# ОТЗЫВ

**официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «МГУПП» Мордовцевой Вероники Владимировны на диссертационную работу Абдуллы Ибрагима "Клинико-лабораторная оценка показателей интерферонового статуса у больных с базально-клеточным раком кожи и его коррекция индукторами интерферона", представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.**

## Актуальность избранной темы.

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости немеланоцитарными новообразованиями кожи и в частности, базальноклеточной карциномой. Так, по данным Московского онкологического регистра за период с 2000-2017 г. доля базальноклеточной карциномы составила 91,5% от всех немеланомных злокачественных новообразований кожи. Базальноклеточная карцинома является наиболее частым эпителиальным немеланоцитарным новообразованием кожи, имеющим высокий риск редицивирования и преимущественную локализацию на косметически значимых участках кожного покрова, прежде всего на коже лица, шеи, зоны декольте. Рутинный цитологический метод диагностики БКК не всегда информативен и часто ошибочен, только гистологические и иммуногистохимические методы позволяют достоверно выявить морфологический тип опухоли и определить степень прогностического риска БКК. Существующие схемы лечения базальноклеточной карциномы представлены преимущественно разрушающими опухоль методами и не предусматривают средства, направленные на профилактику рецидивирования опухоли.

Кроме того, многократно рецидивирующие опухоли, могут представлять большую проблему для выбора терапевтической тактики, так как требуют значительной потери ткани при проведении радикального хирургического

иссечения. Во многих случаях они являются даже неоперабельными. В этих сложных ситуациях интерфероны могут обеспечить нехирургический подход к лечению этих опухолей, а также могут быть использованы в иммунодиагностике с целью оценки степени агрессивности опухоли, дифференциальной диагностики БКК, а также для иммунотерапии. Проблема эффективной профилактики и лечения базальноклеточной карциномы имеет медико-социальное значение, в связи с широкой распространенностью, риском формирования в ряде случаев уродующих косметических дефектов на открытых участках кожного покрова, приводящих к резкому снижению качества жизни, развитию психосоматических расстройств и значительной социальной дезадаптации пациентов. В связи с данными аспектами проблемы актуальность выбора темы не оставляет сомнений. Таким образом, автор поставил перед собой задачи поиска эффективного метода антирецидивного лечения различных вариантов базальноклеточнной карциномы, особенно склонных к рецидивам, с достижением максимально приемлемого косметического результата, на основании изучения уровня противоопухолевой защиты и напряженности противоопухолевого иммунитета по показателям совокупных параметров интерферонового статуса пациентов. Таким образом, все вышеизложенное определяет несомненную актуальность диссертационного исследования Абдуллы Ибрагима.

**Научная новизна диссертации**

В диссертационной работе проведена клинико-диагностическая рандомизация 75 пациентов с клиническими проявлениями различных морфотипов базальноклеточной карциномы и определение in vitro интерферонпродуцирующей активности лейкоцитов по показателям циркулирующего интерферона. Исследована интерферонпродуцирующая активность клеток организма с определением спонтанной и стимулированной продукции интерферона альфа и бета; уровня иммунного ответа по индукции интерферона гамма in vitro.

Автором установлена морфологическая структура основных клинических вариантов базальноклеточной карциномы на основании сопоставления данных гистологического и дерматоскопического методов исследований с целью прогностической оценки степени биологической агрессивности опухоли.

В исследовании подробно проанализированы особенности патоморфологической структуры базальноклеточной карциномы. Так характеристики опухолей и частота различных вариантов сочетания патоморфологических признаков были изучены на основании анализа 223 биоптатов кожи очагов БКК. Автор показал, что микроскопическое строение опухоли может не только определять ее биологическое поведение, но и иметь прогностическое значение. Показано, что в 45% случаев встречаются смешанные морфотипы опухоли, с агрессивным инфильтративным характером роста, отличающиеся усилением биологической агрессивности, что обуславливает высокий риск рецидивирования опухоли. Кроме того, наличие выраженного неоангиогенеза, инфильтрирующий рост и активная реакция стромы, свидетельствуют об агрессивности опухоли и клинически наиболее соответствуют рецидивирующим, макронодулярным (размер Т 2-3) и инфильтративным клиническим формам БКК .

