

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБУ
«Государственный научный центр
дерматовенерологии и косметологии»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
академик РАН, д.м.н., профессор
Кубанова Анна Алексеевна



« 04 » 20 19 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Молочковой Юлии Владимировны на тему: «Атипичный красный плоский лишай кожи и слизистой оболочки рта: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, совершенствование методов лечения», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10- кожные и венерические болезни

Актуальность темы

Атипичный красный плоский лишай - частое хроническое заболевание кожи и слизистых оболочек, в диагностике и лечении которого принимают участие дерматологи, стоматологи, гинекологи и врачи целого ряда других специальностей. Атипичный красный плоский лишай кожи отличается торпидным к проводимому лечению течением с частыми рецидивами и короткими ремиссиями. Наиболее упорным к проводимому лечению является атипичный красный плоский лишай кожи, протекающий в сочетании с атипичными поражениями слизистых оболочек. В таких случаях нередко неэффективны ПУВА-терапия, системные ретиноиды, иммуносупрессанты и кортикостероиды, применение которых связано с

фотохимиотерапии и однократной внутримышечной инъекции 10 мг метотрексата. В обоих случаях лечение с применением экстракорпоральной фотохимиотерапии оказалось значительно более эффективным в отношении ближайших и отдаленных результатов, чем стандартное (делагил, тавегил, наружные аппликации кортикостероидных мазей), а также было патогенетически обоснованным, приводившим к достоверному снижению активности цитотоксических и естественных киллерных клеток при атипичном красном плоском лишае кожи и к значимому снижению активности цитотоксических лимфоцитов при атипичном красном плоском лишае кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта. Эффективность указанного лечения убедительно продемонстрирована клиническими примерами. В конце главы VI подробно изложен разработанный автором на основании проводимого исследования комплексный лечебно-диагностический алгоритм, позволяющий индивидуализировать тактику обследования и лечения больных различными формами атипичного красного плоского лишая кожи и слизистых оболочек полости рта. В заключении автором дан исчерпывающий анализ полученных результатов исследования. Выводы аргументированы, соответствуют поставленной цели и задачам, сформулированным в начале работы. Практические рекомендации четко сформулированы и обоснованы. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы. По теме диссертации опубликовано 25 научных работ, в том числе 16 статей в научных журналах, включенных в перечень ВАК для опубликования основных научных результатов диссертаций, а также получен один патент РФ.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Результаты проведенного диссертационного исследования были внедрены в практическую деятельность консультативно-диагностического

частым развитием серьезных побочных эффектов и многочисленных осложнений.

Недостаточная эффективность лечения атипичного красного плоского лишая во многом объясняется неясностью его этиопатогенеза. Поэтому, несмотря на применяемые терапевтические меры, некоторые из множества клинических форм красного плоского лишая могут персистировать годами, существенно снижая качество жизни пациента, а поражения полости рта способны приобретать клиническое сходство с лейкоплакией и со статистически значимой частотой трансформироваться в рак.

При этом важно учитывать, что применяемые с этой целью методы дифференциальной диагностики атипичного красного плоского лишая, лейкоплакии и плоскоклеточного рака полости рта на основе гистологического исследования биоптата очага поражения порой недостаточно информативны, по сравнению с иммуногистохимическим определением маркеров пролиферации и адгезии в инцизионном панч-биоптате очага поражения.

Приведенные данные свидетельствуют об актуальности разработки современных методов ранней дифференциальной диагностики атипичного красного плоского лишая полости рта с лейкоплакией и плоскоклеточным раком той же локализации, а также новых эффективных подходов к лечению атипичного красного плоского лишая кожи и слизистых оболочек полости рта.

