

**ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора

Молочкова Владимира Алексеевича на диссертационную работу

Соколовой Анны Викторовны

**«Разработка комплексной программы скрининга, мониторинга и
дифференциальной диагностики пигментированных новообразований
кожи на основе неинвазивных методов исследования»**

**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 ранней диагностики злокачественных новообразований кожи является одним из актуальных направлений для научных исследований и практического здравоохранения, что связано с ростом показателей заболеваемости меланомой кожи и с отсутствием междисциплинарного подхода к диагностике, динамическому наблюдению и лечению.

Высокий риск малигнизации новообразований кожи наряду с их значительной распространенностью создает существенную проблему как для врачей первичного звена, так и для амбулаторных специалистов (дерматологов, онкологов, хирургов и т.д.), поскольку исключительно сложно избежать гипердиагностики и своевременно выявить малигнизацию на ранних стадиях.

Данные литературы свидетельствуют об устойчивом росте заболеваемости меланомой кожи в России. В течение последних 15 лет в РФ отмечается рост заболеваемости МК на 70%. Между тем, хирургическое иссечение меланомы в горизонтальной фазе роста дает наилучшие результаты с 10-летней выживаемостью 95-58%. Несмотря на доступность кожи к обследованию, показатели своевременной диагностики в России в настоящее время трудно признать удовлетворительными. По состоянию на 2014 год - на I стадии опухолевого процесса выявляется лишь 29,9% больных. Только каждый пятый больной (19,9%) выявляется активно, 22,1% больных – в

запущенных стадиях опухолевого процесса, что сохраняет показатель годовичной летальности на высоком для опухолей визуальной локализации уровне.

Своевременная диагностика меланомы кожи, особенно ранних форм, является важной клинической и организационной задачей, так как выживаемость при адекватном лечении находится в прямой зависимости от стадии опухолевого процесса. Особенно актуально развитие и внедрение в практику новых неинвазивных методов диагностики меланомы кожи, таких как спектрофотометрический интрадермальный анализ, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, применение которых повышает эффективность дифференциальной диагностики меланомы кожи и диспластических невусов. Таким образом, все вышеизложенное определяет несомненную актуальность диссертационного исследования Соколовой А. В.

Научная новизна диссертации

В диссертационной работе получены сравнительные эпидемиологические данные по современному состоянию заболеваемости и ранней диагностики меланомы кожи в Российской Федерации, включая Уральский федеральный округ (УФО), о нозологической структуре новообразованиями кожи по обращаемости пациентов к врачам косметологам и дерматологам, установлена частота расхождения диагнозов, случаев гипер- и гиподиагностики меланомы кожи.

Определен спектр референтных диагностических значений СИАграфических изображений для доброкачественных меланоцитарных невусов, диспластических невусов, меланомы кожи на ранних и поздних стадиях, беспигментной меланомы кожи. Разработан алгоритм дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи методом спектрофотометрического интрадермального анализа, разработана авторская автоматизированная оптико-электронная система колориметрического анализа СИАскопических изображений меланоцитарных новообразований кожи.

Получены новые данные об эффективности метода конфокальной лазерной сканирующей микроскопии для обследования пациентов с подозрением на меланому кожи в сложных диагностических случаях, в том числе при беспигментных меланомах.

В работе для междисциплинарной практики (дерматологи и онкологи) разработан комплексный алгоритм дополнительного обследования пациентов с подозрением на меланому кожи в случаях сложной дифференциальной диагностики с использованием спектрофотометрического интрадермального анализа и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии.

Обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций.

Материалы и методы исследования выбраны Соколовой А.В. в соответствии с поставленной целью и задачами. При раскрытии материала и методов исследования автор показала себя зрелым ученым, способным к грамотному поиску клинического материала. Используемые автором специальные методы исследования являются современными и высокоинформативными.

В целом, анализ положений, выносимых на защиту, показал, что они отражают ключевые моменты научного исследования, основаны на тщательном анализе литературных данных (236 библиографических источников, в том числе 63 отечественных и 173 – зарубежных авторов) и результатов собственных исследований.

