

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Снарской Елены Сергеевны 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 является одним из приоритетных направлений для научных исследований и практического здравоохранения, что обусловлено не только ростом показателей заболеваемости, но и отсутствием междисциплинарного подхода к диагностике и лечению новообразований кожи. Меланоцитарные новообразования кожи представляют собой обширную группу клинкоморфологических и нозологических вариантов, которая включает, как врожденные, так и приобретенные меланоцитарные невусы, диспластические невусы и меланому кожи, относящуюся к разряду высокозлокачественных опухолей. Из-за высокого потенциала злокачественного роста, возможности регионального и отдаленного метастазирования, способности к диссеминации, меланома является одной из самых агрессивных форм злокачественных опухолей с неблагоприятным прогнозом и высокими показателями летальности, особенно в случаях поздней диагностики и неадекватной терапевтической тактики. Наибольшие трудности диагностики меланомы кожи на ранних стадиях развития (I-II по W. H. Clarke) связаны прежде всего с трудностями проведения

дифференциальной диагностики с диспластическими невусами , которые считаются предмеланомными. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике предикторов развития и лечении меланомы кожи , которые особенно заметны в экономически развитых регионах Российской Федерации , проблема изучения уровня заболеваемости населения меланомой , предикторов ее развития и условий прогрессирования процесса , внедрения современных методов таргентной терапии остаются актуальной , особенно в отдельных регионах и субъектах Российской Федерации. Ярким примером подобной ситуации является Республика Крым , которая не имела возможности и средств для изучения этой проблемы .

Несмотря на определенные успехи, достигнутые за последние годы в диагностике и лечении меланомы в целом по Российской Федерации , показатели заболеваемости в Республике Крым являются разрозненными и немногочисленными , цифры пятилетней выживаемости больных остаются невысокими и в значительной мере зависят от своевременной диагностики.

За последние годы мнение о меланоме кожи, как об опухоли с непрямым фатальным исходом изменилось , при условии ее ранней и своевременной диагностики. Так, при первом уровне инвазии первичной опухоли по W. H. Clarke (1969) результаты пятилетней выживаемости после радикального хирургического лечения составляют 100%.

Таким образом актуальность исследования современного состояния проблемы заболеваемости и возможностей диагностики меланомы в Республике Крым становится очевидной , как и необходимость внедрения в практику адаптированных скрининговых методов ранней дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований и меланомы кожи .

Научная новизна диссертации.

Диссертантом впервые проведен клинико-морфологический анализ современного состояния (2005-2014гг.) заболеваемости меланомой кожи с населения Республики Крым, выявлена возрастная и гендерная структура больных, данные о первогодичной летальности, смертности, сроках выживаемости больных с диагнозом меланомы кожи. Диссертантом выявлены дефекты организации раннего выявления больных с меланоцитарными новообразованиями и меланомой, ограничивающие возможности раннего выявления и профилактики злокачественных трансформаций предопухолевых патологий кожи и активное выявление больных на ранних стадиях опухолевого процесса.

Использованные автором современные методы исследования позволили изучить некоторые морфологические особенности приобретенных меланоцитарных диспластических невусов и пигментных новообразований кожи, объективно отражающих морфологические параметры, позволяющие провести расширенный дифференциально-диагностический поиск. Отдельного внимания заслуживает оценка диссертантом психоземotionalного статуса и качества жизни пациентов с применением целого ряда оценочных коэффициентов и индексов.

С учётом совокупного изучения гистологических, иммуногистохимических и электронно-микроскопических признаков диссертантом предложен комплексный морфологический подход для характеристики меланоцитарных новообразований кожи, адаптированный для условий Республики Крым, способствующий дифференциальной диагностике этих новообразований и своевременному распознаванию начальных признаков малигнизации процесса и развития меланомы кожи

В результате комплексного изучения процессов протеолиза впервые показано значение их изменений при диспластических невусах и меланоме кожи, так выявлена тенденция повышения уровня показателей неспецифических протеиназ на фоне угнетения протекторной активности их

ингибиторов , как на системном, так и на местном уровнях при формировании опухоли в организме .

В работе впервые в условиях Республики Крым проведено изучение показателей качества жизни и социально-демографических факторов у пациентов с диспластическими невусами и меланомой кожи . Установлено, что неблагоприятные социально-демографические факторы негативно влияют на качество жизни и степень тяжести психологического дискомфорта.

Предложен алгоритм комплексной диагностики ранних признаков злокачественных новообразований меланоцитарного генеза , базирующийся на междисциплинарном подходе к решению проблемы как с позиций дерматолога так и онкологических служб. Такой подход был впервые использован в условиях Республики Крым , что позволило существенно изменить качество и уровень диагностического поиска .

На основе анализа комплекса морфологических и биохимических признаков внедрены основные критерии диагностики, дифференциальной диагностики и лечения диспластических меланоцитарных невусов и меланомы кожи.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций.

Работа выполнена на достаточном объёме клинического материала, хорошем методическом уровне с использованием современных методик. Все исследования современны и информативны, результаты подтверждены статистически. Однако выносимые на защиту научные положения, выводы, практические рекомендации не достаточно хорошо аргументированы, и не полностью отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным целям и задачам.

Научно-практическая значимость работы.

С целью разработки мероприятий по совершенствованию междисциплинарной организации раннего скрининга, лечения и

профилактического диспансерного наблюдения пациентов с меланомой и меланоцитарными новообразованиями кожи, была использована информационно–аналитическая база региональных онкоэпидемиологических данных по Республике Крым.

С целью улучшения результатов раннего выявления меланомы кожи среди диспластических меланоцитарных невусов и повышения эффективности диагностики других пигментных эпителиальных новообразований, могут быть использованы их характерные дерматоскопические критерии.

