понимание представленного материала.

Также необходимо отметить, что автореферат полностью отображает основные положения диссертационного исследования.

Основные положения выполненной работы представлены в 21 отечественных публикациях, среди которых 17 статей – в изданиях, рекомендованных ВАК ДНР, что позволяет сделать вывод о достаточно полной публикации фрагментов диссертационной работы в открытой печати.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Научная новизна исследования состоит в том, что автором получены новые научные факты, анализ которых привел к новому решению проблемы лечения больных СК.

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 T/T и частой Т-аллели полиморфизма rs2227984 гена EGFR.

Определены особенности экспрессии активационных молекул на иммунокомпетентных клетках (CD3+; CD4+; CD8+; CD22+) у больных СК.

Впервые вскрыты 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, ДП, 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 разработаны математические модели индивидуального риска развития соматической патологии и МН у больных СК с применением метода бинарной логистической регрессии.

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

На момент защиты диссертации, разработанный автором метод лечения, с использованием в комплексном лечении методов деструкции, индукторов интерферона (аллоферон), озонотерапии, препаратов метаболического действия (метформин), топического использования крема 20% азелаиновой кислоты и средств фотозащиты, внедрен в работу лечебных учреждений - Республиканского клинического дерматовенерологического диспансера МЗ ДНР, Республиканского клинического дерматовенерологического центра МЗ ДНР, городского дерматовенерологического диспансера г. Горловка, городского дерматовенерологического диспансера г. Енакиево, городского дерматовенерологического диспансера г. Макеевка, городского онкологического диспансера г. Донецка МЗ ДНР, Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кожно-венерологический диспансер №9», ГУ «Луганский Республиканский дерматовенерологический диспансер» МЗ ЛНР, на кафедрах дерматовенерологии и косметологии ФИПО и дерматовенерологии ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, дерматовенерологии и косметологии Академии последипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

Замечания

К работе имеются замечания.

Некоторые таблицы для облегчения восприятия целесообразнее проиллюстрировать диаграммами и графиками. В целом, работа перенасыщена цифровым материалом, что иногда затрудняет восприятие. Из тех же соображений, Выводы № 4, 5 и 6, возможно, целесообразнее было бы объединить.

Пункт №3 в “Положениях, выносимых на защиту” неинформативен.

В работе есть единичные стилистические погрешности и некорректные выражения.

Указанные замечания не имеют принципиального характера и не влияют на научную значимость представленной работы.

Вопросы:

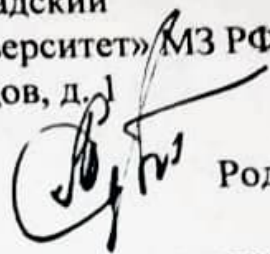
1. Какие деструктивные методы в составе комплексной терапии себорейного кератоза Вы применяли в своей работе?
2. Из обследованных Вами 388 пациентов с себорейным кератозом были ли больные с синдромом Лезера-Трела?
3. Как Вы объясните топографическую зависимость в локализации себорейного кератоза при онкопатологии кишечника и ХОБЛ?
4. Как Вы можете объяснить преобладание гиперкератотического типа себорейного кератоза у больных ХОБЛ и онкопатологией кишечника?

Заключение

Таким образом считаю, что работа Провизиона Антона Николаевича «Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению больных с эпителиальными пролиферациями кожи, обусловленными вирусом папилломы человека» является завершенной научно-исследовательской работой. Диссертационная работа по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует требованиям, установленным п. 2.1. для соискания ученой степени доктора медицинских наук «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. №2-13, 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 01 октября 2018 года № 1168), а ее

автор заслуживает присуждения ученой 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), профессор,
профессор кафедры дерматовенерологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования (ФГБОУ ВО) «Волгоградский
государственный медицинский университет» МЗ РФ
г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1
+7 (928) 760-14-38,
e-mail: dermavolgmu@yandex.ru



Родин Алексей Юрьевич

Согласие Родина Алексея Юрьевича на автоматизированную обработку персональных данных получено.

Подпись Родина Алексея Юрьевича заверяю:
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России



О.С.Емельянова