

ОТЗЫВ

официального оппонента **Макеевой Ирины Михайловны**, Заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора, директора Института стоматологии имени **Е.В. Боровского**, заведующего кафедрой терапевтической стоматологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования **Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова** Министерства здравоохранения Российской Федерации (**Сеченовский Университет**) на диссертационную работу **Горбатовой Екатерины Александровны** на тему: «Современные подходы ведения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки и органов рта», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности **3.1.7. Стоматология (медицинские науки)**.

Актуальность темы

Актуальность темы определяет высокая медико-социальная направленность исследования. Предопухолевые состояния слизистой оболочки рта формально относят к доброкачественным заболеваниям, тем не менее, существует риск малигнизации. Под действием различных факторов со временем предопухолевые состояния способны изменяться и эволюционировать, приобретая злокачественный характер течения. Таким образом, в патогенетическом отношении предопухолевые состояния слизистой оболочки рта следует рассматривать как возможную промежуточную стадию развития злокачественных опухолей.

Клиническими методами сложно оценить момент перехода предракового процесса в новообразование. Этим объясняется и тот факт, что доля выявления заболеваний раком слизистой оболочки рта на 1–2 стадиях не превышает 36%. Масштабы изучения эпидемиологии заболеваний слизистой оболочки рта (т.ч. предопухолевых) уступают объемам исследований по распространенности и структуре других нозологических форм, например патологии пародонта, кариеса и его осложнений.

К настоящему времени разработаны способов изучения состояния слизистой оболочки рта, направленных на выявление потенциально существующих предопухолевых состояний.

Визуальная диагностика закономерно представляет собой первичный этап исследования слизистой оболочки рта, но недостаточна для установления окончательного диагноза.

Среди дополнительных методов обследования слизистой оболочки значительное место занимают методики, базирующиеся на оптических технологиях: аутофлуоресцентная стоматоскопия, оптическая когерентная томография, лазерная флуоресцентная спектроскопия (спектрометрия), инфракрасная спектрометрия и ряд других. Обобщая данные отечественных и зарубежных авторов об эффективности указанных диагностических тестов, следует отметить, что для них присущ субъективный характер оценки.

Особое внимание уделяют диагностике заболеваний слизистой оболочки по концентрации биологических маркеров в сыворотке крови и ротовой жидкости, однако референсные значения для предопухолевых состояний не определены.

Лучевые методы исследования применяют в случаях установленного онкологического диагноза для визуализации злокачественных образований челюстно-лицевой области преимущественно в толще мягких тканей языка и дна полости рта, оценки размеров очагов и определения их границ датчиками 13–15 МГц внеротовым доступом.

Таким образом, следует констатировать отсутствие надежных критериев, позволяющих достоверно оценить состояние патологических очагов слизистой оболочки рта. В связи с вышесказанным сохраняется значимость дальнейшего поиска методов качественного и количественного анализа морфологических изменений в тканях слизистой оболочки рта с возможностью верификации малигнизации предопухолевых состояний и начала онкозаболевания.

Приведенные аргументы доказывают актуальность выбранной темы диссертационной работы Горбатовой Е.А., и обосновывают необходимость формирования междисциплинарного взаимодействия врачей различных специализаций для комплексного обследования пациентов с предопухолевыми

состояниями, организации маршрутизации и выбора методов лечения, определения сроков и методов мониторинга данной патологии.

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна исследования определяется тем, что впервые автором предложены и запатентованы диагностические тесты, позволяющие провести дифференциальную диагностику хронического воспалительного процесса:

1. Окрашивание эрозивно-язвенных элементов слизистой оболочки рта с последующей аутофлуоресцентной стоматоскопией эффективно в выявлении диспластических изменений, позволяет врачами-стоматологами сделать предположение об этиологии патологических изменений, формирует объективные критерии онконастороженности [Патент №2722766 от 16.01.2020].

2. Трансоральное ультразвуковое исследования предопухолевых состояний слизистой оболочки рта позволяет оценить состояние морфологических элементов, на основании полученных результатов провести дифференциальную диагностику хронического воспалительного процесса и неопластической трансформации, рассчитать размеры патологических очагов, составить маршрутизацию, определить план лечения и выбрать методы местной терапии [Патент №2795178 от 28.04.2023].

Впервые разработаны схемы прогнозирования течения предопухолевых состояний слизистой оболочки рта, коррекции фармакотерапии, сроков диспансерного наблюдения на основании анализа концентрации биологических маркеров в ротовой жидкости: матриксной металлопротеиназы-8, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, антигена плоскоклеточной карциномы [Заявка на изобретение №2022114064 от 25.05.2022].

