

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 избранной темы определяется существующей проблемой распространенности себорейного кератоза (СК), ростом его встречаемости в молодом и среднем возрасте при наличии сопутствующей соматической патологии, одной из которой может быть онкопатология. Несмотря на спектр и объем проведенных к настоящему времени исследований, вопросы патогенеза СК, особенно развивающегося на фоне соматической патологии, остаются дискуссионными. Значительный арсенал используемых методов деструкции очагов СК не всегда приводит к желаемому результату, особенно при наличии соматической патологии, что проявляется рецидивами очагов СК через непродолжительный период ремиссии.

Несмотря на проведенные ранее комплексные исследования до настоящего времени нет единого мнения о причинах, «запускающих» чрезмерную пролиферацию и нарушения дифференцировки кератиноцитов. Обсуждается роль возраст-ассоциированных иммунологических нарушений, метаболических нарушений и гипоксии, избыточной предшествующей инсоляции, генетической детерминированности. В ряде работ показано, что злокачественные клетки некоторых опухолей синтезируют биологически активные вещества (трансформирующий фактор роста - α , эпидермальный фактор роста и др.), влияющие на пролиферацию и дифференцировку

кератиноцитов. Данные о возможной малигнизации СК крайне противоречивы. В то же время до настоящего времени не изучены клинико-эпидемиологические и дерматоскопические особенности СК при различной соматической патологии. Не установлены особенности иммунологических нарушений, которые, в свою очередь, могут способствовать активации в коже вируса папилломы человека, оказывающего влияние на процессы пролиферации кератиноцитов, лежащих в основе патогенеза себорейного кератоза.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Работа выполнена на базе Республиканского клинического дерматовенерологического диспансера, являющегося клинической базой кафедры дерматовенерологии и косметологии факультета интернатуры и последиplomного образования Государственной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», располагающим достаточным коечным фондом и поликлиническим приемом, необходимым для лечения СК.

Диссертационная работа написана в традиционном стиле, изложена на 301 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 8 разделов собственных исследований, анализа и обобщения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 134 таблицами, занимающих 38 страниц и 30 рисунками на 5 страницах. Список использованной литературы содержит 375 публикаций, из них 240 изложены кириллицей, 135 – латиницей, занимает 41 страницу.

Автор подчеркивает актуальность проблемы, аргументированно обосновывает цель и задачи исследования, заключающиеся в анализе клинико-anamnestических, биохимических, биофизических,

иммунологических и генетических особенностей СК; определяет научную новизну и практическую значимость работы, приводит сведения об апробации диссертационной работы, внедрении результатов исследования в практику, публикациях.

Для достижения цели и решения задач автор проанализировал результаты обследования 834 респондентов, в т.ч. 388 больных СК, что достаточно для достоверных выводов. Приводятся критерии включения и исключения пациентов в исследование, методики оценки клинических и дерматоскопических проявлений СК, представлен дизайн диссертационного исследования. Результаты исследований обработаны с помощью общепринятых методов, которые использовались в соответствии с поставленной статистической задачей. В исследовании 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.

В «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 достижения цели исследования.

Раздел «Обзор литературы» состоит из 3х подразделов, изложенных на 30 страницах машинописного текста, которые отражают современный взгляд на особенности этиопатогенеза, клиники и течения ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи, в т.ч. СК. Показаны современные аспекты деструктивной терапии СК. Проведенный анализ зарубежных и отечественных научных работ показывает способность соискателя к критическому обобщению полученных данных, написан хорошим

литературным языком, вскрывая актуальность, необходимость и практическую значимость выполненной работы.

В разделе «Материалы и методы исследования», занимающим 19 страниц, представлена клиническая характеристика больных, дизайн проведенного исследования, применяемые общеклинические, инструментальные, иммунологические и генетические 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 соответствии с целью и задачами исследования.

Раздел 3 «Поведенческие реакции и частота встречаемости ВПЧ-индуцированных пролифераций кожи в различных возрастных группах» занимает 10 страниц машинописного текста, посвящен изучению выявляемости СК и других ВПЧ-индуцированных пролифераций в различных возрастных группах. Автором описаны особенности поведенческих реакций у больных СК. Показано, что у больных СК были более выраженные признаки фотоповреждения и фотостарения кожи, больные СК раньше начинали активно загорать, и в возрасте до 5 лет уже 46,1% больных СК хотя бы раз имели стойкий загар, при этом солнечные ожоги в детском возрасте были у 90,8%. При анализе маркеров фотостарения в различных возрастных группах установлено, что даже в молодом возрасте больные СК имели более выраженные проявления фотостарения, чем пациенты без СК. Средства фотозащиты использовала 26,8% больных, в то время как среди пациентов без СК 49,1% респондентов.

