

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Смирновой Ирины Олеговны на диссертационную работу Гараниной Оксаны Евгеньевны на тему: «Научное обоснование персонифицированных методов диагностики плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

Актуальность избранной темы

Актуальность рецензируемой диссертационной работы обусловлена выбором предмета и направления исследования. Прежде всего, злокачественная меланома кожи является одной из самых агрессивных опухолей и отличается высокой летальностью, до 90% смертей от рака кожи. В последние десятилетия наблюдается экспоненциальный рост числа случаев меланомы кожи. Ранняя диагностика этого новообразования, особенно на стадии *in situ*, определяет продолжительность общей выживаемости пациентов. Особенно остро этот вопрос касается меланомы кожи особых локализаций, в частности, области головы и шеи в виду сложной анатомической организации. С одной стороны, в этой области меланома характеризуется длительным периодом радиального и отсроченным периодом вертикального, или инвазивного, роста и метастатического потенциала. С другой стороны, диагностика новообразования такой локализации часто затруднена и проводится поздно, что объясняется маскированием периферического края меланомы области головы и шеи другими клинически сходными доброкачественными и злокачественными меланоцитарными и немеланоцитарными новообразованиями и формированием коллизионных опухолей, которые являются результатом фотоповреждения кожи. При этом при достаточном количестве дерматоскопических алгоритмов диагностики и дифференциальной диагностики меланомы группа плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи относятся к так называемой «серой» диагностической зоне дерматоскопического исследования. Таким образом, необходимость совершенствования неинвазивной объективной диагностики пигментированных новообразований кожи головы и шеи очевидна.

Автор предлагает решать эту задачу путем разработки и научно-практического обоснования персонифицированной диагностики плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи с разработкой алгоритма, предполагающего последовательное использование дерматоскопии и многофотонной флуоресцентной томографии (МФТ). При этом МФТ представляет собой неинвазивный метод исследования кожи с субклеточным разрешением, который позволяет получить дополнительную диагностическую информацию о дерматоскопически подозрительном новообразовании кожи. Однако дифференциально-диагностические критерии плоских пигментированных новообразований кожи в области головы и шеи практически не изучены, что требует их разработки.

Таким образом, диссертационное исследование Гараниной Оксаны Евгеньевны, целью которого явилось научное обоснование использования комплекса неинвазивных методов исследования для определения тактики ведения плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, является актуальным.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые продемонстрирована возможность использования МФТ в диагностике плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи за счет визуализации структур эпидермиса и дермо-эпидермального соединения. Впервые выделен характерный набор МФТ критериев злокачественных неинвазивных и злокачественных инвазивных меланоцитарных новообразований, злокачественных немеланоцитарных и доброкачественных новообразований, установлена их высокая диагностическая значимость. Определены признаки, позволяющие осуществлять дифференциальный диагноз меланоцитарных (дендритные клеточные структуры) и немеланоцитарных, доброкачественных и злокачественных (педжетоидные клеточные структуры) меланоцитарных новообразований кожи, а также доброкачественных немеланоцитарных (отсутствие полиморфных клеточных структур) новообразований кожи.

Разработан набор традиционных и новых дерматоскопических критериев пигментированных новообразований кожи области головы и шеи, позволяющих с высокой диагностической значимостью распознавать и проводить дифференциальный диагноз плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи.

Впервые охарактеризован контингент пациентов, для которых характерны плоские пигментированные новообразования кожи области головы и шеи, выделены клинические особенности указанных новообразований. Доказано, что в структуре плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи достоверно чаще, чем на коже туловища диагностируются простое лентиго, смешанный и диспластический невус, актинический кератоз, актиническое лентиго, плоскоклеточный рак *in situ*, лентиго меланома и меланома *in situ*.

Установлена возможность использования индекса обоснованных биопсий для оценки качества диагностики новообразований кожи специалистами медицинских учреждений. Впервые доказано, что индекс обоснованных биопсий при диагностике злокачественных новообразований, особенно меланомы, головы и шеи достоверно выше, чем аналогичный при диагностике новообразований кожи туловища и конечностей. Уточнены морфологические характеристики злокачественных меланоцитарных плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи с меньшей медианой толщины по Бреслоу, I и II уровнем инвазии по Кларку и отсутствием изъязвления.

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертации

Автором разработан и научно обоснован алгоритм диагностики плоских пигментных новообразований кожи головы и шеи с последовательным применением дерматоскопии и МФТ с учетом разработанных дерматоскопических и МФТ признаков доброкачественных и злокачественных новообразований. Сформулированный алгоритм позволяет повысить эффективность ранней диагностики меланомы, а также меланоцитарных и немеланоцитарных образований кожи лица, уменьшить количество необоснованных эксцизионных биопсий и широких иссечений, а также осуществить выбор тактики лечения пациента.

Выделенные автором характеристики контингента пациентов, для которых характерны плоские пигментированные новообразования кожи области головы и шеи, и клинических особенностей указанных новообразований позволяют рекомендовать их в качестве основы для разработки мер, направленные на эффективную раннюю диагностику злокачественных новообразований этой локализации, а также на их профилактику.

Разработанный автором комплекс дерматоскопических, в том числе новых, и МФТ признаков с доказанной диагностической значимостью рекомендуется к использованию в

диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований области головы и шеи, как самостоятельно, так и в составе диагностических алгоритмов.

