

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Юсуповой Луизы Афгатовны на диссертацию Молочковой Юлии
Владимировны «Атипичный красный плоский лишай кожи и слизистой
оболочки рта: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика,
совершенствование методов лечения», представленную к защите на
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности
14.01.10 – кожные и венерические болезни**

Актуальность темы

Актуальность диссертационной работы Молочковой Ю.В. определяется неуклонным ростом атипичных форм красного плоского лишая, отсутствием единой концепции этиопатогенетического лечения, а также сложностью дифференциальной диагностики атипичного красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта, ввиду клинического сходства и возможности трансформации в лейкоплакию и плоскоклеточный рак.

Заслуживает внимания тот факт, что до сих пор актуальными остаются вопросы иммунных нарушений при атипичном красном плоском лишае кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем полости рта, экспрессии линейных, адгезивных и активационных молекул. В доступной литературе отсутствуют данные о сравнительной оценке индекса пролиферации Ki 67 клеток очагов поражения атипичного красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта, лейкоплакии и плоскоклеточного рака. Не проводилось и сравнительного изучения при указанных заболеваниях экспрессии на мембране эпителиальных клеток иммуногистохимического маркера злокачественного роста – Е-кадгерина. Незученными остаются вопросы разработки метода дифференциальной диагностики атипичного красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта, лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации, сравнительного иммуногистохимического изучения пролиферативной активности

составляющих эти процессы клеток с использованием маркера пролиферации Ki 67 и маркера адгезии E-кадгерина.

Следует отметить, что терапия пациентов с атипичным красным плоским лишаем наиболее сложна при его сочетании с атипичным красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта в связи с неясностью этиопатогенеза, нередко сопровождается выраженными побочными эффектами и осложнениями, а также не исключает рецидивов. Отсутствуют методики проведения патогенетически обоснованных методов лечения пациентов атипичным красным плоским лишаем кожи и атипичным красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта. Не разработан комплексный лечебно-диагностический алгоритм, позволяющий индивидуализировать обследование и лечение при различных формах и ассоциациях атипичного красного плоского лишая кожи и слизистых оболочек полости рта.

В связи с вышеизложенным, актуальность изучаемой автором проблемы клиники, диагностики, дифференциальной диагностики, совершенствования методов лечения атипичного красного плоского лишая кожи и слизистой оболочки рта не вызывает сомнений, а проведенное исследование является значимым, актуальным и практически целесообразным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности результатов исследования, выводов и рекомендаций является адекватной поставленной цели и задачам и основана на использовании современных высокоинформативных методов. Объём исследованного материала (97 пациентов атипичным красным плоским лишаем кожи, из их 42 (43,3 %) мужчин и 55 (56,7 %) женщин в возрасте от 17 до 85 лет, а также 36 гистологически верифицированных биоптатов слизистой оболочки полости рта) является достаточным для выполнения цели и задач исследования. Материалы исследования хорошо документированы,

статистическая обработка проведена корректно с использованием современных методов, что является основанием достоверности представленных результатов. Основные научные положения диссертационной работы базируются на результатах собственных исследований с использованием клинических, иммунологических, иммуногистохимических, статистических методов исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертация Молочковой Ю.В. построена по традиционному плану, изложена на 186 страницах, включает главы: введение, обзор литературы, 4 главы, содержащие описание собственных исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы. В работе содержится 40 таблиц, 54 рисунка. Список литературы состоит из 225 работ (из них 63 отечественных и 162 зарубежных авторов).

Во введении автор убедительно аргументирует необходимость проведения исследования, излагает цель и задачи исследования. Формулировка и расстановка задач отражает конструктивность представлений автора в проблеме, выбранной для исследования, и логичный алгоритм ее разработки. Автором также обоснованы научная новизна, практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, личный вклад автора, апробация работы, сведения о публикациях, структура и объем работы.