Оценка достоверности и новизны результатов исследования

Поставленная автором цель исследования, заключающаяся в разработке диагностического алгоритма обследования пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи в случаях сложной дифференциальной диагностики с использованием современных неинвазивных методов, четко сформулирована и является весьма актуальной.

Поставленные задачи последовательно решены автором с использованием значительного объёма клинического материала (максимальный объём выборки составил 1030 новообразований кожи у 800

пациентов). Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с применением современных неинвазивных методов диагностики: спектрофотометрического интрадермального анализа и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии.

Результаты исследования, полученные после глубокого анализа данных, достоверны и легли в основу выносимых на защиту научных положений и выводов.

Сформулированные в диссертации Соколовой А.В. научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы, обоснованы и достоверны.

Научно-практическая значимость работы не вызывает сомнений. Полученные сравнительные онкоэпидемиологические данные меланоме кожи в РФ и Уральском федеральном округе являются информационно-аналитической основой для разработки мероприятий по совершенствованию организации раннего выявления меланомы кожи, когда важно учитывать территориальные особенности заболеваемости меланомой.

Сочетанное применение данных клинического, спектрофотометрического интрадермального анализа, конфокальной лазерной сканирующей микроскопии для обследования пациентов с новообразованиями кожи, позволяет с высокой точностью проводить дифференциальную диагностику меланоцитарных новообразований кожи.

На основании комплексной оценки данных клинической экспертизы, спектрофотометрического интрадермального анализа, конфокальной микроскопии разработан алгоритм дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи в сложных диагностических случаях.

По результатам исследования разработана схема организации поэтапного дополнительного обследования пациентов с подозрением на меланому кожи в сложных диагностических случаях с использованием неинвазивных методов диагностики.

Для практического здравоохранения разработано в соавторстве и внедрено пособие для врачей по организации диспансерного наблюдения больных с предопухолевой патологией кожи, пособие для врачей «Протокол дерматоскопического исследования и рекомендации по проведению дерматоскопии новообразований кожи» с включением перечня клинических ситуаций, при которых рекомендуется дополнительное исследование современными неинвазивными методами.

Разработан (в соавторстве) и внедрен аннотированный Атлас «Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи)», в котором представлен фотоархив клинических случаев различных новообразований кожи, в том числе меланоцитарных, написана глава «Неинвазивные методы диагностики меланомы кожи». Атлас «Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи)» внедрен в практическое здравоохранение 18-ти областных и краевых диспансеров, кафедр кожных и венерических болезней 18-ти медицинских университетов, атлас получили 837 специалистов различных территорий РФ, оформлены 8 актов внедрения.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу отделения хронических дерматозов ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», многопрофильной клиники ООО «Клиника «Уральская».

Результаты работы Соколовой А.В. включены в лекционный курс образовательной программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по дерматовенерологии (модуль «Дерматоонкология»), в цикл повышения квалификации и профессиональной переподготовки по специальности «Дерматовенерология» и «Косметология» ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», в цикл тематического усовершенствования «Дерматоонкология с основами дерматоскопии», а также в учебный процесс

кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Основные положения и результаты диссертационной работы достаточно апробированы на конференциях, съездах и конгрессах регионального, федерального и преимущественно международного уровней, отражены в представленных публикациях, в том числе 12-ти статьях - в изданиях, рекомендуемых ВАК, 2 патентах РФ, 3 пособиях для врачей, 1 атласе.

Структура и объем работы.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, шести глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 236 российских и зарубежных источников. Текстовая часть диссертации изложена на 220 страницах машинописного текста, иллюстрирована 34 таблицами, 2 схемами и 64 рисунками.

