

## Отзыв

официального оппонента, заведующего кафедрой терапевтической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Блашковой Светланы Львовны о научной и практической значимости диссертации Пурсановой Анастасии Евгеньевны на тему «Совершенствование стратегии и тактики ранней диагностики и лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта» по специальности 3.1.7 – Стоматология (медицинские науки), представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук в диссертационный совет 99.2.074.02 на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России и ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

**Актуальность темы научного исследования.** Проблема профилактики и лечения заболеваний слизистой оболочки рта (СОР) в настоящее время является одной из приоритетных задач не только науки, но и практики.

Актуальность этой темы обусловлена увеличением доли предраковой патологии в структуре стоматологической заболеваемости и составляет от 15,2% до 49,1%, к тому же характеризуется тенденцией к «омоложению». По данным российских и зарубежных авторов каждый год регистрируется более 10 миллионов новых случаев злокачественных новообразований, которые являются одной из главных причин смертности населения. В основном заболевают работоспособные люди в возрасте от 30-60 лет, что делает эту проблему не только медицинской, но еще и социально-экономической, поскольку онкологические поражения СОР считаются одними из самых трудноизлечимых и зачастую влияют на качество жизни.

Большинство исследователей считают, что предраковые заболевания СОР объединяют достаточно неоднородную группу и возникают в ответ на хроническое раздражение экзо- и эндогенного характера на фоне сопутствующей патологии. Нарушению процессов ороговения слизистой оболочки рта также способствуют биологические факторы: микроорганизмы, грибы и возбудители инфекционных заболеваний. В зарубежной литературе

имеются единичные сведения о роли вируса Эпштейн-Барр, вируса папилломы человека в развитии данной патологии.

Перспективным подходом к диагностике новообразований ротовой полости становится исследование маркеров пролиферативной активности эпителия, цитокинов, матричных металлопротеиназ (ММП), факторов роста.

До настоящего времени не теряют актуальности вопросы безопасности и эффективности медикаментозной терапии предраковых заболеваний СОР, организации высококвалифицированной помощи данному контингенту больных, разработки персонифицированных подходов и схем комплексной терапии.

Все вышеизложенное свидетельствует, что диссертационная работа Пурсановой А. Е., направленная на совершенствование стратегии и тактики ранней диагностики и лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта является весьма актуальной и своевременной.

**Новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Диссертационная работа Пурсановой А. Е. обладает, несомненно, научной новизной и подтверждена наличием разработанных автором 3 патентов Российской Федерации.

Автором получены новые данные о распространенности предраковой патологии СОР в структуре стоматологической заболеваемости, дана оценка обращаемости населения за стоматологической помощью, определен объем скрининговых и диагностических методов, а также выявлены особенности стоматологического статуса и качества жизни больных с предраковыми заболеваниями и ЗНО СОР.

В ходе работы автором впервые определены профили маркеров пролиферативной активности эпителия СОР P16, P53, Ki67 с помощью прямого флуоресцентного иммуноцитохимического исследования (ФИЦХИ), установлены их диагностические критерии и прогностические возможности у больных с предраковыми заболеваниями и плоскоклеточным раком СОР.

На основе полученных данных автором был разработан способ скрининговой диагностики предраковых заболеваний и рака СОР и предложена инновационная тест-система «Биочип «Стом» для оценки пролиферативного потенциала клеток эпителия ротовой полости на основании ФИЦХИ, способствующие повышению активной выявляемости патологии СОР, своевременной ее диагностике и профилактике запущенных форм онкопатологии СОР.

Автором теоретически обоснована и практически подтверждена необходимость включения в алгоритм диагностического обследования пациентов с предраковой патологией СОР ПЦР- исследования герпес-вирусных инфекций (вируса папилломы человека, вируса Эбштейна-Барра, цитомегаловируса, ВГП 6 типа), а также использование противовирусных препаратов в их комплексном лечении.

Впервые разработан способ лечения эрозивно-язвенных форм предраковых заболеваний СОР с использованием инъекционного способа введения тромбоцитарной аутоплазмы.

Впервые предложены протоколы персонифицированного лечения больных с предраковыми заболеваниями СОР и дана сравнительная оценка их эффективности в зависимости от способа лечения (плазматерапия, фотодинамическая терапия, традиционное лечение).

Значимыми для практического здравоохранения явилась разработка и усовершенствование стратегии диагностики и менеджмента пациентов с предраковыми заболеваниями СОР. Автором предложен алгоритм ее реализации путем внедрения практических рекомендаций по применению инновационных скрининговых систем в стоматологии.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Обоснованность научных положений определена достаточным количеством исследовательского материала, с применением высокоинформативных клинических и инструментальных методов обследования, статистической

обработкой полученных данных, с представлением положительного эффекта лечения, используя методики доказательной медицины.

