

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Мордовцевой Вероники Владимировны на диссертационную работу
Прохорова Дмитрия Валерьевича
«Патогенетическое обоснование и разработка ранних
дифференциальных критериев диагностики, лечения и профилактики у
пациентов с меланоцитарными невусами и меланомой кожи»,
представленную на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальностям 14.01.10 — кожные и
венерические болезни, 14.01.12 — онкология.**

Актуальность избранной темы.

Проблема злокачественной патологии кожи становится все более актуальной междисциплинарной проблемой клинической и профилактической медицины в связи с реально существующим и прогнозируемым ростом первично регистрируемой заболеваемости. Анализ официальных статистических показателей, характеризующих состояние организации раннего выявления злокачественных новообразований кожи, свидетельствует о том, что наиболее серьезной проблемой онкологической помощи населению является дальнейшее развитие системы ранней диагностики.

Данные литературы убедительно свидетельствуют об устойчивом росте заболеваемости меланомой кожи в России: среднегодовой темп прироста заболеваемости составляет 3,9% и считается одним из самых высоких среди всех злокачественных опухолей, кроме рака легкого. Между тем, хирургическое иссечение меланомы в горизонтальной фазе роста дает наилучшие результаты с 10-летней выживаемостью 95-98%. Только благодаря улучшению ранней клинической диагностики 5-летняя выживаемость в большинстве специализированных медицинских центров мира за последние несколько десятилетий возросла с 12,5% до 70–80%.

Несмотря на доступность кожи к обследованию и возможность для визуального распознавания меланомы, показатели своевременной

диагностики в России в настоящее время трудно признать удовлетворительными. У 30-35 % больных меланомы выявляется в III-IV стадии, что резко ухудшает прогноз заболевания и не позволяет надеяться на успешное излечение. Таким образом, увеличение заболеваемости и смертности, невысокие результаты диагностики меланомы на ранней стадии развития требуют пересмотра ряда общепринятых онкологических принципов традиционной клинической диагностики.

Представленный в настоящей диссертационной работе подход к повышению эффективности дерматологической помощи больным с меланомой кожи путем разработки критериев ранней диагностики, и оптимизации лечебно-профилактических мероприятий, внедрения методов скрининга и медицинского консультирования дополняют решение ряда проблем в дерматоонкологии. Таким образом, все вышеизложенное определяет актуальность диссертационного исследования Д.В. Прохорова.

Научная новизна диссертации

Автором установлены ошибки организации раннего выявления больных с меланомой кожи в Республике Крым. Впервые в этом регионе проведен анализ современных тенденций (2005-2014гг.) состояния заболеваемости меланомой кожи среди населения, анализ возрастной и гендерной структуры больных, анализ первогодичной летальности, смертности и выживаемости больных меланомой.

Для дифференциальной диагностики новообразований и своевременного распознавания начальных признаков злокачественного процесса, разработан комплексный подход, включающий морфологические методы исследования и изучение процессов протеолиза в организме больных. Впервые показано изменение значений протеолиза при злокачественной меланоме, в отличие от доброкачественных невусов. Установлено, что формирование меланомы проявляется в организме активацией показателей неспецифических протеиназ на фоне угнетения протекторной активности их ингибиторов как на системном, так и на

местном уровнях. Установлена корреляционная связь между факторами свертывающей системы и показателями протеиназ-ингибиторного потенциала, что усугубляет патологическую свертываемость крови и способствует диссеминации опухолевых клеток.

В работе впервые в междисциплинарной практике (дерматология и онкология) проведено изучение показателей качества жизни и социально-демографических факторов у пациентов с невусами и меланомой кожи в динамике лечения. Установлено, что неблагоприятные социально-демографические факторы негативно влияют на качество жизни и усугубляют степень тяжести психологического дискомфорта.

Разработан алгоритм комплексной диагностики ранних признаков злокачественной меланомы кожи.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

Материалы и методы исследования выбраны Д.В. Прохоровым в соответствии с поставленной целью и задачами. При раскрытии материала и методов исследования автор показал себя зрелым исследователем, способным к грамотному подбору клинического материала. Используемые автором специальные методы исследования, являются современными и высокоинформативными.

В целом анализ положений, выносимых на защиту, показал, что они в основном отражают ключевые моменты научного исследования.

Научно-практическая значимость работы

Полученные региональные онкоэпидемиологические данные по меланоме кожи в Республике Крым является информационно-аналитической основой для разработки мероприятий по совершенствованию организации раннего выявления, скрининга и диспансерного наблюдения пациентов с МК и меланомоопасными новообразованиями кожи.

На основании комплексной оценки анамнестических, эпидемиологических, клинических, морфологических, биохимических

данных разработан алгоритм ранней клинической дифференциальной диагностики меланомы кожи.

Результаты состояния протеиназ-ингибиторного потенциала позволяют расширить представления о механизмах возникновения и развития меланомы кожи и могут быть отнесены к патогенетически обоснованным критериям для их диагностики, дифференцированной диагностики, лечения и прогноза.

Полученные данные в области дерматопсихоонкологии позволяют восполнить дефицит представлений о социально-психологических особенностях пациентов с различными меланоцитарными новообразованиями кожи. На этой основе разработаны рекомендации по оказанию психолого-психиатрической помощи онкологическим больным. Результаты данной работы смогут послужить основой для дальнейших исследований взаимосвязи психопатологических, социально-психологических факторов и особенностей формирования и течения различных вариантов дерматоонкологической патологии.

