

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.072.10 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 27.05.2019 г. №3

О присуждении Молочковой Юлии Владимировне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Атипичный красный плоский лишай кожи и слизистой оболочки рта: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, совершенствование методов лечения» по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни принята к защите 21.01.2019 г. протокол № 1 диссертационным советом Д 208.072.10 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ №105/нк от 11.04.2012 г.), адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Молочкова Юлия Владимировна, 1989 года рождения, окончила лечебный факультет ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «Лечебное дело». В 2014 году защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему:

«Экстракорпоральная фотохимиотерапия в комплексном лечении красного плоского лишая», по специальности 14.01.10- кожные и венерические болезни.

В период подготовки диссертации соискатель Молочкова Юлия Владимировна работала в должности старшего научного сотрудника отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Диссертация выполнена в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Научные консультанты:

Перламутров Юрий Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Кильдюшевский Александр Вадимович - доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения хирургической гемокоррекции и детоксикации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;

Официальные оппоненты:

Корсунская Ирина Марковна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией физико- химических и генетических основ дерматологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук;

Круглова Лариса Сергеевна - доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации;

Юсупова Луиза Афгатовна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии Казанской государственной медицинской академии - филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации - дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном заключении, подписанным Чикиным Вадимом Викторовичем - доктором медицинских наук, исполняющим обязанности ученого секретаря Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, указал, что диссертационная работа Молочковой Юлии Владимировны «Атипичный красный плоский лишай кожи и слизистой оболочки рта: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, совершенствование методов лечения», представленная к защите 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.

Соискатель имеет 25 научных работ по теме диссертационного исследования, в том числе 16 статей в научных журналах, включенных в перечень Высшей Аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций, а также получен один патент Российской Федерации. Публикации посвящены клиническим особенностям, диагностике и дифференциальной диагностике, а также лечению атипичного красного плоского лишая кожи и слизистых оболочек. Обследование пациентов, анализ полученных результатов и написание статей осуществлялись лично соискателем. Общий объем публикаций составил 9,6 печатных листов и содержит 94% авторского вклада.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Молочкова, Ю.В. Клинико-патоморфологические ассоциации красного плоского лишая./ Ю.В.Молочкова, А.Н.Хлебникова// Российский журнал кожных и венерических болезней .-2016.-Т.19. -№5 .-с. 286-290
2. Молочкова, Ю.В. Экстракорпоральная фотохимиотерапия и метотрексат в лечении атипичного красного плоского лишая. / А.В.Молочков, Ю.В.Молочкова,

А.В.Кильдюшевский, А.А.Глазков// Альманах клинической медицины.-2017 -Т.45. - № 8 - с. 644-651;

3. Молочкова, Ю.В. Эффективность и патогенетическая направленность фотофереза при атипичном красном плоском лишае. / Ю.В.Молочкова, А.В.Кильдюшевский, Ю.Н.Перламутров, А.А.Глазков, В.А.Молочков // Вестник дерматологии и венерологии.-2018 -№ 1 - с. 51-59;

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Баткаева Эдгема Абдуллахатовича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой дерматовенерологии и косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что выводы и практические рекомендации, сформулированные по результатам диссертационного исследования четко соответствуют поставленным цели и задачам, а результаты проделанной научной работы имеют высокую практическую значимость для современной дерматовенерологии. Диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит;

Халдина Алексея Анатольевича – доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы»

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа содержит новые

методологические подходы к дифференциальной диагностике атипичного красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта, а также в ее рамках разработаны новые патогенетически обоснованные методы лечения атипичных форм красного плоского лишая и более эффективные, по сравнению со стандартной терапией как в отношении ближайших, так и отдаленных результатов. Диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Бутова Юлия Сергеевича – доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационное исследование является актуальным, обладающим несомненной научной значимостью и новизной работой, в которой сформулировано продуктивное решение всех поставленных автором проблем и отмечается несомненная теоретическая и практическая значимость для современной дерматовенерологии. Диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Зиганшина Олега Раисовича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что важным достоинством диссертационной работы является то, что она основана не только на уникальном клиническом материале, но и на современных методах лабораторной диагностики, включая иммунологические и иммуногистохимические. Диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Елькина Владимира Дмитриевича – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа выполнена на высоком научном и методологическом уровне с использованием современных методик обследования и лечения. Диссертационная работа отвечает всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается наличием публикаций по тематике представленной к защите диссертации в рецензируемых журналах, выбор ведущей организации – широко известными достижениями в области применения фототерапии в лечении дерматозов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований решена крупная клиническая проблема:

-разработан новый метод дифференциальной диагностики атипичного красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта с веррукозной лейкоплакией и плоскоклеточным раком той же локализации на основе

иммуногистохимического определения в биоптатах очагов поражения маркера пролиферации Ki 67 и маркера адгезии E-кадгерина, а также разработаны новые эффективные и патогенетически обоснованные методы комплексного лечения атипичного красного плоского лишая кожи с использованием экстракорпоральной фотохимиотерапии и атипичного красного плоского лишая кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта с использованием экстракорпоральной фотохимиотерапии и однократной внутримышечной инъекции 10 мг метотрексата;

-предложен новый лечебно-диагностический алгоритм обследования и лечения больных атипичным красным плоским лишаем, основанный на использовании гистологических и иммуногистохимических методов исследования биоптатов очага поражения, а также реакции прямой иммунофлюоресценции видимо здоровой кожи при обследовании больных с подозрением на атипичный красный плоский лишай, а также, на применении метода экстракорпоральной фотохимиотерапии в лечении атипичного красного плоского лишая кожи и его комбинации с 10,0 мг метотрексата при лечении атипичного красного плоского лишая кожи сочетанного с атипичным поражением слизистой оболочки полости рта;

-предложена иммуногистохимическая концепция диагностики атипичного красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта;

-предложены оригинальные суждения, касающиеся патогенетических особенностей атипичного красного плоского лишая кожи и его сочетания с атипичным поражением слизистой оболочки полости рта;

-доказаны преимущества и целесообразность применения комплексного лечения с использованием экстракорпоральной фотохимиотерапии у пациентов с атипичным красным плоским лишаем кожи;

-доказаны преимущества и целесообразность применения комплексного лечения с использованием экстракорпоральной фотохимиотерапии в сочетании с однократной внутримышечной инъекции 10,0 мг метотрексата у пациентов с

атипичным красным плоским лишаем кожи сочетанным с атипичным красным плоским лишаем полости рта;

-доказано, что применение экстракорпоральной фотохимиотерапии в комплексном лечении атипичного красного плоского лишая кожи патогенетически обосновано и обеспечивает снижение активности цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) и естественных киллерных клеток (CD3-CD16+);

-доказано, что применение экстракорпоральной фотохимиотерапии в комплексном лечении атипичного красного плоского лишая кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем полости рта патогенетически обосновано и обеспечивает снижение активности цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+);

-введены новые для отечественной дерматовенерологии иммуногистохимические признаки атипичного красного плоского лишая полости рта, а также определены новые особенности характера иммунных нарушений у пациентов с атипичным красным плоским лишаем кожи и у пациентов с сочетанным атипичным красным плоским лишаем кожи и слизистой полости рта.

Теоретическая значимость исследования обоснована следующим:

-доказанные положения вносят вклад в расширение представлений о распространенности и сочетаниях различных форм атипичного красного плоского лишая кожи и слизистых оболочек у пациентов региона Московской области. Раскрыта взаимосвязь между особенностями определения иммуногистохимических маркеров пролиферации и адгезии у пациентов с атипичным красным плоским лишаем полости рта, которые позволяют проводить его дифференциальную диагностику с лейкоплакией полости рта и плоскоклеточным раком той же локализации;

-обнаружены иммунологические нарушения, свойственные для пациентов с атипичным красным плоским лишаем кожи и иммунологические нарушения характерные для сочетанного атипичного красного плоского лишая кожи и

полости рта, позволившие в дальнейшем оценить эффективность применяемой терапии. Доказано, что атипичный красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта отличается от лейкоплакии и плоскоклеточного рака той же локализации по индексу Ki 67, локализации ядер клеток экспрессирующих Ki-67 и по экспрессии Е-кадгерина;

-доказано, что патогенез атипичного красного плоского лишая кожи связан с активированными цитотоксическими Т-лимфоцитами и естественными киллерными клетками, а патогенез атипичного красного плоского лишая кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем полости рта- с активированными Т-лимфоцитами;