Предложен новый патогенетически обоснованный метод лечения агрессивных и рецидивирующих местнораспространяющихся форм базальноклеточной карциномы с учетом индивидуального уровня нарушений регуляции синтеза интерферонов и морфотипа карциномы, с целью достижения долгосрочных безрецидивных результатов лечения.

**Обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций.**

Материалы и методы исследования выбраны Абдуллой Ибрагимом в соответствии с поставленной целью и задачами. При сборе материала и анализе методов исследования автор показал себя зрелым исследователем, способным к глубокому анализу клинического материала. Использованные

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 (128 библиографических источников, в том числе 52 отечественных и 76 - зарубежных авторов) и результатов собственных исследований.

**Оценка достоверности и новизны результатов исследования**

Поставленная автором цель исследования, заключающаяся в совершенствовании методов патогенетической терапии базальноклеточной карциномы на основании изучения уровня противопухолевой защиты и напряженности противоопухолевого иммунитета по показателям совокупных параметров интерферонового статуса и морфотипа опухоли у пациентов с БКК четко сформулирована и является весьма актуальной.

Поставленные задачи последовательно решены автором с использованием значительного объема клинического материала. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с применением современных, в том числе неинвазивных методов морфологической диагностики опухолей : конфокальной лазерной сканирующей микроскопии и дерматоскопии .

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

Сформулированные в диссертации Абдуллы Ибрагима научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы, обоснованы и достоверны.

**Научно-практическая значимость** работы не вызывает сомнений.

Продемонстрировано, что кроме традиционной клинической оценки опухоли и ее морфотипа исследование показателей интерферонового статуса является основным прогностическим фактором развития опухолевого

процесса, риск возникновения рецидива, возможные объемы и результаты безрецидивного лечения опухоли.

Впервые проанализированы результаты состояния противоопухолевой защиты и напряженности противоопухолевого иммунитета пациентов с БКК по показателям совокупных параметров интерферонового статуса и в 100 % случаев доказано глубокое дефицитное состояние. Так, депрессивная реакция – анергия индукции интерферонов соответствующая 4 степени дефицита, выявлена у 54,6 % пациентов с БКК. Недостаточная реакция выработки интерферонов соответствующая 3 степени дефицита интерферона, выявлена у 45,3% пациентов с БКК. Выявленные изменения явились основанием для разработки дифференцированного подхода к диагностики и лечению БКК, которые были внедрены в практику кожно-венерологического отделения ГБУЗ "Раменская ЦРБ", Московская область, г. Раменское, в научно-исследовательскую, практическую и педагогическую деятельность кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Основные положения и результаты диссертационной работы достаточно апробированы на конференциях, съездах и конгрессах федерального и международного уровней, отражены в представленных публикациях, в том числе 3 в изданиях, утвержденных перечнем ВАК.

**Структура и объем работы.**

Диссертационная работа построена по традиционному плану: состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 52 отечественных и 76 зарубежных источника. Текстовая часть диссертации изложена на 137 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 таблицами и 46 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 базально-клеточной карциномы кожи. Обсуждены современные аспекты патогенеза БКК, подробно рассмотрены особенности морфотипов БКК. Отражены данные отечественных и зарубежных исследователей по изучению возможностей диагностики и терапии БКК. Приведенные данные современной научной литературы систематизированы и отражают актуальность проведения исследования.

**Вторая глава** посвящена характеристике материалов и описанию использованных методов исследования. В главе подробно представлен дизайн исследования.

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. Изучен уровень противоопухолевой защиты и напряженности противоопухолевого иммунитета по показателям совокупных параметров интерферонового статуса пациентов. Исследованы ультраструктурные особенности основных морфотипов БКК при помощи инвазивных методов, а также исследованы морфологические изменения эпидермиса и дермы в очагах поражения методом конфокальной лазерной сканирующей in vivo 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** анализируются результаты проведенного исследования. Результаты клинико-диагностического фенотипирования показали, что в структуре БКК нодулярная форма встречается в 2,5 раза чаще поверхностной.