Цель исследования, поставленная автором, вытекает из актуальности проблемы и направлена на повышение эффективности ранней диагностики потенциально озлокачествляющихся заболеваний и злокачественных новообразований слизистой оболочки ротовой полости. Для реализации цели автор поставила девять задач, которые направлены на достижение результативной диагностики, разработки персонализированных схем лечения предраковой патологии СОР, профилактики малигнизации, а также разработку и совершенствования маршрутизации и менеджмента данной категории больных в условиях стоматологической клиники.

Достоверность исследования определяется достаточным объемом выборки. Под наблюдением автора находилось 1200 пациентов с предраковыми заболеваниями СОР, одновременно проведен ретроспективный анализ 10000 медицинских карт стоматологического больного форма 043/у. Проведено клинико-иммунологическое обследование 300 пациентам с предраковой патологией СОР (основная группа), 100 пациентам с плоскоклеточным раком СОР (группа сравнения) и 50 здоровым лицам (группа контроля). Предложены различные способы лечения (плазматерапия, фотодинамическая терапия, традиционное лечение) эрозивной лейкоплакии, эрозивно-язвенной формы КПЛ, декубитальной язвы. Проведена их сравнительная оценка эффективности лечения.

Полученные автором данные обработаны с помощью современных методов статистического анализа. Обоснованность научных положений в диссертации обусловлена использованием информативных методов исследования, что обеспечило получение статистически значимых данных, позволяющих считать результаты диссертационного исследования достоверными. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам. Положения, выносимые на защиту, достаточно весомые, базируются на полученных результатах исследования. Практические рекомендации

представляют интерес для здравоохранения и могут быть широко использованы в клинической практике.

**Значимость для науки и практики результатов, полученных автором.** Практическая и научная значимость исследования заключается в формировании практических рекомендаций для усовершенствования диагностики и внедрения алгоритма комплексного персонифицированного лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта.

Разработанный автором алгоритм обследования пациентов с заболеваниями СОР с применением скринингового флуоресцентного иммуноцитохимического исследования маркеров пролиферативной активности эпителия СОР P16, Ki67, P53 на биочипах с использованием телемедицинских технологий способствует ранней диагностики и соответственно своевременному лечению, благодаря чему улучшается прогноз заболевания и качество жизни.

В работе доказана необходимость включения ПЦР-диагностики вируса папилломы человека, вируса Эбштейна-Барра, цитомегаловируса, ВГП 6 типа, ВПГ 1,2 типа в алгоритм обследования пациентов с предраковыми заболеваниями СОР, что способствует выявлению латентного герпетического инфицирования и своевременного назначения противовирусной терапии.

Включение в комплексное лечение больных с эрозивно-язвенной формой КПЛ и декубитальной язвой инъекций тромбоцитарной аутоплазмы способствует ускорению регенеративных процессов в тканях ротовой полости и сокращению сроков лечения. Показано, что применение фотодинамической терапии в комплексном лечении эрозивной формы лейкоплакии СОР позволяет повысить эффективность лечения данной категории больных.

По результатам проведенного исследования опубликовано 22 научных работы в центральных и региональных изданиях, в том числе 12 – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования

Российской Федерации, 4 - в изданиях, индексируемых международной базой данных Scopus, имеются 3 патента на изобретения: «Способ скрининговой дифференциальной диагностики предраковых заболеваний и рака слизистой оболочки рта (СОР)» № 2754295 от 31.08.2021; «Способ лечения пациентов с эрозивно-язвенными элементами поражения и/или хронического течения при заболеваниях слизистой оболочки полости рта» №2692108 от 21.06. 2019; «Способ диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки рта» №2737523 от 05.12.2019.

Материалы исследования могут быть использованы при разработке целевых программ в качестве научного обоснования перспективного планирования развития стоматологической помощи, при подготовке учебных и методических пособий для студентов и врачей стоматологов.

**Связь работы с планом соответствующих отраслей науки.** Диссертационная работа на тему «Совершенствование стратегии и тактики ранней диагностики и лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта» соответствуют п.5 паспорта специальности 3.1.7 Стоматология (медицинские науки).

**Оценка содержания и завершенность работы.** Диссертационная работа выполнена на 309 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, двух глав с результатами собственных исследований, одной главы с заключением, выводов, практических рекомендаций приложений, иллюстрирована 82 рисунками и 52 таблицами. Литературный указатель включает 507 источников из них 175 отечественных и 332 зарубежных.

