

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Соколова Дмитрия Викторовича 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 исследования

Меланома кожи (МК) является наиболее агрессивной опухолью среди всех злокачественных новообразований кожи. Биологические особенности течения опухолевого процесса, неудовлетворительные результаты лечения позволяют отнести эту опухоль к разряду самых неблагоприятных. Многообразие форм и вариабельность клинического течения меланомы повышают интерес исследователей к ее диагностике на ранней стадии развития, о чём свидетельствует большое число публикаций в отечественной и зарубежной литературе.

Эпидемиологические показатели повышения частоты меланомы кожи наглядно иллюстрируют необходимость совершенствования не только методов диагностики, но и лечения. Установлено множество факторов, которые способствуют опухолевой трансформации меланоцитов (ультрафиолетовое излучение, хроническая травма, гормональные и наследственные факторы). Предопухолевая патология непосредственно предшествующая развитию меланомы детально описана в специальной литературе. К ним относятся диспластичекий невус, лентигиозная меланоцитарная (ЛМД) и эпителиоидно-клеточная меланоцитарная дисплазии (ЭКМД). Частота развития МК на фоне невуса составляет по данным литературы 20-50%. Следует отметить, что не все невусы склонны к

опухолевой трансформации. Наиболее опасными в плане малигнизации считаются пограничные невусы.

Одним из важных стратегических подходов к своевременному выявлению МК является ее ранняя диагностика путем проведения профилактических осмотров и скрининговых программ. Многочисленные онкоэпидемиологические исследования указывают на значительную территориальную вариабельность заболеваемости МК. Приоритетные направления ранней диагностики и профилактики МК среди населения должны основываться на региональных эпидемиологических особенностях и закономерностях распространения МК как среди всей популяции, так и у отдельных групп населения, проживающих на определенных территориях.

Методология проведения профилактических мероприятий, направленных на выявление ранних форм МК, предусматривает качественное преобразование системы оказания первичной и специализированной медицинской помощи, усиление роли и повышение ответственности первичного медико–санитарного звена в раннем выявлении МК, повышение онкологической настороженности и профессионализма медицинских работников в области онкодерматологии.

Все вышесказанное определяет актуальность проблемы и необходимость патогенетического обоснования и разработки критериев дифференциальной диагностики меланомы кожи и меланоцитарных невусов. Исходя из этого, актуальность темы диссертационного исследования Прохорова Д.В. не вызывает сомнений.

Научная новизна работы

Научная новизна диссертационной работы заключается в проведении анализа современного состояния заболеваемости МК среди населения (2005-2014гг.) в Республике Крым, анализа возрастной и гендерной структуры больных, анализа одногодичной летальности, смертности и выживаемости больных МК. Определены дефекты организации раннего выявления больных МК.

Впервые проведен сравнительный анализ результатов клинического, дерматоскопического и морфологического исследований при диспластических невусах (ДН) и ранних формах МК. Установлены характерные дерматоскопические критерии дифференциальной диагностики ДН и ранних форм МК.

На основе изучения гистологических, иммуногистохимических и электронномикроскопических данных разработан комплексный морфологический подход для характеристики меланоцитарных новообразований кожи и своевременному распознаванию начальных признаков МК.

В результате комплексного изучения процессов протеолиза впервые установлено значение их изменений при ДН и МК. Выявлено, что формирование опухоли в организме проявляется активацией показателей неспецифических протеиназ на фоне угнетения протекторной активности их ингибиторов как на системном, так и на местном уровнях.

В работе впервые проведено комплексное изучение психопатологической симптоматики при меланоцитарных новообразованиях кожи с интегрированием общей клинической картины заболевания. Установлено, что неблагоприятные социально-демографические факторы негативно влияют на качество жизни (КЖ). Впервые определено прогностическое значение биологических, психологических и социальных соотношений при меланоцитарных новообразованиях кожи.

Разработан алгоритм комплексной диагностики ранних признаков злокачественных новообразований меланоцитарного генеза.

На основе анализа комплекса морфологических и биохимических признаков разработаны критерии диагностики и дифференциальной диагностики диспластических невусов и начальных форм меланомы кожи.

Практическая значимость

Диссертантом впервые разработаны мероприятия по совершенствованию организации раннего выявления, скрининга, лечения и диспансерного наблюдения пациентов с МК и меланомоопасными новообразованиями кожи. Продемонстрирована практическая целесообразность скрининговых акций на междисциплинарной основе.

Для улучшения результатов раннего выявления МК и повышения эффективности диагностики других МНК в результате исследования были установлены характерные дерматоскопические критерии диагностики ДН и ранних форм МК, которые могут быть использованы в широкой практике.

На основании комплексной оценки анамнестических, эпидемиологических, клинических, морфологических, биохимических данных разработан алгоритм ранней клинической дифференциальной диагностики МНК.

Результаты состояния протеиназ–ингибиторного потенциала позволяют расширить представления о механизмах возникновения и развития ДН и МК и могут быть отнесены к патогенетически обоснованным критериям для их диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и прогноза.