Проанализированы особенности локализации первичных и рецидивных вариантов БКК: на коже носа частота локализации первичных опухолей БКК составляет 24,8%, рецидивных – 25%; в зоне носогубно треугольника – 5,5 и 6,2 % соответственно; коже щёк 17,5 -17,1 % соответственно; в периорбитальной зоне 8 ,7 – 6,7 % соответственно, в височной области 10,0 – 8,1% соответственно; на коже лба 8, 5 – 6 , 2 %; ушной зоны 2,3 - 3,2% соответственно; коже подбородка 1, 8 – 2, 7 % соответственно.

Установлено, что в анамнезе больных в 2,8 раза чаще отмечены контакты с производственными вредностями, в 6,8 раза чаще развитию БКК предшествовала механическая травма, в 8,8 раза выявлено наличие пролиферативных изменений кожи в виде наличия множественных очагов актинического и себорейного кератоза.

Показано, что в 45% случаев встречаются смешанные морфотипы опухоли, с агрессивным деструктивным характером роста, отличающиеся усилением биологической агрессивности, что обуславливает не только высокий риск рецидивирования, но и торпидность к целому ряду методов лечения. Поверхностная и микронодулярная формы БКК с простым морфотипом строения, таким как мультицентрический, солидно-компактный, расцениваются, как опухоли с низким риском прогрессирования и минимальным риском рецидивирования, так как эпителиальные тяжи опухоли располагаются компактно и поверхностно, не погружаясь глубоко в дерму. Поверхностные варианты БКК отличаются длительным течением, медленным многолетним ростом, однако на поздних стадиях ее развития отмечается устойчивая тенденция к появлению выраженной инфильтрации и деструктивных изменений, приводящих к изъязвлению очагов БКК.

Подтверждены основные дерматоскопические признаки БКК: древовидные сосуды и темные силуэты, отмеченные в 8 (38.1%) случаев; очаги диффузной пигментации коричневого цвета отмечены в 5 (23.8%); структуры по типу «отпечатка пальца» выявлены в 2 (9.5%). Кроме того, методом КЛСМ выявлен основной патогномоничный признак: наличие >50% атипичной

структуры "медовых сот". Представлены подробные результаты исследования показателей интерферонового статуса пациентов с различными вариантами БКК. Описан протокол интратуморальной цитокинотерапии препаратами рекомбинантного человеческого интерферона альфа 2b (рч ИФН-α 2b), а также оценка эффективности и переносимости проведенного лечения.

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 Абдуллы Ибрагима выполнена в достаточном объеме и на современном методическом уровне, имеет теоретическую новизну и важное практическое значение. Весь материал проанализирован, статистически обработан.

Таким образом, диссертационная работа Абдуллы Ибрагима "Клинико-лабораторная оценка показателей интерферонового статуса у больных с базально-клеточным раком кожи и его коррекция индукторами интерферона", выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Е.С. Снарской, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи - научного обоснования и разработки патогенетически обоснованного способа лечения базальноклеточной карциномы с применением многокурсовой компенсаторной интратуморальной коррекции препаратами рекомбинантного человеческого интерферона (рч ИФН -$\alpha_{2b}$ ), имеющего существенное значение как для медицинской науки в целом, так и для дерматовенерологии,

в частности. Работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения научных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г. и №748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам диссертант Абдулла Ибрагим заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.10- кожные и венерические болезни.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук, профессор
по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни,
профессор кафедры кожных и венерических болезней
с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования
ФГБОУ ВО МГУПП Мордовцева В.В..

Подпись д.м.н., профессора В.В.Мордовцевой заверяю

И.о. проректора по научной работе
ФГБОУ ВО «МГУПП»
Доктор химических наук, профессор Бабин Ю.В.

25.04.2019 г.

Адрес: 125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, 11
тел. +7 (499) 750-01-11
mgupp@mgupp.ru