Раздел 4 «Клинико-эпидемиологические особенности себорейного кератоза» изложен на 16 страницах. Автором установлено, что в структуре СК, по данным осмотра 388 больных преобладали очаги папулезного типа 47,5%, гиперкератотического типа было 45,2%, пятнистого типа - 7,3%

очагов. Очаги СК чаще локализовались на закрытых участках тела: на коже живота у 94,1%, груди – у 93,3%, спины – у 88,9% больных.

Выявлены гендерные различия в клинике СК. Показано, что у женщин был более ранний дебют СК, чем у мужчин – в 47,0 (5,2) лет и в 51,3 (6,7) года. Среди женщин чаще, чем среди мужчин были лица с множественные очаги СК – 64,3% и 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. Соискатель охарактеризовал клинические и дерматоскопические особенности СК в зависимости от вида соматической патологии. Определены типы и размеры очагов СК, преимущественная их локализация, особенности метаболических нарушений, показатели сатурации периферической крови и гипоксии, вычислены дерматоскопический индекс и индекс тяжести СК. Целесообразно было бы описать клинические случаи, отражающие особенности течения СК при различной соматической патологии.

Раздел 6 «Сравнительный анализ клинико-эпидемиологических особенностей себорейного кератоза при различной соматической патологии и без нее» занимает 14 страниц. Автором проведен сравнительный анализ клинико-дерматоскопических особенностей СК в зависимости от вида соматической патологии. Установлено, что у больных с онкопатологией кишечника и ХОБЛ СК имели существенные отличия от больных других сравниваемых групп. Так, 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. Практический интерес представляет тот факт, что у 62,2% больных с онкопатологией кишечника, в отличие от других сравниваемых групп, было толькообразное появление новых очагов СК, которое на 2,1 (0,6) года предшествовало выявлению опухоли кишечника.

Раздел 7 «Клинико-генетические сопоставления у больных себорейным кератозом» занимает 9 страниц. Сопоставителем автором установлена ассоциация генетического риска развития СК с генотипом Arg/Arg и Arg - аллельным полиморфизмом rs1800471 гена TGFβ1, и с T-аллельным полиморфизмом rs2227984 гена EGFR, что сопровождалось увеличением частоты генотипа T/T и частоты T-аллели.

Раздел 8 «Клинико-иммунологические сопоставления у больных себорейным кератозом» занимает 6 страниц. Сопоставителем при исследовании иммунологического статуса больных СК установлено, что в сравнении с лицами контрольной группы отмечалось снижение иммунокомпетентных клеток: CD3+ клеток – в 2,7 раза; CD4+ клеток – в 2,5 раза; CD8+клеток – в 1,4 раза; иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 – в 1,9 раза; CD22+ клеток – в 1,6 раза; которые 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.

Раздел 9 «Лечебно-диагностическая тактика ведения больных себорейным кератозом» занимает 37 страниц. Представлены методика лечения, ближайшие и отдаленные результаты лечения в 2-х группах сравнения, где основная группа – 80 больных, получавших лечение по разработанной методике; группа сравнения – 80 больных, пролеченных традиционно. В главе представлено обоснование целесообразности

разработанного подхода ведения больных с комплексным применением деструкции, индукторов интерферона (аллоферон), озонотерапии, препаратов метаболического действия (метформин), крема 20% азелаиновой кислоты и средств фотозащиты сравнение ближайших и отдаленных результатов проведенного лечения.

Разработанный оригинальный комплексный метод лечения больных СК с применением, наряду с деструктивными методами, внутривенного введения озонированного физиологического раствора, индукторов интерферона (аллоферон), препаратов метаболического действия (метформин), крема 20% азелаиновой кислоты и средств фотозащиты. Показана более высокая эффективность – стойкая клиническая ремиссия более 2 лет была у 74 (92,5%) больного, получавшего лечение по разработанной методике и лишь – у 48 (60,0%) больных, пролеченных традиционно. Лечение по разработанному методу сопровождалось нормализацией или тенденцией к нормализации иммунологических показателей, по сравнению с традиционной терапией.

Полученные данные убедительно демонстрируют преимущество разработанного комплексного метода лечения, а адекватная статистическая обработка материала подтвердила достоверность полученных данных.