- доказана высокая эффективность применения комплексного лечения с экстракорпоральной фотохимиотерапией у пациентов с атипичным красным плоским лишаем кожи, приводящего к снижению активности цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллерных клеток, а также экстракорпоральной фотохимиотерапии с однократной инъекцией метотрексата у пациентов с атипичным красным плоским лишаем кожи, сочетающимся с атипичным красным плоским лишаем полости рта, приводящего к снижению активности цитотоксических на основе международных стандартов оценки эффективности.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается следующим:

-разработан и внедрен в практическую деятельность консультативно-диагностического отделения ГБУЗ МО МОККВД (г. Москва) и в работу отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ М.Ф.Владимирского (г. Москва) усовершенствованный в ходе диссертационного исследования метод диагностики атипичного красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта с применением иммуногистохимических методов исследования биоптатов слизистой оболочки полости рта с антигенами к Ki-67 и Е-кадгерину;

-разработаны и внедрены в практическую деятельность отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им.

М.Ф.Владимирского методы комплексного лечения больных атипичным красным плоским лишаем кожи с использованием экстракорпоральной фотохимиотерапии и комплексного лечения больных атипичным красным плоским лишаем кожи в сочетании с атипичным красным плоским лишаем полости рта с использованием экстракорпоральной фотохимиотерапии и однократной внутримышечной инъекции метотрексата.

-материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре дерматовенерологии и дерматоонкологии при проведении практических занятий, лекций и семинаров врачам ординаторам, а также слушателям циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки на кафедре дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского

Оценка достоверности результатов исследования выявила следующее: настоящая диссертационная работа была выполнена на достаточном клиническом материале. Исходя из примененных в рамках данной работы современных методов исследования, которые полностью соответствовали четко сформулированным задачам и цели диссертации, примененных актуальных методов сбора и обработки информации, применения высококачественных методик статистической обработки и анализа материала, в том числе, с помощью интегрированной системы статистического анализа и обработки данных Statistica 13.2 (Dell inc., USA), а также Microsoft Excel 2016 (Microsoft corp., USA) с применением расчета средних арифметических значений, стандартных отклонений, медиан и квартилей, критериев Шапиро-Уилка, коэффициента корреляции Спирмена (с расчетом статистической значимости различий коэффициентов между группами), критериев Стьюдента и Манна-Уитни, критерия Стьюдента для зависимых выборок и критерия Вилкоксона, критерия Крускала-Уоллиса (с апостериорными попарными сравнениями критерием Данна с поправкой на множественные сравнения) и точного критерия Фишера с дальнейшими апостериорными попарными сравнениями с поправкой Бонферрони, а также выводов, логично и обоснованно следующих

из проведенного диссертационного исследования, можно сделать заключение о том, результаты выполненной работы являются достоверными.

Личный вклад соискателя несомненен и состоит в планировании и организации проведенных исследований по всем разделам диссертации. Автором лично были установлены цели и задачи, определен объем исследовательских методик, сформирован и обработан первичный клинический материал, проведены статистическая обработка, анализ, интерпретация и обобщение полученных данных. Лично автором осуществлялось ведение и наблюдение 80 пациентов атипичным красным плоским лишаем кожи и полости рта, в частности после проведения лечения с применением экстракорпоральной фотохимиотерапии; осуществлялась работа с архивным материалом (17 историй болезни), проводился забор клинического материала для проведения гистологического и иммуногистохимического исследований. Вклад автора был основным при подготовке публикаций по теме диссертации и при внедрении результатов исследования в лечебный и учебный процессы.

Полученные результаты полностью отражены в 25 печатных работах, из которых 16 входят в перечень рецензируемых ВАК научных журналов и изданий, опубликован 1 патент на изобретение РФ. Материалы диссертации были представлены на научно-практической конференции с международным участием дерматологов и косметологов ЦФО РФ «Актуальные вопросы дерматовенерологии, дерматоонкологии и косметологии» (г. Москва, 2015г.); Междисциплинарной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов (г. Москва, 2015г.); Межрегиональной научно-практической конференции дерматологов и косметологов «Актуальные вопросы дерматовенерологии, дерматоонкологии и косметологии» (г. Москва, 2016г.); I съезде терапевтов Московской области с международным участием (г. Красногорск, 2017г.).

Результаты проведенной исследовательской работы отмечены Премией Губернатора Московской области в сфере науки и инноваций для молодых ученых и специалистов (2016г.).