Автором в результате обследования, лечения, наблюдения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта разработана программа комплексного междисциплинарного ведения данной категории больных, которая решает вопросы взаимодействия между врачами стоматологического и лечебного профиля, определяет выбор метода терапии и периоды мониторинга.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Научно-практическая ценность диссертационной работы Екатерины Александровны Горбатовой заключается в повышении эффективности диагностики, лечения, прогнозирования течения предопухолевых состояний слизистой оболочки рта.

В результате проведенного исследования представлено аргументированное обоснование включения высокотехнологических методов диагностики в алгоритм действий для определения маршрутизации пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта, выбора тактики и методов лечения, течения и сроков диспансерного наблюдения.

Значимыми результатами для практической стоматологии стали разработанные диагностические тесты. Предложена усовершенствованная методика аутофлуоресцентной стоматоскопии для выявления диспластических изменений слизистой оболочки рта врачами-стоматологами и составления «первого мнения» об этиологии патологических изменений. Способ трансорального ультразвукового исследования патологических очагов слизистой оболочки рта позволяет оценить состояние морфологических элементов, дифференцировать процессы хронического воспаления и дисплазии. Рассчитать размеры морфологических элементов, составить маршрутизацию, определить план лечения и методы местной терапии.

По итогам исследовательской работы автор представила программу комплексного междисциплинарного ведения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта, которая охватывает этапы диагностики, лечения, диспансеризации и направлена на помощь врачу-стоматологу в принятии решений в клинической практике.

Степень обоснованности и достоверности научных положений,

выводов и практических рекомендаций

Автором проведено обследование и лечение 2428 пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта, из которых 294 больных с диагнозом предопухолевые состояния рандомизированы по группам: лейкоплакия (плоская и веррукозная

форма) – 143, плоский лишай эрозивно-язвенная форма – 103, хроническая язва – 48.

Диссертационное исследование состоит из трех блоков: диагностики, лечения, диспансерного наблюдения.

Обследование пациентов начинали с анкетирования, далее описывали стоматологический статус, вели фотодокументирование с последующим измерением размеров морфологических элементов в компьютерной программе. В процессе обследования выявляли причины местной травмы слизистой оболочки рта. Многоуровневые современные дополнительные исследования включали специальные (оптические, лучевые) и лабораторные (изучение показателей крови и ротовой жидкости, морфологические) методы.

Предложенное автором окрашивание 1%-м раствором толуидинового синего эрозивно-язвенных элементов с последующей аутофлуоресцентной стоматоскопией дало возможность выявить диспластические изменения патологических очагов слизистой оболочки рта.

Проанализировав данные трансорального ультразвукового исследования, автор описала эхопризнаки, характерные для предопухолевых состояний, что позволило определить дифференциальные признаки воспалительного и неопластического процессов.

Изучение глубины патологических изменений слизистой оболочки рта с применением ультразвукового исследования позволило обосновать выбор метода лечения (консервативный, хирургический) лейкоплакии, хронической язвы, плоского лишая (эрозивно-язвенной формы).

Изучив динамику концентрации биологических маркеров матриксной металлопротеиназы-8, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, антигена плоскоклеточной карциномы в ротовой жидкости, созданы и адаптированы в клиническую практику схемы прогноза течения и диспансерного наблюдения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки рта.

Статистическая обработка результатов выполнена на современном уровне. Для сравнения данных в группах на достоверность различий применяли параметрические и непараметрические методы анализа в зависимости от

различных типов распределения в выборках. При сравнении двух групп уровни статистической значимости p рассчитывали непараметрическим критерием Манна–Уитни.

Для анализа динамических наблюдений применяли непараметрический парный критерий Wilcoxon Matched Pairs Test.

Информативность и разрешающую способность диагностических методов АФС, трансорального УЗИ рассчитывали с использованием статистических показателей чувствительности и специфичности. Полученные данные сравнивали с аналогичными показателями общепринятого («золотого») стандарта диагностического теста.

Достаточный объем материала, методов исследования, соблюдение дизайна, длительность сроков выполнения работы, многоуровневая статистическая обработка данных позволяют считать научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованными и достоверными.

Оценка содержания диссертации и ее завершенность

Диссертационная работа оформлена в традиционном стиле, изложена на 319 страницах машинописного текста и состоит из: введения, литературного обзора, материалов и методов, результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списков сокращений и литературы. Библиографическая справка включает 283 источника (отечественных – 168, зарубежных – 115). Работа иллюстрирована 142 рисунками и содержит 50 таблиц. Патенты на изобретения размещены в приложении.