Новизна научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Молочковой Ю.В. была выполнена на современном оборудовании, с применением актуальных клинко-лабораторных и статистических методов исследования. Автором были впервые изучены особенности сочетаний различных форм атипичного красного плоского лишая кожи и атипичного красного плоского лишая слизистых оболочек. Важным научным результатом стала разработка нового

метода дифференциальной диагностики атипичного красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта, лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации на основе иммуногистохимического исследования очага поражения с применением маркера пролиферации Ki67 и маркера адгезии E-кадгерина. В работе были изучены патогенетические особенности и различия в иммунном статусе больных атипичным красным плоским лишаем кожи и атипичным красным плоским лишаем кожи в сочетании с атипичным поражением слизистой полости рта. Разработаны новые клинически высокоэффективные и патогенетически обоснованные методы комплексного лечения больных атипичным красным плоским лишаем кожи с использованием экстракорпоральной фотохимиотерапии и атипичным красным плоским лишаем кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем полости рта с применением метода экстракорпоральной фотохимиотерапии и однократной инъекции 10 мг метотрексата.

Высокая эффективность каждого метода доказана на основании международных стандартов оценки эффективности.

На основании проведенного исследования Молочковой Ю.В. был разработан комплексный лечебно-диагностический алгоритм, позволяющий индивидуализировать тактику обследования и лечения больных различными формами атипичного красного плоского лишая и их сочетаниями у конкретного пациента.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные автором диссертационной работы результаты иммунологического и иммуногистохимического изучения особенностей атипичного красного плоского лишая позволяют расширить представления об этиопатогенезе заболевания. При этом выявленные иммуногистохимические особенности были положены в основу разработки эффективного метода дифференциальной диагностики атипичного красного плоского лишая слизистой полости рта, лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации. Результаты же

иммунологического обследования были положены в основу разработки эффективных и патогенетически обоснованных методов лечения больных атипичным красным плоским лишаем кожи с использованием метода экстракорпоральной фотохимиотерапии, а больных атипичным красным плоским лишаем кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем полости рта –методом экстракорпоральной фотохимиотерапии в сочетании с внутримышечной инъекцией 10 мг метотрексата. Оба метода, не сопровождаясь побочными эффектами и осложнениями, были высокоэффективны в отношении ближайших и отдаленных результатов.

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

Достоверность и обоснованность представленных в диссертационной работе научных положений и выводов несомненна. Научные положения, практические рекомендации и выводы, которые были сформулированы автором в диссертационной работе были основаны на изучении достаточного объема клинического материала и применении современных методов исследования. Автором применены современные статистические методы обработки, которые соответствуют поставленным целям и задачам исследования, удовлетворяющие требованиям доказательной медицины. Все поставленные в исследовании проблемы были полностью решены, выводы диссертации логичны и обоснованы. Таким образом, полученные результаты исследования достоверны и имеют признаки научной новизны.

Общая оценка содержания диссертации

Диссертационная работа выполнена в классическом стиле, изложена на 186 страницах, хорошо проиллюстрирована 54 рисунками и 40 таблицами, что позволяет улучшить восприятие содержания изложенного материала. Работа включает в себя следующие разделы: главы введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, четырех глав с описанием и обсуждением собственных исследований, а также выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, который

включает 225 источников, из них 63 отечественных, 162 зарубежных.

Работа состоит из 8 глав. Во введении автор обосновывает актуальность проблемы атипичного красного плоского лишая, отмечает степень научной изученности и разработанности исследования, формирует цель и задачи исследования, а также научную новизну, практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту, описывает внедрение результатов исследования, указывает данные о личном вкладе автора, апробации работы, публикациях по теме исследования, структуре и объеме работы. Обзор литературы изложен подробно, разделен на 8 подглав, в нем отражены актуальные данные по атипичному красному плоскому лишая, в том числе о его эпидемиологии, разнообразии клинических форм на коже и слизистой оболочке полости рта и половых органов, течении дерматоза, современных способах его диагностики и дифференциальной диагностики, а также о применяемых методах лечения, возможных побочных эффектах и осложнениях, связанных с их применением при атипичных формах красного плоского лишая. Автором аргументированы необходимость дифференциальной диагностики атипичных форм красного плоского лишая полости рта от лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации, а также поиска новых, эффективных и не сопровождающихся побочными эффектами и осложнениями методов лечения атипичных форм дерматоза. В главе «Материал и методы исследования» описывается 97 пациентов атипичным красным плоским лишаем, вошедших в основные и контрольные группы для изучения эффективности применения экстракорпоральной фотохимиотерапии и ее сочетания с однократной внутримышечной инъекцией 10 мг метотрексата. Отражены критерии включения в основные исследуемые группы, подробно описаны группы контроля. Отдельное внимание уделено методам обследования: клиническому осмотру пациентов, определению диагностических индексов, иммуногистохимическим методам определения локализации

