

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Гилевой Ольги Сергеевны на диссертационную работу Горбатовой Екатерины Александровны на тему «Современные подходы ведения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки и органов рта», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.7 — стоматология (медицинские науки)

Актуальность темы исследования.

Ранняя диагностика и своевременно назначаемое противоопухолевое лечение рака орофарингеальной зоны, включая злокачественные поражения слизистой оболочки рта (СОР), сохраняют статус приоритетной задачи здравоохранения РФ и многих стран мира. Поиск путей решения стоматологических — актуальных и не до конца решенных вопросов этой проблемы в полной мере соответствует целям Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 г., реализуются в ходе выполнения крупных национальных программ и проектов. В проблемное поле современной стоматологии входят и потенциально злокачественные заболевания (ПЗЗ) и поражения СОР, что во многом связано с недостаточно высоким уровнем профессиональных компетенций практикующих врачей—стоматологов по их выявлению и лечению, с отсутствием единых подходов к стоматологической диспансеризации лиц с ПЗЗ с участием специалистов различного медицинского профиля. Эти вопросы требуют всестороннего научного анализа и глубокого фундаментального обоснования с выделением задач первоочередной необходимости. Не случайно поэтому, в фокусе научных исследований по проблемам онкопрофилактики в стоматологии неизменно ценными остаются работы по разработке более совершенных методов ранней и точной диагностики, прогнозирования риска озлокачествления ПЗЗ СОР, а также создание эффективной системы принятия решений в режиме междисциплинарных диалогов (врачи-стоматологи, врачи-интернисты, врачи-онкологи и т.д.). Особую актуальность теме исследования придает необходимость разработки и научного обоснования новых высокотехнологичных методик диагностики и дифференциальной диагностики наиболее часто встречающихся клинических форм ПЗЗ [лейкоплакия СОР, проявления красного плоского лишая (КПЛ) в полости рта и др.] с плоскоклеточным раком полости рта. Востребован поиск молекулярных биомаркеров прогнозирования неблагоприятного течения (с исходом в озлокачествление) этих заболеваний.

Всесторонний анализ современного состояния проблемы ПЗЗ СОР с оценкой степени ее разработанности позволил диссертанту определить перспективные направления исследования' по клиническому и лабораторно-технологическому трекам, на их основе сформулировать рабочую гипотезу и целевую установку работы, предлагая 8 конкретных задач для ее решения.

Работа выполнена по основному плану НИР ГБОУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации», по формально-сущностному наполнению соответствует паспорту и шифру научной специальности 3.1.7. Стоматология (медицинские

науки) по направлению «Изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта» (п.5).

Научная новизна полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, сомнения не вызывает и подтверждается тем, что автором:

- разработана, научно обоснована и защищена патентом на изобретение усовершенствованная технология аутофлуоресцентной стоматоскопии (АФС), расширенная за счет предварительного этапа витального окрашивания СОР, повышающая диагностические возможности врача-стоматолога первичного звена. Разработанную технологию отличают высокие показатели чувствительности и специфичности, ценные в плане выявления озлокачествления ПЗЗ СОР;
- разработана, научно обоснована и защищена патентом на изобретение новая методика ультразвукового исследования СОР, позволяющая получить *in vivo* (трансоральным доступом) ценную для диагностики и дифференциальной диагностики патологии СОР многомерную информацию об экоструктуре, однородности, точных размерах и состоянии кровотока в очаге поражения и перифокальных зонах;
- впервые систематизирована экосемиотика отдельных форм ПЗЗ СОР, на ее основе обозначены дифференциальные признаки, указывающие на высокую вероятность озлокачествления;
- впервые для прогнозирования течения и определения риска озлокачествления ПЗЗ СОР предложена и научно обоснована целесообразность проведения анализа ротовой жидкости (РЖ) на уровень матриксной металлопротеиназы-8 и ее тканевого ингибитора, антигена плоскоклеточной карциномы, т.е в целях онкопрофилактики эффективно использован диагностический потенциал саливадиагностики;
- разработана, научно обоснована и внедрена в практику эффективная программа междисциплинарного ведения пациентов с ПЗЗ СОР, реализуемая врачами-стоматологами совместно с врачами-интернистами на этапах диагностики, лечения и диспансерного наблюдения.