Введение содержит убедительные аргументы об актуальности исследования, обозначены цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, представлена методология и основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет собой литературный обзор, в котором рассмотрена общая характеристика, классификация, этиопатогенез

предопухолевых состояний слизистой оболочки рта, описаны методы диагностики, общие принципы терапии, оценка качества жизни пациентов с данной патологией.

Вторая глава отражает общую характеристику и дизайн научной работы, подробно описаны этапы исследования: диагностики, лечения, диспансерного наблюдения. Представлены протоколы проведения: стоматоскопии, ультразвукового и морфологического исследований патологических очагов слизистой оболочки рта, иммуноферментного анализа белков ротовой жидкости. В каждой группе изложены критерии выбора, методы системного и местного лечения предопухолевых состояний слизистой оболочки рта. Отдельный раздел посвящен оценке качества жизни пациентов в начале и после проведенной терапии. Указанные методы позволяют в полном объеме раскрыть цель и реализовать поставленные задачи диссертационной работы.

Третья и четвертая главы содержат результаты собственных исследований, в которых описан стоматологический статус пациентов с кератотическими и эрозивно-язвенными элементами поражения слизистой оболочки рта. Наглядно иллюстрированы полученные данные аутофлуоресцентной стоматоскопии, трансорального ультразвукового исследования. В таблицах и графиках представлены значения биологических маркеров ротовой жидкости, динамика оценки качества жизни пациентов с предопухолевыми состояниями. В конце глав приведены клинические случаи, включающие состояние до лечения, этапы обследования, результаты лечения и диспансерного наблюдения.

В заключении проанализированы и обобщены итоги проведенной работы. Автор объясняет полученные результаты и соотносит их с данными, имеющимися в литературных источниках. Обсуждение полученных результатов и их сравнение с данными литературы.

Выводы соответствуют поставленным задачам, логично обоснованы и подтверждены статистически обработанными данными.

Автореферат в полной мере освещает положения диссертационной работы и оформлен в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки России.

Принципиальных замечаний, влияющих на научную и практическую ценность исследования, к диссертации и автореферату нет.

В порядке дискуссии от автора хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Как Вы объясняете увеличение концентрации антигена плоскоклеточной карциномы после курса лечения плоского лишая?
2. В случае выявления сухости полости рта какие препараты Вы назначали для увлажнения?
3. Какие новые подходы и методики в лечении плоского лишая предложены лично Вами?

Полнота публикаций результатов диссертационного исследования

Материалы работы в полной мере отражены в 29 публикациях, в том числе 14 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для размещения результатов научных исследований. Кроме того, 5 печатных работ опубликованы в зарубежных журналах, индексируемых в базах данных Scopus, Web of Science. По итогам диссертационного исследования оформлены 2 патента на изобретения РФ и подана заявка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Горбатовой Екатерины Александровны на тему: «Современные подходы ведения пациентов с предопухолевыми состояниями слизистой оболочки и органов рта», выполненная под научным консультированием заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора Козловой Марины Владленовны, является завершенным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы - прогнозирования течения предопухолевых процессов слизистой оболочки рта и построение тактики ведения этих пациентов, включая лечение и диспансерное наблюдение.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует квалификационным требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление

В диссертационный совет 21.2.016.06

при Федеральном государственном бюджетном образовании высшего образования «Московский государственный медицинский 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 предопухолевыми 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 наименование 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 желательны по теме оппонируемой диссертации)
Макеева Ирина Михайловна	Доктор медицинских наук, 3.1.7. Стоматология (медицинские науки), профессор	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации	Директор Института стоматологии им. Боровского, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии		<ol style="list-style-type: none"> 1. Применение гигиенического протокола для предупреждения развития осложнений со стороны органов и тканей полости рта у онкологических пациентов в период химиотерапии / В.Е. Комогорцева, И.М. Макеева, И.В. Решетов, и др. // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2023. – Т. 25. – № 5. – С.101–106. 2. Макеева, И.М. Стоматологический статус пациентов, готовящихся к химиотерапевтическому лечению по поводу онкологических заболеваний / И.М. Макеева, В.Е. Комогорцева, И.В. Решетов, и др. // Мед. алфавит. – 2022. – № 22. – С.32–37. 3. Makeeva, I.M. Xerostomia and hyposalivation in patients with obstructive sleep apnoea / I.M. Makeeva, T.V. Budina, A.Y. Turkina, et al. // Clin Otolaryngol. – 2021. – Vol. 46. – № 4. – P.782–787. 4. Microflora changes of oral cavity in patients with systemic scleroderma and sjogren's syndrome. / M.S. Esayan, E.I. Selifanova, E.G. Margaryan, I.M.