В первой главе диссертант приводит подробное описание различных форм атипичного красного плоского лишая кожи и слизистых оболочек, в том числе полости рта. С современных позиций освещаются наиболее известные концепции патогенеза заболевания, в первую очередь – аутоиммунная. Обозначены данные о частоте злокачественной трансформации атипичного красного плоского лишая кожи и слизистой оболочки полости рта, а также методы диагностики и дифференциальной диагностики атипичного красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта, включая

иммуногистохимические, основанные на использовании маркера пролиферации Ki 67 и E-кадгерина, отмечена недостаточная изученность этих методов. В обзоре литературы автором также подробно анализируются недостатки современных методов лечения пациентов атипичным красным плоским лишаем, не предотвращающих рецидивы и злокачественную трансформацию очагов поражения, нередко сопровождающихся неблагоприятными побочными реакциями и осложнениями. Подчеркивается потребность в совершенствовании подходов к лечению заболевания на основе углубления знаний о его иммунопатогенезе.

Во второй главе описаны основные этапы исследования и использованные материал и методы. Автор подробно описывает методы исследований: клинический, иммунологический, иммуногистохимический, статистический. Методический уровень работы соответствует современным стандартам выполнения клинико-лабораторных, статистических исследований в области дерматовенерологии. Объем исследования достаточный. Исследованиями охвачено 97 пациентов атипичным красным плоским лишаем в возрасте от 17 до 85 лет и 36 гистологически верифицированных биоптатов слизистой оболочки полости рта больных атипичным красным плоским лишаем. Диссертант приводит подробную клиническую характеристику четырех групп обследуемых больных с распространенным атипичным красным плоским лишаем кожи и атипичным красным плоским лишаем кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта, сопоставимых по полу, возрасту, клиническим проявлениям, течению и тяжести кожного процесса, частоте и характеру сопутствующей патологии, а также проводимому ранее лечению. Строго учитывая цель и задачи исследования, выбирались методики, позволяющие проанализировать клинические и лабораторные особенности у этих больных. Для анализа результатов исследования автором использованы адекватные методы статистической обработки.

В третьей главе подробно анализируются клинические особенности атипичного красного плоского лишая кожи и слизистых оболочек. Автор, проведя клиническое обследование, установила, что у 81 пациента атипичным красным плоским лишаем патологический процесс был представлен кожными, в том числе редкими формами (синдром Гриншпана–Потекаева, вульвовагинально–гингивальный синдром), у 35 пациентов атипичным красным плоским лишаем кожный процесс ассоциировался с атипичным красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта и у 16 пациентов патологический процесс был ограничен только атипичным красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта. Выявленные диссертантом в ходе проведенного исследования клинические особенности атипичного красного плоского лишая кожи и слизистых оболочек подчеркивают торпидность течения атипичного красного плоского лишая и устойчивость его к проводимой терапии.

В четвертой главе приводятся особенности пролиферации и экспрессии Е–кадгерина в клетках красного плоского лишая полости рта, лейкоплакии и плоскоклеточного рака. В работе были использованы 36 гистологически верифицированных биоптатов слизистой оболочки полости рта больных атипичным красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта, лейкоплакией и плоскоклеточным раком полости рта. Автор, проведя иммуногистохимическое исследование установила, что атипичный красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта в отличие от лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации характеризовался существенным снижением индекса Ki 67 и 100 % базальным распределением клеток, ядра которых экспрессируют Ki 67. В ходе проведенного исследования диссертант выявила, что атипичный красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта в отличие от лейкоплакии характеризовался достоверным снижением мембранно–редуцированной экспрессии Е–кадгерина. Молочкова Ю.В. определила, что наличие цитоплазматической экспрессии Е–кадгерина

и отсутствие иммунореактивности с этим маркером достоверно отличали плоскоклеточный рак полости рта от атипичного красного плоского лишая той же локализации.

