

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Корсунской Ирины Марковны на диссертационную работу 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 проблемы

Диссертационная работа Молочковой Ю.В. посвящена актуальной проблеме современной дерматологии - изучению особенностей клиники и течения атипичного красного плоского лишая кожи и слизистых оболочек полости рта, разработке нового метода дифференциальной диагностики атипичного красного плоского лишая полости рта, лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации, а также повышению эффективного лечения атипичного красного плоского лишая кожи и слизистых оболочек полости рта путем использования метода экстракорпоральной фотохимиотерапии.

Актуальность настоящего диссертационного исследования вытекает из многообразия клинических форм атипичного красного плоского лишая кожи и слизистых оболочек, а также их ассоциаций. Однако, являясь междисциплинарной проблемой, красный плоский лишай и его атипичные проявления редко диагностируются дерматологами и стоматологами, в чьей компетенции, прежде всего, находится это заболевание. Наиболее сложна дифференциальная диагностика атипичного красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта с лейкоплакией, сходство с которой он со временем может приобрести, а также с плоскоклеточным раком полости рта, в связи со статистически значимой частотой малигнизации атипичного красного плоского лишая.

Предпринятый Молочковой Ю.В. глубокий анализ особенностей клиники и течения атипичного красного плоского лишая в Московском регионе позволил выделить целый ряд форм этого заболевания (например, вульвовагинально-гингивальный синдром, синдром Гриншпана-Потекаева), еще недавно считавшихся чрезвычайно редкими. Указанные находки свидетельствуют о несомненной важности проведенного автором углубленного изучения клиники и патоморфоза атипичного красного плоского лишая.

Исходя из высокой частоты ассоциации атипичного красного плоского лишая кожи и атипичного красного плоского лишая полости рта, автором было предпринято изучение иммунного статуса этой категории пациентов, в результате чего был отмечен ряд иммунных особенностей при атипичных кожных и атипичных кожно-слизистых проявлениях этого дерматоза. Это послужило основанием для разработки и внедрения в клиническую практику эффективных и патогенетически обоснованных методов лечения атипичного красного плоского лишая кожи на основе экстракорпоральной фотохимиотерапии и атипичного красного плоского лишая кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта на основе экстракорпоральной фотохимиотерапии и внутримышечной инъекции 10мг метотрексата.

Следует особо отметить, что разработка указанных методов лечения стала возможна после внедрения Молочковой Ю.В. в практику новой методики дифференциальной диагностики атипичного красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта, лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации на основе иммуногистохимического изучения в панч-биоптате очага поражения отложений маркера пролиферации Ki 67 и адгезии E-кадгерина, позволившей обеспечить однородность сравниваемых групп пациентов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа изложена на 186 страницах машинописного текста и включает разделы: «Введение», «Обзор литературы», глава «Материал и методы исследования», четыре главы собственных исследований, «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации» и «Список литературы», состоящий из 225 источников: 63 отечественных и 162 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 40 таблицами и 54 рисунками.

Во введении обоснована актуальность проблемы, определены цель, задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту. В этом разделе приведены сведения о личном вкладе диссертантки, внедрении результатов работы в практическую деятельность, количество публикаций по теме диссертации, основные положения, выносимые на защиту. Количество опубликованных работ – 25, освещающих материалы докторской диссертации, является вполне достаточным, включая 16 в центральной печати, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, и патент на изобретение.

Обзор литературы посвящен эпидемиологии, существующим концепциям патогенеза атипичного красного плоского лишая. Проиллюстрированы клинические и патоморфологические особенности течения его при поражении кожи и слизистых оболочек, приводится информация о диагностике и проблемах дифференциальной диагностики атипичного красного плоского лишая, в том числе о противоречивых данных по иммуногистохимическому определению маркера пролиферации Ki-67 и маркера адгезии E-кадгерина при атипичном красном плоском лишае полости рта, лейкоплакии и плоскоклеточном раке полости рта.

Подробно с критических позиций изложены общепринятые методы лечения атипичного красного плоского лишая, в том числе с использованием

системных кортикостероидов и цитостатиков, а также лазерной аппаратуры. Литературный обзор завершен кратким резюме.

В главе «Материал и методы исследования» приводится характеристика пациентов 2 основных и 2 контрольных групп, примерно одинаковых по полу, возрасту, клиническим формам болезни и частоте поражения слизистых оболочек полости рта. Охарактеризован новый иммуногистохимический метод определения в панч-биоптате очага поражения слизистой оболочки рта маркера пролиферации Ki67 и E-кадгерина. Подробно описана процедура проведения экстракорпоральной фотохимиотерапии с применением отечественного фотосенсибилизатора аммифурина.

Методы статистической обработки полученных результатов включают основной набор методик, достаточных для получения объективных данных.

