

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Кругловой Ларисы Сергеевны на диссертационную работу Молочковой Юлии Владимировны «Атипичный красный плоский лишай кожи и слизистой оболочки рта: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, совершенствование методов лечения» на соискание степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Актуальность темы

Красный плоский лишай является часто встречающимся дерматозом, поражающим кожу и слизистые оболочки, причем, доля красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта в общей структуре болезней ротовой полости составляет 30-35%. Таким образом, заболевание является важной междисциплинарной проблемой, в решении которой участвуют в первую очередь дерматологи и стоматологи. Между тем частота атипичного красного плоского лишая кожи и слизистых оболочек, а также их ассоциаций изучена недостаточно.

При этом выраженное клиническое сходство атипичного красного плоского лишая полости рта с лейкоплакией, а также его высокая частота трансформации в плоскоклеточный рак указывают на актуальность разработки эффективных методов их дифференциальной диагностики.

Проблема лечения атипичного красного плоского лишая во многом обусловлена неясностью его этиопатогенеза. Целый ряд клинических форм красного плоского лишая рецидивирует даже после применения системной кортикостероидной и цитостатической терапии, а после длительного персистирования трансформируются в рак. Исходя из этого, одной из актуальных проблем атипичного красного плоского лишая кожи и слизистой оболочки полости рта является разработка новых, эффективных и патогенетически обоснованных подходов к его лечению.

Таким образом, диссертационная работа Молочковой Ю.В. «Атипичный красный плоский лишай кожи и слизистой оболочки рта: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, совершенствование методов лечения», весьма актуальна не только для дерматологов, но и для клинических стоматологов, гинекологов, терапевтов, а также врачей целого ряда других специальностей.

Новизна научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна настоящего исследования заключается в установлении целого ряда особенностей клиники и течения атипичного красного плоского лишая кожи и/или слизистых оболочек у 97 пациентов Московского региона. В нем впервые установлена частота и характер ассоциаций атипичных кожных проявлений дерматоза и поражений при нем слизистых оболочек, в том числе полости рта и половых органов.

Автором разработан метод дифференциальной диагностики атипичного красного плоского лишая полости рта, лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации на основе иммуногистохимического определения в панч-биоптате очага поражения маркера пролиферации Ki67 и Е-кадгерина. Метод способствовал формированию четырех групп больных атипичным красным плоским лишаем кожи и слизистой оболочки полости рта для получения репрезентативных результатов использования при этой патологии экстракорпоральной фотохимиотерапии и метотрексата. В частности, впервые был разработан новый метод лечения атипичного красного плоского лишая кожи с использованием экстракорпоральной фотохимиотерапии, существенно более эффективный, по сравнению с рутинным, основанным на применении далагила, тавегила, кортикостероидных мазей. Данные иммунологического обследования пациентов до и после лечения свидетельствовали о патогенетической направленности метода, приводящего к снижению активности CD8⁺ и CD16⁺ клеток крови. Автором также был разработан метод лечения атипичного красного плоского лишая кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем полости рта с использованием экстракорпоральной

фотохимиотерапии в комплексе с внутримышечной инъекцией метотрексата. Доказана существенно большая эффективность метода, как в отношении ближайших, так и отдаленных результатов по сравнению со стандартными методами лечения, основанными на комплексном использовании далагила, тавегила, кортикостероидных мазей, холисал-геля. Метод также является патогенетически обоснованным, так как приводит к снижению активности CD8+ клеток крови.

Таким образом, на основании анализа ближайших, отдаленных результатов лечения и иммунологического мониторинга автором убедительно показано высокая эффективность и патогенетическая направленность лечения атипичного красного плоского лишая кожи с использованием экстракорпоральной фотохимиотерапии, а при сопутствующем такому поражению атипичном красном плоском лишае полости рта - высокая эффективность, безопасность и патогенетическая направленность экстракорпоральной фотохимиотерапии в комплексе с внутримышечной инъекцией 10 мг метотрексата.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Представленные автором диссертации результаты расширяют известные представления об особенностях клиники и течения атипичного красного плоского лишая кожи и слизистых оболочек.

Разработанный автором метод дифференциальной диагностики атипичного красного плоского лишая полости рта, лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации на основе иммуногистохимического определения в панч-биоптате очага поражения маркера пролиферации Ki-67 и Е-кадгерина не только повысил эффективность дифференциальной диагностики атипичного красного плоского лишая, но и способствовал формированию однородных по клиническим формам 4 групп пациентов для разработки новых подходов к лечению атипичного красного плоского лишая кожи с применением метода экстракорпоральной фотохимиотерапии и его сочетания с атипичным красным плоским лишаем

полости рта с применением метода экстракорпоральной фотохимиотерапии в комплексе с однократной внутримышечной инъекцией 10 мг метотрексата.