Введение отражает актуальность и степень разработанности темы, цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, методологию и методы исследования. Включает данные о достоверности и апробации работы, внедрении, публикациях, личном вкладе автора в исследование.

В обзоре литературы, составляющим содержание первой главы диссертации, подробно освещены основные знания по этиологии и патогенезу предраковой патологии СОР и вариантах лечения. Обзор литературы заслуживает положительной оценки, что свидетельствует о хорошей ориентации автора в современной научной литературе по данной проблеме.

Во второй главе представлен анализ клинического материала. Подробно изложены программа, материал и методы исследования. В работе применялись клинические методы обследования основные (сбор анамнеза, определение показателей стоматологического и статуса пациентов, качества жизни и уровня боли) и дополнительные (АФС-диагностика, фотодокументирование, потенциометрия, рН-метрия), лабораторные методы исследования (цитологическая, флуоресцентная иммуноцитохимическая диагностика, гистологическое исследование, определение показателей мукозального иммунитета ротовой полости, ПЦР-диагностика герпесвирусной инфекции и бактериоскопическое исследование). Использованный спектр актуальных клинико-лабораторных, инструментальных методов позволил комплексно обследовать пациентов заболеваниями СОР и решить поставленные задачи.

В третьей главе представлены результаты собственного исследования. Показано, что обнаружение канцерогенных вирусов и изменение параметров местного иммунитета, других значимых инфекционных агентов в полости рта, оценка гигиенических индексов, негативных психоэмоциональных факторов в совокупности могут не только говорить об этиологии и патогенезе предраковой патологии СОР, но и должно учитываться при выборе тактики лечения. Кроме того, результаты исследования демонстрируют особенности морфологических и иммуноцитохимических изменений в тканях ротовой полости при различной предраковой патологии СОР. Эти данные также легли в основу стратегии терапии.

На основе полученных результатов настоящего исследования создан алгоритм раннего выявления, правильной прогностической оценки,

оптимальной маршрутизации и рационального лечения пациентов, страдающих предраковой патологией СОР.

В четвертой главе представлены результаты персонифицированного подхода к разработке стратегии и тактики ранней диагностики и лечения больных с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки рта. Установлено, что предложенные автором методы лечения такие, как фотодинамическая и плазматерапия превосходят традиционную терапию практически по всем параметрам. Кроме того, показана более высокая эффективность фотодинамической терапии при лейкоплакии, а плазматерапии - в лечении красного плоского лишая и декубитальной язвы СОР. Эти результаты позволили обосновать дифференцированный выбор оптимальной терапевтической стратегии и повысить эффективность лечения в зависимости от формы предраковой патологии СОР.

На основании детального подхода, автор сформулировал 9 выводов, которые органично вытекают из исследования и соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации сформулированы конкретно и выполнимы в практическом здравоохранении.

Диссертация написана хорошим научным литературным языком и с интересом читается. Использованная терминология, таблицы и иллюстрации облегчают восприятие материала. Замечаний по диссертации нет.

В порядке обсуждения возникли вопросы:

1. Каков механизм влияния тромбоцитарной аутоплазмы на сокращение сроков эпителизации эрозивно-язвенных элементов?
2. В чём преимущества инновационной тест-системы Биочип-стом для использования в практическом здравоохранении?

**Заключение.** Диссертационное исследование Пурсановой Анастасии Евгеньевны на тему «Совершенствование стратегии и тактики ранней диагностики и лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта», выполненное при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Казариной Ларисы Николаевны, и представленное на соискание

ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.7. Стоматология (медицинские науки), является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной для стоматологии проблемы – повышение эффективности ранней диагностики и лечения предраковых заболеваний слизистой оболочки рта, что имеет существенное значение для медицины.

По уровню научной новизны и практической значимости представленное исследование полностью соответствующей требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №1168 от 01.10.2018г., предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Пурсанова Анастасия Евгеньевна заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.7. Стоматология (медицинские науки).

**Официальный оппонент**

Заведующий кафедрой терапевтической стоматологии,  
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук,  
профессор



Светлана Львовна Блашкова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: 420012 г. Казань, ул. Бутлерова, 49.  
Тел.: 8 (843) 236 06 52 Сайт: [www.kazangmu.ru](http://www.kazangmu.ru), E-mail: [rector@kazangmu.ru](mailto:rector@kazangmu.ru)

«13» сентября 2022 г.

Подпись <u>И.Г. Мустафин</u>
<u>Блашковой С.А.</u> заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.м.н. <u>И.Г. Мустафин</u>
« 13 » 09 2022 г.