В главе «Частота и клинические особенности атипичных форм красного плоского лишая кожи и слизистых оболочек» проанализированы частота и клинические проявления атипичных форм красного плоского лишая с локализацией на коже и слизистых оболочках, включая фолликулярный, атрофический, гипертрофический, пигментный, эритематозный и целый ряд других, в том числе редких, таких как вульвовагинально-гингивальный синдром и синдром Гриншпана-Потекаева. Клинический материал проиллюстрирован примерами и рисунками.

В главе «Особенности пролиферации и экспрессии E-кадгерина в клетках красного плоского лишая полости рта, лейкоплакии и плоскоклеточного рака» даны иммуногистохимические особенности распределения в панч-биоптате очагов атипичного красного плоского лишая, лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации маркера пролиферации Ki67 и E-кадгерина. Приведены данные об успешном использовании предложенного метода в диагностике 17 сходных по клинике патологических процессов в полости рта.

В главе «Разработка метода лечения больных распространенным атипичным красным плоским лишаем кожи» приведены данные об иммунологических особенностях 23 больных атипичным КПЛ кожи и установлена важная роль в его развитии повышения уровня в крови субпопуляций CD8 и CD16 Т-клеток. Приведены данные о высокой клинической эффективности метода экстракорпоральной фотохимиотерапии как в отношении ближайших, так и отделенных результатов, по сравнению с группой больных атипичным красным плоским лишаем, получавших стандартную терапию, а также о его патогенетической направленности.

В главе «Разработка метода лечения больных распространенным атипичным красным плоским лишаем кожи с атипичным поражением слизистой оболочки полости рта» приведены данные о разработанном автором новом патогенетически обоснованном эффективном методе лечения атипичного красного плоского лишая кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем слизистых оболочек полости рта с использованием экстракорпоральной фотохимиотерапии и внутримышечной инъекции 10 мг метотрексата, а также о разработанном на этом основании комплексном лечебно-диагностическом алгоритме, позволяющем индивидуализировать тактику обследования и лечения больных различными формами атипичного красного плоского лишая

Главы проиллюстрированы клиническими наблюдениями в виде выписок из историй болезни, фотографиями пациентов и микрофотографиями полученных результатов лабораторных исследований

В заключении Молочкова Ю. В. проводит анализ данных, полученных в результате проведенной работы, анализирует частоту встречаемости различных клинических форм атипичного красного плоского лишая кожи и слизистых оболочек у пациентов Московского региона, проводит анализ иммуногистохимических данных, полученных путем обнаружения отложений в ткани очагов поражения атипичного красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта, лейкоплакии и плоскоклеточного рака той

же локализации маркера пролиферации Ki67 и E-кадгерина, дает характеристику иммунного статуса пациентов.

В качестве теоретической и методической основы диссертационного исследования использованы работы ведущих отечественных и зарубежных авторов посвященных проблеме изучения красного плоского лишая. Исследования проведены на достаточном для дальнейшей статистической обработки количестве наблюдаемых клинических случаев. Проанализирована обширная группа 97 больных – жителей Москвы и Московской области.

Достоверность и новизна исследования полученных результатов

Диссертационное исследование проведено с применением современных высокотехнологичных методов исследования – определения в панч-биоптате очагов поражения иммуногистохимических маркеров пролиферации Ki67 и E-кадгерина, определения экспрессии на лимфоцитах маркеров клеточной дифференцировки и прямого метода иммунофлюоресценции. Определение экспрессии антигенов на лимфоцитах было проведено в образцах сыворотки крови 23 больных атипичным красным плоским лишаем кожи и 18 больных атипичным красным плоским лишаем кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем слизистых оболочек полости рта.

Выводы, сделанные диссертантом, вытекают из проделанной работы, являются обоснованными и аргументированными статистической обработкой полученного материала.

Значимость полученных результатов для науки и практики

В научном исследовании Молочковой Ю.В. представлены данные о распространенном атипичном красном плоском лишае и его многочисленных клинических формах, а также данные об ассоциациях с ним атипичных форм красного плоского лишая слизистой оболочки, в первую очередь полости рта; иммунологических особенностях больных атипичным красным плоским лишаем кожи и атипичным красным плоским лишаем кожи в сочетании с

распространенном красном плоском лишае, в том числе в сочетании с атипичным поражением полости рта у пациентов Московского региона.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Молочкова Юлия Владимировна достойна присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Официальный оппонент:

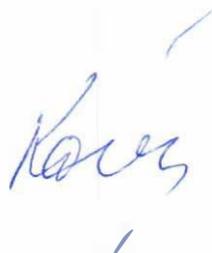
доктор медицинских наук, профессор
заведующая лабораторией физико- химических
и генетических основ дерматологии

ФГБУ ЦТП ФХФ РАН

119991, г. Москва, ул. Косыгина, 4

(495) 938-25-33,

rla2001@mail.ru



Корсунская И.М.

Подлинность подписи д.м.н., профессора

Корсунской И.М. «заверяю»

ученый секретарь ФГБУН ЦТП ФХФ РАН,

кандидат биологических наук



Кольцова Е.М.