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждена:

- репрезентативным числом пациентов (294 чел.) с различными формами ПЗЗ СОР, методом стратифицированной рандомизации сформировавших основные группы наблюдения и пациентов группы сравнения (60 чел.);
- обоснованным выбором и использованием широкого спектра современных высокоинформативных методов многоуровневого исследования: клинических, параклинических, лабораторных (УЗИ-, цито-/морфологическая диагностика, анализ уровней саливарных биомаркеров для прогнозирования озлокачествления), выполненных в лицензированных

лабораториях, на высокоточном оборудовании экспертного класса, в том числе с использованием авторских методик;

- использованием валидированного социологического инструмента для анализа качества жизни (КЖ) – русскоязычной версии анкеты-опросника качества жизни стоматологического пациента ОНIP-14RU;
- применением адекватных методов статанализа; расчетом показателей чувствительности и специфичности разработанных методов диагностики и прогнозирования.

Основные положения (5), выводы (8) и практические рекомендации (8) диссертации научно обоснованы, адекватны поставленным задачам, подтверждают новизну и актуальность избранной темы, отражают личный вклад автора в проведенное исследование, иллюстрируют факт достижения поставленной цели. В диссертации соблюдены необходимые принципы соответствия, она выполнена в соответствии с требованиями доказательной медицины, правилами GCP (НКП), законами биомедицинской этики.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Научная ценность работы сомнений не вызывает, базируется на прочном теоретическом фундаменте авторских аналитических и методологических разработок. На основании результатов динамических клинико-лабораторных исследований, осуществленных как по традиционным методикам, так и с использованием оригинальных авторских решений, получила развитие концепция, раскрывающая цель, назначение, организационно-методические подходы и высокую эффективность использования новых междисциплинарных подходов к ведению пациентов с ПЗЗ СОР в современной российской стоматологии. Предложенные автором организационно-методические подходы к диагностике, лечению, и стоматологической диспансеризации пациентов с ПЗЗ СОР будут востребованы практикующими врачами-стоматологами и представлять интерес для врачей-онкологов. Обозначенный автором практико-ориентированный подход повышает значимость совместных организационных, методических и лечебно-диагностических решений специалистов стоматологического и онкологического профиля. Многие из полученных результатов уже внедрены в практику ряда ЛПУ г. Москва.

Содержание работы и ее завершенность.

Диссертация Горбатовой Е.А. изложена на 319 страницах текста компьютерного набора, построена традиционно, в логике проспективного клинического исследования, с использованием традиционных и новых методических подходов к динамической оценке состояния СОР. Материалы диссертации отражены во введении, 5 главах, выводах, практических рекомендациях, обоснованы анализом 168 отечественных и 115 зарубежных источников литературы, проиллюстрированы 142 рисунками и 50 таблицами. Обзор литературы проведен в критическом ключе, отражает современное состояние вопроса о генезе, методах диагностики и лечения ПЗЗ СОР, их влиянии

на КЖ стоматологического пациента, завершено кратким резюме с ключевыми предпосылками к определению цели исследования.