В пятой главе представлены данные разработки метода лечения больных распространенным атипичным красным плоским лишаем кожи. Результаты проведенных автором исследования показали, что у пациентов исследуемых групп установлены особенности иммунных нарушений при атипичном красном плоском лишае кожи, которые характеризовались увеличением количества активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) и естественных киллерных клеток (CD3-CD16+) за счет коэкспрессии на них молекулы активации CD38+, а также способностью цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) и естественных киллерных клеток (CD3-CD16+) к осуществлению трансэндотелиальной миграции, благодаря присутствию на них интегриновой молекулы адгезии CD11b+. Автор выделила группу пациентов с распространенным атипичным красным плоским лишаем кожи (23 человека), в которой назначалась экстракорпоральная фотохимиотерапия (4 процедуры, проводимые через день) в комплексе со стандартным лечением, во вторую группу вошли больные распространенным атипичным красным плоским лишаем кожи (20 человек), в которой назначалась только стандартная терапия. Диссертант отметила, что комплексное применение экстракорпоральной фотохимиотерапии при атипичном красном плоском лишае кожи повышает эффективность лечения по сравнению с группой контроля в отношении ближайших и отдаленных результатов, а также является патогенетически обоснованным, обеспечивающим снижение активности цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) и естественных киллерных клеток (CD3-CD16+). Молочковой Ю.В. приводятся клинические примеры эффективности и хорошей переносимости метода.

В шестой главе описывается разработка метода лечения больных распространенным атипичным красным плоским лишаем кожи с атипичным поражением слизистой оболочки полости рта. В ходе проведенного исследования автором установлены особенности иммунных нарушений при атипичном красном плоском лишае кожи в сочетании с атипичным поражением слизистой оболочки полости рта, которые характеризовались увеличением количества активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), на что указывало присутствие на них молекулы активации CD38+, а также возможность к трансэндотелиальной миграции и взаимодействию с клетками-мишенями благодаря присутствию на их поверхности молекулы межклеточной адгезии CD50+. Диссертант выделила группу пациентов с распространенным атипичным красным плоским лишаем кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта (18 человек), в которой наряду со стандартным лечением назначали 4 сеанса экстракорпоральной фотохимиотерапии и однократную внутримышечную инъекцию метотрексата в дозе 10,0 мг, в контрольную группу вошли больные распространенным атипичным красным плоским лишаем кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта (17 человек), в которой назначалась только стандартная терапия. Автор определила, что комплексное применение экстракорпоральной фотохимиотерапии и метотрексата при атипичном красном плоском лишае кожи и слизистой оболочки полости рта повышает эффективность лечения по сравнению с группой контроля в отношении ближайших и отдаленных результатов, а также является патогенетически обоснованным, обеспечивающим снижение активности цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+). Молочковой Ю.В. отмечается, что применение метода не сопровождалось иммунными нарушениями, связанными с использованием метотрексата. Высокая эффективность нового метода проиллюстрирована автором клиническими примерами.

В заключении обобщены результаты исследования, все полученные факты автор обсуждает с привлечением данных других исследователей. В нём автор обосновывает итоги проведённых исследований, опираясь на статистически достоверные отличия, обосновывает достоверность выводов и значимость практических рекомендаций, которые вытекают из полученных результатов и свидетельствуют об оригинальности и новизне исследования.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Научная новизна исследования заключается в том, что были изучены клинические особенности различных форм атипичного красного плоского лишая кожи и слизистой оболочки полости рта, частота их сочетаний и характерность иммунного статуса этих больных.