Автором были получены новые данные о существенно большей эффективности этих методов как в отношении ближайших, так и отдаленных результатов, по сравнению с рутинным методом лечения в соответствующих контрольных группах. Результаты иммунологического мониторинга также свидетельствуют о патогенетической обоснованности использования экстракорпоральной фотохимиотерапии при атипичном красном плоском лишае кожи. Важна также отмеченная автором хорошая переносимость метода пациентами.

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

Достоверность представленных к защите материалов вытекает из следующего: четкая постановка задач исследования; использование в работе современных методов исследования, соответствующих поставленным задачам научной работы; проведение статистической обработки результатов исследования на высоком уровне; логичность и обоснованность выводов диссертации.

При анализе диссертации можно заключить, что полученные Молочковой Ю.В. результаты и сделанные на их основе выводы являются достоверными и имеют все признаки научной новизны.

Общая оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному типу, изложена на 186 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, основанных на источниках отечественных и зарубежных авторов, включая работы последних лет, глав с изложением клинического материала и анализом полученных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована таблицами и фотографиями.

Список цитируемой литературы включает 225 наименований, из них 63 отечественных и 162 иностранных источников.

Во введении автор обосновывает актуальность проблемы, формирует цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, определяет научную новизну и значимость работы. Следует особо отметить полную адекватность поставленных задач цели диссертационного исследования, а также положительно оценить общий замысел работы и перспективность избранной научной темы.

В первой главе (обзор литературы) подробно описываются клинические формы атипичного красного плоского лишая кожи и слизистой оболочки полости рта, большое место отводится современным методам диагностики, с критических позиций рассматриваются недостатки дифференциальной диагностики и терапии атипичного красного плоского лишая кожи и слизистых оболочек. Глава дает полное представление об отсутствии на сегодняшний день эффективных, патогенетически обоснованных и безопасных методов лечения атипичного красного плоского лишая, предотвращающих рецидив заболевания и малигнизацию его поражений на коже и в полости рта.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования, в которой автор детально описывает методы, используемые в исследовании, дает подробное описание четырех групп пациентов, однородных по полу, возрасту, срокам болезни, ее клиническим формам и сопутствующей патологии. Материал основан на изучении клинических и лабораторных показателей 97 больных атипичным красным плоским лишаем. Дается подробная характеристика используемым методам диагностики (включая иммуногистохимические и иммунологические) и лечения (экстракорпоральная фотохимиотерапия).

В третьей главе, посвященной результатам клинического обследования 97 больных атипичным красным плоским лишаем кожи и слизистых оболочек, приводятся данные о практически всех известных на сегодняшний день кожных формах атипичного красного плоского лишая, дается оценка частоты каждой из форм и их ассоциации с атипичным красным плоским лишаем полости рта и половых органов в Московском регионе.

Четвертая глава собственных исследований посвящена разработке метода дифференциальной диагностики атипичного красного плоского лишая полости рта, лейкоплакии и плоскоклеточного рака полости рта на основе иммуногистохимического определения в панч-биоптате очага поражения маркера пролиферации Ki67 и E-кадгерина. Предложенный метод использовался автором для верификации 17 больных с поражением полости рта и способствовал формированию однородных групп для оценки эффективности и патогенетической направленности лечения атипичного красного плоского лишая с применением экстракорпоральной фотохимиотерапии и внутримышечной инъекции 10 мг метотреката.

Пятая глава собственных исследований посвящена разработке нового эффективного метода лечения больных атипичным красным плоским лишаем кожи с использованием экстракорпоральной фотохимиотерапии, оказавшимся значительно более эффективным, по сравнению со стандартным (основанным на приеме внутрь делагила, тавегила, аппликаций кортикостероидных мазей), а также, как показали результаты иммунологического мониторинга-патогенетически обоснованным.

Шестая глава собственных исследований посвящена разработке нового метода лечения атипичного красного плоского лишая кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем полости рта с использованием экстракорпоральной фотохимиотерапии в сочетании с внутримышечной инъекцией 10 мг метотреката. Метод показал существенно большую эффективность, по сравнению со стандартным (основанным на приеме делагила, тавегила и аппликациях на кожу кортикостероидов, а на слизистую полости рта- холисал геля) методом, и патогенетическую обоснованность на основании анализа иммунологических показателей.

Обсуждение результатов исследования проводится путем обобщения полученных в ходе диссертационной работы данных. Выводы, сделанные автором, логичны, полностью отвечают цели и вытекающим из нее задачам исследования, сформулированным при планировании диссертационной работы.

терапии атипичного красного плоского лишая кожи и слизистых оболочек полости рта.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости, 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,
проректор по учебной работе, заведующая
кафедрой дерматовенерологии и косметологии
ФГБУ ДПО «ЦГМА»

121359, г. Москва, улица Маршала

Тимошенко, дом 19, стр. 1А

(499) 140-18-76

cgma-derma@yandex.ru

Круглова Л.С.

Подлинность подписи д.м.н., профессора

Кругловой Л.С. «заверяю»

ученый секретарь ФГБУ ДПО «ЦГМА»,

доктор медицинских наук, профессор



Зверков И.В.

20.02.2019