Исследование осуществлено на современной методологической платформе (гл.2), что несомненно является сильной стороной работы. Представляется логичным при описании классификационных подходов, используемых в работе, сослаться не только на классификацию МКБ-10, систематизацию заболеваний СОР 1984 г., но и указать какая конкретно классификация предопухолевых состояний /заболеваний СОР была положена в основу клинического исследования. Соответственно этому при формировании групп наблюдения пациентов с ПЗЗ СОР целесообразно обосновать включение во II-ю группу пациентов с хронической декубитальной язвой. Во 2-ой главе описаны и прекрасно проиллюстрированы используемые в работе многочисленные методы диагностики (традиционных и разработанных автором) и методики лечения заболеваний СОР. Методологический ресурс работы дополнен оценкой стоматологических показателей КЖ (индекс ОНIP-14RU) у пациентов с ПЗЗ СОР, отдельные формы которых развиваются как мультисистемное поражение. Логично на этапах наблюдения проследить за динамикой этих социологических индикаторов и отразить это в выводах, научных положениях, рекомендациях.

Клиническое наполнение работы представлено обобщенными клинико-лабораторными модулями каждой из клинических форм ПЗЗ СОР (гл.3, 4) – в динамике лечения, с комплексной оценкой результатов терапии (по данным АФС – и ультразвукового мониторинга состояния СОР, биохимического анализа ротовой жидкости, с подробным анализом объёмов лечебной работы на этапах диспансеризации. Каждый нозологический модуль очень качественно проиллюстрирован клиническими фото и выписками из историй болезни. Использованный модульный подход представляется оригинальным, обоснованным, систематизирует обширный материал.

На принципах доказательной медицины, с расчетом показателей чувствительности и специфичности разрабатываемого метода установлены преимущества и достоверно более высокие возможности выявления неоплазии в участках эрозивно-язвенных поражений СОР при использовании усовершенствованной методики ее АФС-анализа в комбинации с окрашиванием толуидиновым синим (2 и 3-й выводы). Получены убедительные данные (выводы 4, 5) о том, что трансоральное УЗИ-обследование СОР позволяет получить ценные данные о структурных нарушениях, состоянии микроциркуляции в участках поражения, их геометрии – глубине (при язвенных дефектах) или толщине (при гиперкератотических дефектах), линейных размерах, 3D-формате очага. Описанная экосемиотика различных форм ПЗЗ и рака СОР представляется объективной, учитывая корреляцию с результатами морфологических исследований, а потому предлагаемую автором методику УЗИ-диагностики рассматриваю как ценное дополнение к немногочисленным методам обследования пациентов с патологией СОР. Принципиально важны с практической точки зрения данные (вывод 6), что результаты УЗИ-диагностики могут служить ориентиром для выбора метода лечения (консервативного или

хирургического) эрозивно-язвенных и гиперкератотических поражений СОР. Получены и обобщены (вывод 7) ценные данные о прогностической роли изменений концентрации отдельных слюнных биомаркеров (ММР-8, ТИМР-1, SCC) и их соотношений для оценки прогноза течения, риска рецидива и, соответственно, о возможности их учета в процессе диспансерного наблюдения пациентов с ПЗЗ СОР. Вместе с тем, обоснованы предположения автора о том, что дисбаланс анализируемых биомаркеров может быть связан с наличием у пациентов той или иной системной патологии, что требует дальнейших, более детальных проспективных наблюдений с анализом отдаленных результатов. Высокой позитивной оценки заслуживает гл.5, формулируемая «скромно» как заключение, хотя она выполнена в форме полноценного научного дискурса с обсуждением каждого из вынесенных на защиту положений. Именно в этом разделе четко прослеживаются доказательства правомерности рабочей концепции о необходимости комплексного междисциплинарного подхода к ведению пациентов с ПЗЗ СОР, для каждой из форм ПЗЗ СОР предлагается 9-ти значный алгоритм диагностики и лечения, определяется вектор маршрутизации пациента к врачам-интернистам, круг их профессиональных компетенций, продолжительность диспансерного наблюдения.