Получены данные, свидетельствующие о необходимости социально-психологической адаптации и психологической помощи пациентам, перенесшим удаление ДН и МК.

Результатом исследования является формирование новых междисциплинарных подходов в выявлении атипичных доброкачественных пигментных новообразований кожи и МК на ранней стадии развития, что позволяет улучшить отдаленные результаты лечения, прогноз и эффективность профилактических мероприятий.

Оценка степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных диссертантом

Концепция диссертационного исследования по сути своей создана на основе анализа репрезентативного материала и включает в себе решение проблемы повышения эффективности дерматологической помощи больным с невусами и меланомой кожи путем разработки критериев ранней дифференциальной диагностики и оптимизации лечебно-профилактических мероприятий, внедрения методов скрининга и медицинского консультирования.

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

Автором последовательно решены поставленные задачи с использованием достаточного объёма эпидемиологических, клинико-анамнестических данных, морфологических и биохимических исследований.

Результаты исследования, полученные после всестороннего анализа и статистической обработки, достоверны и легли в основу выносимых на защиту научных положений и выводов.

Практические рекомендации чётко обоснованы результатами проведенных исследований и могут являться основанием для внедрения в работу организаций дерматовенерологического и онкологического профиля.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена по традиционному плану на 242 страницах компьютерного текста, включает в себя введение, обзор литературы, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 62 рисунками.

Во введении диссертант на основании современных данных научной отечественной и зарубежной литературы обосновывает актуальность исследования, определяет цели, задачи, излагается научная новизна, практическая значимость, основные положения выносимые на защиту.

В обзоре литературы освещаются современные аспекты патогенеза меланомы кожи и других меланоцитарных новообразований. Отражены эпидемиологические аспекты меланомы кожи, проведён анализ состояния систем протеолиза и гемостаза при развитии онкологической патологии, представлены данные о состоянии психоэмоционального статуса у онкологических пациентов. Раздел заканчивается аргументацией необходимости решения поставленных задач исследования.

Вторая глава отражает использованные материалы и методы исследования. Методическая сторона работы не имеет замечаний, при выполнении диссертации использованы современные клинические, инструментальные, морфологические, биохимические и статистические методы.

Результаты собственных исследований изложены в 3 главах.

Глава третья посвящена результатам анализа эпидемиологических аспектов и организации раннего выявления больных меланомой кожи в Республике Крым за 2005-2014 гг. Приведена характеристика факторов риска при наличии доброкачественных меланоцитарных образований кожи, анализ ошибок ранней диагностики меланомы кожи, характеристика данных цифровой дерматоскопии.

В главе четвертой обсуждаются морфологические особенности диспластических невусов с различной степенью выраженности дисплазии, ранние дифференциально-диагностические гистологические признаки меланомы кожи, результаты иммуногистохимического исследования диспластических невусов (ДН) с дисплазией различной степени выраженности и меланомы Clark I, результаты иммуногистохимического исследования маркеров апоптоза и пролиферации и лимфоцитарных

маркеров, результаты электронной микроскопии меланоцитарных новообразований кожи.

Посредством проведённого диссертантом анализа определено состояние протеиназ-ингибиторного потенциала сыворотки крови у пациентов с невусами и меланомой кожи, а так же состояние протеиназ-ингибиторного потенциала супернатанта гомогената кожи у пациентов с невусами и меланомой кожи.

В пятой главе автором представлены результаты исследования качества жизни у пациентов с невусами и меланомой кожи их обсуждение, возможности повышения эффективности активного выявления меланомы кожи и оценка отдаленных результатов лечения пациентов с МНК.

В заключении диссертант подвел итоги исследования, систематизировал ранее полученные результаты и сформулировал выводы, соответствующие цели и отражающие решение поставленных в работе задач.

Аннотация отражает основные положения диссертации.

Оценивая работу, следует отметить, что сделанные в результате изучения диссертационной работы замечания (отдельные опечатки, стилистические погрешности) в целом не влияют на положительную оценку результатов исследования.

Таким образом, диссертационная работа Д.В. «Патогенетическое обоснование и разработка ранних дифференциальных критериев диагностики, лечения и профилактики у пациентов с меланоцитарными невусами и меланомой кожи», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Ольги Александровны Притуло и доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Игоря Владимировича Решетова, является квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, сформулированы научные положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной медицинской и научной задачи.

По актуальности, научной новизне, практической значимости диссертационная работа «Патогенетическое обоснование и разработка ранних дифференциальных критериев диагностики, лечения и профилактики у пациентов с меланоцитарными невусами и меланомой кожи», отвечает требованиям Положения «О порядке присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., а сам диссертант заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.10 - кожные и венерические болезни, 14.01.12 - онкология.

Официальный оппонент

С.н.с. отделения эндоскопии
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала
ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, д.м.н.

Соколов Д.В.

125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3
Тел. +7 (495) 150-11-22

05.04.2017г.