Несомненной новизной исследования является установление закономерностей между показателями иммуногистохимического определения в тканях очагов поражения маркера пролиферации Ki 67 и маркера адгезии E-кадгерина атипичного красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта, лейкоплакии и плоскоклеточного рака полости рта, что способствовало разработке нового метода дифференциальной диагностики (патент РФ № 2651050). Это позволило доказать высокую эффективность впервые разработанных автором новых патогенетически обоснованных методов комплексного лечения атипичного красного плоского лишая кожи с использованием экстракорпоральной фотохимиотерапии и лечения пациентов атипичным красным плоским лишаем кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта с использованием экстракорпоральной фотохимиотерапии и однократной внутримышечной инъекции 10 мг метотрексата. В итоге исследования Молочковой Ю.В. был разработан и научно обоснован комплексный лечебно–диагностический алгоритм, позволяющий индивидуализировать тактику обследования и лечения больных различными формами атипичного красного плоского лишая.

Достоверность и новизна полученных автором результатов обоснована и не вызывают сомнения, базируется на достаточном объеме проведенных исследований, корректной статистической обработке полученных фактических данных. Полученные диссертантом новые научные данные определяют теоретическую и практическую значимость работы. Основные результаты исследования представлены и обсуждены на многочисленных конференциях различного уровня, автором получен патент на изобретение. Результаты диссертационной работы отмечены Премией Губернатора Московской области (2016) в сфере науки и инноваций для молодых ученых и специалистов.

Практические рекомендации направлены на оптимизацию лечения атипичного красного плоского лишая кожи и атипичного красного плоского лишая в сочетании с поражением полости рта методом экстракопальной фотохимиотерапии в комплексе с однократной внутримышечной инъекцией 10 мг метотрексата.

Диссертация и автореферат свидетельствуют о полной завершенности работы, представленные автором цели и задачи полностью решены.

Выводы вытекают из результатов диссертационного исследования, четко сформулированы, опираются на цифровые данные и соответствуют поставленным задачам.

Таким образом, диссертационная работа Молочковой Ю.В. выполнена на высоком научном и методическом уровне. Сформулированные автором выводы соответствуют главным тезисам диссертации и построены на основе изложенной в ней информации. Не вызывает сомнений высокая практическая значимость диссертационной работы.

Существенных замечаний по диссертации и автореферату нет. Встречаются немногочисленные отдельные опечатки, стилистические ошибки, которые не снижают научно-практической ценности диссертационного исследования.

Несмотря на сказанное, к диссертанту имеются отдельные вопросы, на которые хотелось бы получить разъяснения в качестве дискуссии:

1. Какова частота атипичного красного плоского лишая в общей структуре красного плоского лишая по данным отделения дерматовенерологии, дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского?

2. При каких формах атипичного красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта имелось клиническое сходство с лейкоплакией и плоскоклеточным раком полости рта?

Заключение

Диссертационная работа Молочковой Юлии Владимировны «Атипичный красный плоский лишай кожи и слизистой оболочки рта: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, совершенствование методов лечения» при научном консультировании д.м.н., профессора Перламутрова Юрия Николаевича и д.м.н., профессора Кильдюшевского Александра Вадимовича, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержатся решения актуальных проблем современной дерматовенерологии – разработка метода дифференциальной диагностики атипичного красного лишая полости рта и разработка патогенетически обоснованного метода лечения атипичных форм красного плоского лишая кожи и слизистой полости рта, имеющие важное теоретическое и практическое значение для практической дерматовенерологии.

По важности поставленных и достигнутых цели и задач, своей научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов и предложений, а также по внедрению в практику представленная диссертация Молочковой Ю.В. «Атипичный красный плоский лишай кожи и слизистой оболочки рта: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, совершенствование методов лечения» соответствует

Заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии
КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
доктор медицинских наук (шифры специальностей 14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология, 14.00.10 – кожные и венерические болезни),
профессор  Юсупова

Юсупова
Луиза Афгатовна

« 1 » января 2019 г.

Ученый секретарь КГМА – филиала
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент

Ацель
Евгения Александровна

420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань,
ул. Бутлерова, д. 36

Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
тел. 8 (843) 267-61-51; сайт: <https://kgma.info>; e-mail: ksma.rf@tatar.ru