Работа оставляет целостное впечатление, характеризует диссертанта как высококвалифицированного клинициста-исследователя с отточенными профессиональными компетенциями в области диагностики и лечения заболеваний СОР. Логика, системность и последовательность изложения материала, использование модульных решений при описании клинико-лабораторных характеристик отдельных нозологических форм – сильная сторона диссертационной работы Е.А. Горбатовой. К числу ее очевидных достоинств следует отнести разработку, научное обоснование, интеллектуальную защиту и успешную клиническую апробацию новых авторских методов диагностики, планирования лечения и прогнозирования течения ПЗЗ СОР. Работу отличает хороший внедренческий уровень, материалы широко обсуждены на конференциях различного уровня и направления, отражены в 29 научных трудах, включая 14 в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ, и 5 статей в зарубежных изданиях, индексируемых в базах данных SCOPUS и WoS.

Таким образом, заявленная в работе цель достигнута, задачи выполнены, научные положения, выводы и практические рекомендации строго аргументированы. Материал автореферат соответствует таковому в диссертации, регламентирован личный вклад автора в выполнение исследования. В тексте диссертации встречаются единичные опечатки, неудачные выражения, не умаляющие ее основных достоинств.

В процессе знакомства с работой возникли вопросы, требующие уточнения:

1. Чем обоснован выбор слюнных био-(онко-)маркеров для прогнозирования течения потенциально злокачественных заболеваний СОР: матричной металлопротеиназы (ММР-8), ее тканевого ингибитора (ТИМР-1), антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) с анализом их соотношений?

2. В качестве базовой местной терапии при эрозивно-язвенных проявлениях плоского лишая Вы использовали препараты из группы ингибиторов кальциневрина. Уточните методику применения и почему не назначались препараты первой линии – высокоактивные топические стероиды? Как часто лейкоплакия осложнялась кандидозом, как менялась тактика лечения при развитии кандидо-ассоциированных поражениях?
3. Назначали ли Вы пациентам II группы с эрозивно-язвенными поражениями фотодинамическую терапию, крио-лазеродеструкцию? Почему предпочтение отдавали хирургическому иссечению?
4. В группы наблюдения не вошли пациенты с весьма часто выявляемой на специализированном приеме пациентов с заболеваниями СОР эрозивной лейкоплакией – с чем Вы это связываете?

Заключение.

Диссертационная работа Горбатовой Екатерины Александровны на тему «Современные подходы ведения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки и органов рта», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, выполненная при научном консультировании д.м.н., профессора Козловой Марины Владленовны, является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение важной для стоматологии научной проблемы повышения качества диагностики, лечения и прогнозирования течения потенциально злокачественных заболеваний слизистой оболочки рта. По своей актуальности, научной новизне и уровню проведенных исследований, теоретической ценности и практической значимости полученных результатов диссертация соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.13г. (в действующей редакции), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Горбатова Екатерина Александровна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.7 Стоматология (медицинские науки).

Официальный оппонент,
зав. кафедрой терапевтической стоматологии и
пропедевтики стоматологических
заболеваний ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика
Е.А.Вагнера Минздрава России,
Заслуженный работник здравоохранения РФ,
доктор медицинских наук, профессор
(3.1.7 – стоматология)

Гилева Ольга Сергеевна
Гилева Ольга Сергеевна

« 9 » сентябрь 2024 года

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России),
Адрес организации 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д.26; тел. 8(342)217-20-20; факс 8(342)217-20-21; e-mail: rector@psma.ru



В диссертационный совет 21.2.016.06

при Федеральном государственном бюджетном образовании высшего образования «Московский государственный
медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Долгоруковская ул., д.4, г. Москва, 127006)

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по докторской диссертации Горбатовой Екатерины Александровны на тему: «Современные подходы ведения пациентов с предопухольными состояниями слизистой оболочки и органов рта» по специальности 3.1.7. Стоматология (медицинские науки)