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

Адаптированный к условиям субъекта федерации Республики Крым междисциплинарный алгоритм ранней клинической дифференциальной диагностики диспластических меланоцитарных невусов, на основании комплексной оценки анамнестических, эпидемиологических, клинических, морфологических, биохимических данных, с позиций онкологов и дерматологов, может быть эффективно использован в амбулаторной практике.

Структура и объём работы.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, пяти глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающих 354 российских и зарубежных источников. 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 диспластическими меланоцитарными невусами и меланомой кожи в Республике Крым и данными их неинвазивной диагностики. Подробно проанализированы эпидемиологические особенности 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 проведен анализ ошибок ранней диагностики меланомы кожи. Впервые приведены данные цифровой

дерматоскопии , анализ которых во многом определяет лечебную тактику и позволяет прогнозировать течение и исход разнообразных клинических вариантов диспластических меланоцитарных невусов .

В четвертой главе представлены результаты комплексного лабораторного обследования пациентов с меланомой и диспластическими меланоцитарными невусами. Так выявлены морфологические особенности диспластических меланоцитарных невусов с различным уровнем выраженности степени дисплазии, установлены ранние дифференциально-диагностические гистологические признаки меланомы кожи, получены и проанализированы результаты комплексного иммуногистохимического исследования диспластических невусов с дисплазией различной степени выраженности и меланомы Clark I ; маркеров апоптоза - p53, bcl-2 и пролиферации - Ki-67, серии лимфоцитарных маркеров: CD-3, CD-8, CD 20, CD 56 .

Автором так же проанализированы результаты данных полученных при электронно –микроскопическом исследовании структур меланоцитарных невусов, атипичной меланоцитарной гиперплазии и меланомы с уровнем инвазии Clark I , на основании которых предложен алгоритм этапов морфологического изучения постоперационного материала диспластических меланоцитарных невусов , с целью выявления высокого диспластического потенциала и ранних признаков меланомы кожи . Последовательность маршрута следующая: гистологическое исследование → иммуногистохимическое исследование →трансмиссионная электронная микроскопия . Маршрут диагностического поиска автор предлагает для широкого использования в курсе практической патологической анатомии в Республике Крым , как регионе с неблагоприятной онкоэпидемиологической ситуацией по меланоме кожи .

Автором изучено состояние протеиназ-ингибиторного потенциала сыворотки крови и супернатанта гомогената кожи у пациентов с меланоцитарными невусами и меланомой кожи, показана целесообразность

использования данных показателей для определения степени активности неопластических процессов.

В пятой главе приведены данные по разработке междисциплинарных рациональных мероприятий по совершенствованию ранней диагностики меланомы кожи в Республике Крым и оценке отдаленных результатов оперативного лечения меланомы кожи. Автор проанализировал результаты исследования качества жизни у пациентов с меланоцитарными невусами и меланомой кожи в регионе. В главе представлен алгоритм диагностики и лечения пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи.

В заключении автор систематизирует полученные данные.

В качестве замечаний по диссертационной работе следует отметить: литературные, стилистические и орфографические недочеты, некоторую терминологическую путаницу в тексте диссертации, расхождение в цифровых данных (например: гистологический анализ 118 случаев Мк показал, что ранние формы меланомы имели преимущественно только радиальную стадию роста поверхностно-распространяющаяся меланома определялась у 89 пациентов (75%), реже всего встречалась лентиго-меланома – только в 8 случаях (6,8%), что в 11 раз меньше, чем поверхностно распространяющаяся меланома. Нет данных о 21 пациенте) в материалах диссертационного исследования, отсутствие возрастных данных детей и пожилых пациентов, у которых выявлялась меланома, несоответствие поставленных задач и сформулированных выводов. Полноценно и весомо представлен первый вывод, касающийся статистических исследований, получены уникальные данные по статистике и уровню заболеваемости в Республике Крым. Второй и третий выводы громоздки и перегружены цифровыми данными полученными автором при исследованиях, в то же время 4 и 5 выводы не содержат цифр, которые могли бы продемонстрировать ценность биохимических и морфологических исследований и позволили оценить полученные данные. Алгоритм диагностики меланомы, включающий неинвазивный дерматоскопический и постоперационный гистологический и иммуногистохимический методы исследования, хорошо известен и эффективно используется в учреждениях соответствующего профиля в

Российской Федерации , однако безусловной заслугой автора является его внедрение в диспансерные онкологические и дерматологические службы Республики Крым . Основные результаты диссертационной работы отражены в научной печати. Соискатель имеет 53 опубликованных работы по диссертации, из них 18 преимущественно в ведущих рецензируемых научных журналах Украины , определенных Высшей аттестационной комиссией , получено 2 патента.

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

В работе предложено новое решение важной проблемы для Республики Крым – междисциплинарный комплексный подход к повышению эффективности диагностики и лечения диспластических меланоцитарных невусов и меланомы кожи. Диссертационную работу Прохорова Д.В. «Патогенетическое обоснование и разработка ранних дифференциальных критериев диагностики, лечения и профилактики у пациентов с меланоцитарными невусами и меланомой кожи», предоставленную 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.

По своей актуальности, объему, уровню проведенных исследований , научной новизне и практической значимости научно - квалификационная работа Прохорова Дмитрия Валерьевича «Патогенетическое обоснование и разработка ранних дифференциальных критериев диагностики, лечения и профилактики у пациентов с меланоцитарными невусами и меланомой кожи», соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук,

а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям
14.01.10 - кожные и венерические болезни,
14.01.12 -онкология.

Официальный оппонент:

ФГАОУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
профессор кафедры кожных
и венерических болезней им. В. А. Рахманова
лечебного факультета
доктор медицинских наук,
профессор

Елена Сергеевна Снарская