Результатом исследования является формирование новых подходов к обеспечению эффективности профилактических мероприятий.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трёх глав собственных исследований, заключения, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 354 российских и зарубежных источника. Диссертационная работа изложена на 242 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 32 таблицами и 62 рисунками.

Введение традиционно посвящено актуальности диссертационной работы. Актуальность исследования четко обоснована, сформулированы цель

и задачи исследования, сформулированы научная новизна и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту.

В главе **обзор литературы** систематизированы данные современных исследований по изучению механизмов возникновения и развития меланоцитарных образований кожи. Анализируются данные эпидемиологических аспектов меланомы кожи. Подробно анализируются возможные механизмы участия компонентов протеиназ-ингибиторной системы и системы гемостаза как маркеры канцерогенеза при опухолевом росте различной этиологии и меланоме кожи. Обсуждаются психологические и психопатологические свойства личности дерматоонкологических пациентов. Приведенные данные современной научной литературы систематизированы и логически отражают актуальность проведения исследования.

В главе **материал и методы исследования** для достижения цели и решения поставленных задач определён клинический материал исследования (группы больных), приводятся критерии включения пациентов в исследование. Работа выполнена на достаточном клиническом материале (409 пациентов) с применением клинических и лабораторных методов исследования, оценки психоэмоционального статуса пациентов. Примененные в работе методы статистической обработки позволяют считать полученные диссертантом результаты исследований достоверными.

В соответствии с задачами исследования **глава 3** посвящена результатам анализа показателей заболеваемости меланомы кожи в Республике Крым и данных неинвазивной диагностики. Проанализированы эпидемиологические аспекты и аспекты организации раннего выявления больных меланомой кожи в Республике Крым за 2005-2014 г.г. Представлена характеристика факторов риска при наличии доброкачественных меланоцитарных новообразований кожи и анализ ошибок ранней диагностики меланомы кожи. Приведены данные цифровой дерматоскопии, анализ которых во многом определяет лечебную тактику и позволяет

прогнозировать течение и исход разнообразных меланоцитарных новообразований кожи.

В четвертой главе представлены результаты комплексного лабораторного обследования пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи: морфологические особенности диспластических невусов, гистологические признаки меланомы кожи, результаты иммуногистохимического исследования диспластических невусов и меланомы Clark I, иммуногистохимическое исследование маркеров апоптоза p53, bcl-2 и пролиферации Ki-67, иммуногистохимическое исследование лимфоцитарных маркеров: CD-3, CD-8, CD 20, CD 56, результаты электронной микроскопии пограничного невуса, атипической меланоцитарной гиперплазии и меланомы Clark I.

Также изучено состояние протеиназ-ингибиторного потенциала сыворотки крови у пациентов с невусами и меланомой кожи, состояние протеиназ-ингибиторного потенциала супернатанта гомогената кожи у данного контингента больных, показана целесообразность использования данных показателей для определения активности роста злокачественной меланомы.

В пятой главе приведены данные по разработке рациональных мероприятий по совершенствованию ранней диагностики меланомы кожи в Республике Крым и оценке отдаленных результатов лечения. Автор приводит результаты исследования качества жизни у пациентов с невусами и меланомой кожи в динамике, представлено их обсуждение. В главе содержится алгоритм диагностики и лечения пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи и схема, способствующая активному выявлению меланомы.

В заключении содержится систематизация и обсуждение полученных данных.

Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации.

Замечания касаются морфологической части и третьего вывода, который не полностью соответствует поставленной задаче и ее решению. В разделе допущены неточности в описании патоморфологических изменений в диспластических невусах и в меланоме 1 уровня инвазии по Кларку, без разделения последней на клинико-морфологические типы.

По материалам диссертации опубликовано 53 научные работы, в том числе 18 статей - в журналах из перечня рецензируемых изданий, рекомендованных для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени и два патента.

В целом, диссертационная работа Прохорова Д.В. выполнена на хорошем методическом уровне, имеет важное научное и практическое значение.

Заключение

Диссертация Прохорова Дмитрия Валерьевича «Патогенетическое обоснование и разработка ранних дифференциальных критериев диагностики, лечения и профилактики у пациентов с меланоцитарными невусами и меланомой кожи» представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.10 – кожные и венерические болезни, 14.01.12-онкология, можно считать законченным квалифицированным научным трудом.

В работе предложено новое решение важной проблемы - повышение эффективности дерматологической помощи больным с невусами и меланомой кожи путем оптимизации лечебно-профилактических и диагностических мероприятий, внедрения методов скрининга и медицинского консультирования с использованием современных методов и технологий, имеющей важное социально-экономическое значение.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), представляемым к докторским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения искомой степени

доктора медицинских наук по специальностям 14.01.10 – кожные и венерические болезни, 14.01.12-онкология

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук
(14.01.10 – кожные и венерические болезни),
профессор кафедры кожных и венерических
болезней с курсом косметологии
Института медико-социальных технологий
Федерального государственного образовательного
учреждения высшего образования
«Московский государственный
университет
пищевых производств»

В.В. Мордовцева

125080, г. Москва,
Волоколамское шоссе, д.11,
тел.: 8 (495) 811-00-51

Подпись В.В. Мордовцевой заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО «Московский
государственный университет
пищевых производств



Ж.В. Новикова