Фамилия, Имя, Отчество (полностью)	Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым защищена диссертация	Ученое звание (при наличии)	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент представления отзыва)	Занимая должность в организации (на момент представления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет желательно по теме оппонируемой диссертации)
Гилева Ольга Сергеевна	Доктор медицинских наук, 3.1.7. Стоматология (медицинские науки),	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования	заведующая кафедрой терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний		1. Гилева, О.С., Ризаев Ж.А., Бекжанова О.Е., Козилова Н.А., Либик Т.В., Данилова М.А., Сивак Е.Ю., Сычева М.А., Немова Е.М. Ключевые стоматологические проблемы пациента пожилого возраста: междисциплинарная образовательная платформа. Пермский медицинский журнал. 2023. Т. 40. №3. С. 60-77. 2. Либик Т.В., Гилева О.С., Куклина Е.А., Куклин Н.С.,

	профессор	«Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации		<p>Рогожников А.Г. Мукопародонтальные поражения: совершенствование ортопедического стоматологического лечения с учетом исходных показателей здоровья полости рта пациентов. Стоматология. 2021. Т. 100. № 6-2. С. 22-28.</p> <p>3. Гилева О.С., Либик Т.В., Гибадуллина Н.В., Сивак Е.Ю., Гавриленко М.С., Белева Н.С., Задорина И.И. Ключевые стоматологические проблемы периода пандемии COVID-19: мониторинг состояния стоматологического здоровья у пациентов с хроническими заболеваниями слизистой оболочки полости рта. Стоматология. 2021. Т. 100. № 6-2. С. 8-15.</p> <p>4. Гилева О.С., Фельдблюм И.В., Либик Т.В., Байдаров А.А., Сметанин Д.Г., Чупракова Е.В., Сивак Е.Ю., Сюткина Е.С. Ключевые стоматологические проблемы периода пандемии COVID-19: междисциплинарная платформа. Стоматология детского возраста и профилактика. 2021. Т. 21. № 1 (77). С. 61-65.</p> <p>5. Гилева О.С., Либик Т.В., Мудрова О.А., Рединова Т.Л. Онкостоматологическая настроженность среди пациентов с хроническими заболеваниями слизистой оболочки рта в Российской Федерации (Oral Cancer Awareness Among Aged Patients With Chronic Oral Mucosal Diseases In Russian Federation). BIO Web of Conferences. 2020. № 22. С. 01027.</p> <p>6. Халявина И.Н., Гилева О.С., Либик Т.В., Кошкин С.В., Кукина Е.А., Кукин Н.С. Оценка эффективности комплексной стоматологической реабилитации пациентов с отдельными формами предрака полости рта. Эндодонтия Today. 2019. Т. 17. № 3. С. 13-16.</p> <p>7. Гилева О.С., Либик Т.В., Позднякова А.А.,</p>
--	-----------	---	--	---

				<p>Гибадуллина Н.В., Стюкина Е.С., Коротин С.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта: методы диагностики и лечения. Dental Forum. 2019. № 1 (72). С. 27-36.</p> <p>8. Гилева О.С., Либик Т.В., Казанцева Е.В., Кодзаева Э.С. Оценка уровня онкологической настороженности в системе онкостоматологической профилактики. Dental Forum. 2019. № 4 (75). С. 28-29.</p> <p>9. Захур И.И., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Гилева О.С., Куклина Е.А. Особенности распределения антигенов HLA II класса у пациентов с красным плоским лишаем. Вятский медицинский вестник. 2019. № 1 (61). С. 38-41.</p>
--	--	--	--	---

Не являюсь членом экспертного совета ВАК.

Выше представленные данные подтверждаю и согласна на обработку персональных данных.

Зав. кафедрой терапевтической стоматологии и пропедевтики
стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО ПГМУ
им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России,
Заслуженный работник здравоохранения РФ,
доктор медицинских наук, профессор

«10» октября 2023 г.

Гилева

Гилева Ольга Сергеевна



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения Российской Федерации Адрес организации: 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26 Телефон +7 (342) 217-20-20; e-mail:
rector@psma.ru; web-сайт: <http://psma.ru>