Обосновано и апробировано применение комплекса неинвазивных методов (дерматоскопии и МФТ) для персонафицированной диагностики плоских пигментированных новообразований кожи области головы и шеи и определения тактики лечения пациентов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов обеспечена высоким методологическим и методическим уровнями организации диссертационного исследования, что включает в себя достаточный объем выборок включенных пациентов, наличие групп сравнения, высокую информативностью диагностических методов, применение адекватных статистических алгоритмов для оценки полученных в ходе исследования научных данных.

Дизайн исследования детально проработан, последовательно выполнено ретроспективное и обсервационное исследование – изучено 8427 амбулаторных карт и результатов биопсии у 3703 пациентов и проведен анализ результатов наблюдения и обследования 98 пациенток с плоскими пигментированными новообразованиями кожи головы и шеи. Использован комплекс современных высокоинформативных методов, включающий клинико-anamнестический, морфологический и расчёт индекса обоснованности биопсий, анализ дерматоскопических изображений и результатов МФТ.

Статистическая обработка данных проводилась с применением современных методов параметрической и непараметрической статистики и использованием стандартных пакетов прикладных статистических программ.

Накопленный Гариной О.Е. достаточный объем фактического материала, использование современных методик исследования и статистической обработки полученных данных свидетельствуют о достоверности проведенного автором исследования и высоком уровне профессиональной подготовки диссертанта.

Все выводы и положения, выносимые на защиту, а также рекомендации, сформулированные автором, научно обоснованы и логически вытекают из материалов диссертационной работы. Результаты проведенного исследования апробированы на всероссийских и международных научных конференциях.

Дифференциально-диагностический алгоритм диагностики пациентов с плоскими пигментированными новообразованиями кожи лица с использованием неинвазивных методов исследования (дерматоскопия, МФТ) внедрен в практику диагностического обследования пациентов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ГАУЗ НО «НИИКО «НОКОД» и ГБУЗ НО «НОКВД».

Результаты исследования используются в педагогическом процессе на кафедре кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Диссертационная работа изложена на 316 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и 3 приложений. Работа иллюстрирована 149 таблицами (3 таблицы в приложениях) и 43 рисунками. Список литературы состоит из 244 источников, в том числе 217 на иностранных языках.

Во «Введении» диссертации изложено современное состояние вопроса, продемонстрирована актуальность существующей проблемы. Сформулированы цель и задачи исследования, обоснована научная новизна и практическая значимость результатов работы.

Обзор современной отечественной и зарубежной литературы по теме исследования отражает настоящее состояние проблемы дифференциальной диагностики плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи. Обсуждаются вопросы всех неинвазивных методов диагностики новообразований кожи, проведен сравнительный качественный обзор всех существующих диагностических методик по их техническим и диагностическим показателям.

Глава «Материал и методы» содержит подробное описание методов проведенных исследований, дана клиническая характеристика обследованных групп пациентов, указаны методы статистического анализа полученных данных.

Глава «Результаты собственных исследований» содержит подробную информацию о проведенных клинических исследованиях включенных пациентов. Проведен анализ полученных в исследовании данных, представлены результаты статистического анализа.

Обсуждаются результаты, полученные в ходе исследований. Вся информация хорошо иллюстрирована.

Глава «Заключение» содержит обобщение полученных данных, они рассматриваются в преломлении результатов других исследований диагностики плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из изложенного материала.

Автореферат полностью отражает основные разделы диссертационного исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология, пункту 4 «Диагностика дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи и ИППП с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования. Разработка диагностических критериев, дифференциальный диагноз дерматозов и ИППП» направлений исследований.

Полнота публикаций в печати, степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа основана на результатах апробированного научно-методического подхода, использованы аналитические методы обработки полученных результатов, статистического анализа и интерпретации полученных результатов.

По результатам исследования автором опубликовано 28 печатных работ, в том числе 4 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 12 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer; 6 иных публикаций по теме диссертационного исследования; 2 патента; 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Гараниной О.Е. отличается научной новизной и имеет практическую значимость. Исследование проведено на высоком методологическом уровне, выполнен глубокий анализ и интерпретация полученных результатов. Преимуществами исследования являются наличие большой выборки пациентов, использование современных методов диагностики и статистического анализа. Это позволило автору разработать алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики плоских пигментированных новообразований кожи головы и шеи, основанный на использовании результатов неинвазивных методов исследования (дерматоскопии, МФТ) для уменьшения количества необоснованных эксцизионных биопсий и широких иссечений.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению работы нет.

В порядке дискуссии хотелось бы уточнить следующие моменты: 1. Возможность использования описанных дерматоскопических и МФТ признаков, а также разработанного диагностического алгоритма в диагностике новообразований кожи других локализаций, в том числе так называемых особых анатомических зон. 2. Возможно ли с помощью метода МФТ оценить толщину и степень инвазии злокачественных меланоцитарных новообразований кожи лица.

Заключение

Таким образом, диссертация Гараниной Оксаны Евгеньевны на соискание ученой степени доктора медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработан и изложен новый научно обоснованный алгоритм, позволяющий проводить персонализированную диагностику плоских пигментированных новообразований кожи лица и шеи, который вносит существенный вклад в развитии соответствующего научного направления по специальности 3.1.23 Дерматовенерология, что соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