иммуногистохимических маркеров Ki 67 и Е-кадгерина, методу выявления фиксированных антител в биоптате кожи и определения поверхностных дифференцировочных антигенов и адгезивных молекул на клетках периферической крови методом проточной цитофлюорометрии, подробно описан метод экстракорпоральной фотохимиотерапии. Также подробно изложены методы статистической обработки полученных результатов, которые позволяют в полной мере решить поставленные автором проблемы.

Раздел, посвященный результатам собственных исследований, состоит из четырех глав. В главе III, посвященной клиническим особенностям атипичных форм красного плоского лишая, автор детально описывает диагностированные у пациентов атипичные формы дерматоза, а также их сочетания на коже и слизистых оболочках полости рта и половых органов. Каждая из описанных форм проиллюстрирована клиническим примером, что повышает убедительность исследования и улучшает восприятие материала.

Глава IV посвящена изучению особенностей пролиферации и экспрессии Е-кадгерина у пациентов с атипичным красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта, лейкоплакией и плоскоклеточным раком той же локализации. В многочисленных таблицах автором убедительно отражены и проанализированы результаты изучения депозитов маркера пролиферации Ki 67 и маркера адгезии Е-кадгерина в 36 биоптатах, в том числе от 16 больных с атипичным красным плоским лишаем полости рта, 13-лейкоплакией и 7- плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. На основании выявленных особенностей предложен метод диагностики атипичного красного плоского лишая полости рта и продемонстрированы результаты его практического использования у 17 пациентов.

Главы V и VI посвящены разработке методов лечения больных атипичным красным плоским лишаем кожи с применением экстракорпоральной фотохимиотерапии и больных атипичным красным плоским лишаем кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта с применением экстракорпоральной

отделения ГБУЗ МО МОККВД, отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф.Владимирского, используются в учебном процессе на кафедре дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им М.Ф.Владимирского при подготовке врачей-ординаторов, а также на циклах первичной переподготовки и сертификационного усовершенствования врачей-дерматовенерологов.

Замечания

Текст диссертационной работы не лишен стилистических огрехов, отдельных опечаток, однако эти недочеты не портят общего положительного впечатления от исследования. Принципиальные замечания по диссертации Молочковой Ю.В. отсутствуют.

Заключение

Диссертация Молочковой Юлии Владимировны на тему: «Атипичный красный плоский лишай кожи и слизистой оболочки рта: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, совершенствование методов лечения», на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10- кожные и венерические болезни является научно-квалификационной работой, которая содержит в себе решение актуальных проблем- дифференциальной диагностики атипичного красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и совершенствования методов лечения атипичного красного плоского лишая кожи, в том числе в сочетании с атипичным поражением слизистой оболочки полости рта, имеющих существенное значение для современной дерматовенерологии.

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.

Отзыв обсужден и утвержден на научно- практической конференции отделов дерматологии и лабораторной диагностики ИППП и дерматозов ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Протокол № 1 от «19» февраля 2019 г.

и.о. ученого секретаря ФГБУ

«Государственный научный центр
дерматовенерологии и косметологии»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

д.м.н.



Чикин Вадим Викторович

Подлинность подписи д.м.н.

Чикина В.В. «заверяю»

; спец. орг. кадров



Н. Мельников

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации

г. Москва, 107076, г. Москва, ул. Короленко, дом 3 стр. 6, тел.: (499) 785-20-40, e-mail: info@cnikvi.ru, <http://www.cnikvi.ru/>