Во **введении** автор аргументированно обосновывает актуальность исследования, четко формулирует цель и задачи диссертационной работы, излагает основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет собой аналитический обзор литературы, посвященный изложению современных представлений об эпидемиологии новообразований кожи, в том числе меланомы. Обсуждены современные неинвазивные методы дифференциальной диагностики новообразований кожи: стандартное и цифровое дерматоскопическое исследование, спектрофотометрический интрадермальный анализ, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, протеомный анализ. Отражены данные отечественных и зарубежных исследователей по изучению возможностей неинвазивных методов диагностики пигментированных новообразований кожи. Приведенные данные современной научной литературы систематизированы и отражают актуальность проведения исследования.

Вторая глава посвящена характеристике материала и описанию использованных методов исследования. В главе подробно представлен дизайн исследования, которое проведено в несколько этапов на несвязанных выборках и по неоднородному дизайну, включающему как ретроспективную, так и проспективную части.

Для достижения цели и решения поставленных задач определен клинический материал исследования (группы больных), приводятся критерии включения пациентов в исследование.

Работа выполнена на достаточном для поставленных задач клиническом материале с применением клинических, лабораторных методов. Автором представлена характеристика примененных методов неинвазивной диагностики новообразований кожи (спектрофотометрического интрадермального анализа, конфокальной лазерной сканирующей микроскопии), методично и подробно описана последовательность выполнения исследования. Объем исследованного материала и методы его статистической обработки достаточны для получения достоверных результатов и выводов.

В третьей главе представлено сравнительное аналитическое эпидемиологическое исследование по изучению современной онкоэпидемиологической ситуации по меланоме кожи в РФ, включая Уральский федеральный округ. Исследование показало, что общий прирост стандартизованных показателей заболеваемости меланомой кожи (22,83%) населения РФ за период 2006-2016 гг. значительно превышает показатель общего прироста (10,03%) по всей онкологической заболеваемости, а среднегодовой темп прироста заболеваемости меланомой (2,03%) в 2 раза превышает аналогичный показатель по общей онкологической заболеваемости (0,93%). Результаты анализа показателей, характеризующих состояние организации выявления больных меланомой кожи, свидетельствуют о том, что активное выявление больных МК в РФ по-прежнему находится на неудовлетворительном уровне, составив в 2016 году 25,8% (т.е. лишь каждый

4-ый пациент в РФ выявляется активно), несмотря на то, что меланома — опухоль визуальной локализации. При этом в 2016 г. в РФ каждый 5-ый больной меланомой (18,9%) был выявлен в запущенных (III-IV) стадиях опухолевого процесса.

Полученные данные подтверждают актуальность и практическую значимость исследования, свидетельствует о необходимости внедрения новых неинвазивных методов диагностики новообразований кожи в сложных диагностических случаях.

В **четвертой главе** изучена нозологическая структура заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи, проведен анализ обращаемости пациентов ($n=956$) в медицинскую организацию косметологического профиля. С целью изучения эффективности клинического осмотра новообразований кожи с использованием стандартной дерматоскопии проведено клиническое и дерматоскопическое исследование 1030 новообразований кожи у 800 пациентов, последовательно обратившихся на прием к дерматовенерологу.

Проанализированы причины расхождения клинического и дерматоскопического обследования с патоморфологическим диагнозом в случаях сложной дифференциальной диагностики новообразований кожи, к которым относятся больные с диспластическими невусами и наиболее часто встречающейся поверхностно-распространяющейся меланомой кожи, особенно на ранних (I-II) стадиях, а также с гипопигментированной и беспигментной меланомой кожи.

Для единообразия описания морфологических элементов и дерматоскопических структур разработан типовой протокол дерматоскопического исследования новообразования, подозрительного на меланому кожи. Структурированы сложные для дифференциальной диагностики меланомы кожи клинические ситуации, при которых рекомендуется дополнительное исследование другими неинвазивными методами.

Пятая глава посвящена изучению спектра референтных диагностических значений СИАграфических изображений меланоцитарных новообразований кожи. Представлена схема алгоритма дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи методом спектрофотометрического интрадермального анализа. Изучена эффективность применения СИАскопии, в зависимости от опыта врача дерматовенеролога.