Особый интерес представляют подразделы 9.4 и 9.5, в которых описаны разработанные математические модели логистической регрессии для индивидуального прогноза риска развития соматической патологии и метаболических нарушений у больных СК. Математическая модель определения риска развития соматической патологии у больных СК включала в качестве предикторов заболевания 5 признаков пол, возраст дебюта СК, МН, вид полиморфизма rs1800471 гена $TGF\beta 1$ и rs2227984 гена EGFR обладала высокой чувствительностью – 74,2%; специфичностью – 83,1%; эффективностью – 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, также 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%.

Полученные в работе научные факты и сделанные на их основе обобщения имеют, безусловно, элементы новизны, углубляют знания клинико-эпидемиологических особенностей СК, 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. Диссертация написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 134 таблицами и 30 рисунками, которые облегчают понимание представленного материала.

Автореферат полностью отображает основные положения диссертационного исследования.

Основные положения выполненной работы представлены в 21 публикации, 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 ведения больных СК с учетом наличия или отсутствия соматической патологии. Показаны особенности клиники и течения СК у больных с

дерматологической патологией, ХОБЛ, онкопатологии и у лиц без соматической патологии, на фоне метаболических нарушений и без них. Впервые разработаны клинические индексы (дерматоскопический и индекс тяжести СК), позволяющие своевременно сориентировать врача на поиск возможной сочетанной соматической патологии. Выявлены генетические риски развития СК, ассоциированные с генотипом Arg/Arg и Arg -аллельным полиморфизмом rs1800471 гена TGFβ1 и T-аллельным полиморфизмом rs2227984 гена EGFR. Исследуя экспрессию активационных молекул иммунокомпетентных клетках CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 автор показал особенности иммунологического статуса у больных СК и обосновал применение в комплексном лечении больных СК индукторов интерферона. Определены показатели сатурации и гипоксии периферической крови и особенности метаболических нарушений у больных СК, обосновывающие применение препаратов метаболического действия (метформин) и озонотерапии. Установлена роль поведенческих реакций (возраст 1-го активного солнечного загара, возраст 1-го солнечного ожога, использование фотозащитных средств) в риске развития СК. При наличии солнечных ожогов в дошкольном детском возрасте риск развития СК увеличивался в 6 раз ($\phi = 10,2$, $p < 0,01$), что необходимо учитывать при информационно-образовательных мероприятиях по предупреждению фотоповреждений кожи с раннего возраста. Разработан прогноз индивидуального риска развития соматической патологии и метаболических нарушений больных псориазом с применением модели логистической регрессии. Внедрение разработанного метода лечения показало хорошую переносимость, большую эффективность, стойкую клиническую ремиссию на протяжении более 2х лет наблюдения у 92,5% больных.

Практическая значимость исследования, помимо разработанного автором комплексного персонализированного метода ведения больных СК, заключается в выявлении клинико-эпидемиологических особенностей СК в

зависимости от вида соматической патологии, а также в разработке моделей индивидуального прогнозирования риска развития соматической патологии и метаболических нарушений с высокими показателями диагностической ценности.

На момент защиты диссертации, разработанный автором метод лечения, с использованием, наряду с методами 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, городских дерматовенерологических диспансеров г. Горловка, г. Енакиево, г. Макеевки, 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.

Раздел 5 несколько перегружен таблицами.

Целесообразнее было бы описание литературных данных по ассоциациям генетических полиморфизмов привести в разделе обзора литературы.

В разделе 9 логичнее было бы первой описать математическую модель логистической регрессии для определения риска развития метаболических нарушений, а затем соматической патологии.

Список использованной литературы содержит источники 20-летней давности.

В работе есть неудачные стилистические обороты и опечатки

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

Вопросы:

1. Есть ли различия в количестве СК у лиц с солнечным ожогом в анамнезе или более ранним возрастом солнечным загаром?

2. Какие на Ваш взгляд особенности СК характерны для метаболических нарушений и выявлены ли у этих больных гендерные отличия?

3. На чем, на Ваш взгляд нужно сделать акцент в профилактических мероприятиях?

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 завершённой 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), 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), а ее автор заслуживает


присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности
14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Официальный оппонент –
доктор медицинских наук (14.00.25 – фармакология,
клиническая фармакология; 14.00.11 – кожные и
венерические болезни), доцент,
профессор кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования (ФГБОУ ВО) «Ростовский
государственный медицинский университет» МЗ РФ

г. Ростов-на-Дону, ул. Баумана, 70

+7 (928) 760-14-38,

e-mail: ruvoloshin@yandex.ru

 Волошин Руслан Николаевич


Согласие Волошина Руслана Николаевича на автоматизированную обработку
персональных данных получено.

Подпись Волошина Руслана Николаевича заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
д.мед.н., доцент

М.П.



 Н.Г. Сапронова

« 25 » декабря 2022г.