В шестой главе представлена оптико-электронная система колориметрического анализа (ОЭСКА) СИАскопических изображений меланоцитарных новообразований кожи. Определена эффективность диагностики злокачественных новообразований кожи с помощью оптико-электронной системы колориметрического анализа СИА-сканов без субъективизации результатов. В наиболее сложных случаях дифференциальной диагностики для улучшения показателей эффективности диагностики необходима комбинированная система оценки СИАскопических имиджей меланоцитарных новообразований кожи, сочетающая в себе визуальный осмотр СИАсканов с методом ОЭСКА.

Предложенная комбинированная система оценки СИАскопических имиджей меланоцитарных новообразований кожи показала высокую чувствительность, специфичность и диагностическую точность.

В седьмой главе анализируются результаты определения диагностической ценности неинвазивного метода конфокальной лазерной сканирующей микроскопии для диагностики меланомы кожи. Определены ценность критериев диагностики меланомы кожи и диспластических невусов по данным конфокальной микроскопии. Результаты исследования по определению эффективности дифференциальной диагностики меланомы кожи, в том числе беспигментных форм, с помощью лазерной конфокальной микроскопии показали, что дифференциальная диагностика меланомы кожи возможна исключительно по наличию одного или двух основных критериев злокачественности (клеточной атипии в месте дермо-эпидермального

соединения и нарушению сосочковой архитектуры базального слоя). Конфокальная микроскопия является неинвазивным диагностическим методом с высокой точностью диагностики, что позволяет включить его в диагностический алгоритм в случаях подозрительных на меланому новообразований. В главе также описан алгоритм дополнительного обследования пациентов с подозрением на меланому кожи в сложных диагностических случаях с использованием неинвазивных методов диагностики, включающий в себя спектрофотометрический интрадермальный анализ и конфокальную микроскопию, что позволяет значительно увеличить точность диагностики МК, даже ее беспигментных форм, способствует выявлению МК на ранних стадиях развития опухолевого процесса, когда прогноз жизни при адекватном лечении является благоприятным.

В **восьмой главе** представлены данные по определению диагностической точности онкомаркеров. Доказано, что включение исследования сыворотки крови на белки S100 и sCD44std в диагностический алгоритм в случаях сложной дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи не является целесообразным.

В главе **Заключение** отражена краткая последовательность всех описанных глав диссертации и содержится критический анализ полученных данных. Представленные в диссертации **выводы** достоверны, отражают результаты собственных исследований. Практические рекомендации аргументированы и строго обоснованы.

Автореферат отражает основные положения диссертации.

В диссертации имеются отдельные опечатки, стилистические ошибки. Указанные замечания не носят принципиального характера.

Заключение

В целом, диссертационная работа Соколовой А. В. Выполнена на достаточном объеме, современном методическом уровне, имеет теоретическую новизну и важное практическое значение. Весь материал проанализирован, статистически обработан.

Таким образом, диссертационная работа А.В. Соколовой «Разработка комплексной программы скрининга, мониторинга и дифференциальной диагностики пигментированных новообразований кожи на основе неинвазивных методов исследования», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Н.П. Малишевской, доктора медицинских наук, профессора Л.В. Демидова, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы - научного обоснования и разработки практических рекомендаций, направленных на оптимизацию ранней диагностики пигментированных новообразований кожи, в том числе меланомы кожи, имеющих существенное значение для медицинской науки в целом, дерматовенерологии и онкологии в частности. Работа соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а сам диссертант Соколова Анна Викторовна 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, профессор,
заведующий кафедрой дерматовенерологии
и дерматоонкологии государственного
бюджетного учреждения здравоохранения
Московской области «Московский областной
научно-исследовательский клинический
институт им. М. Ф. Владимирского»
129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1.
+74956814363

dermamoniki@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора В.А. Молочкова заверяю



В.А. Молочков

12.12.2018

