

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Мурашкина Николая Николаевича на диссертационную работу
Мончаковской Екатерины Сергеевны на тему: «Оптимизация ведения
больных врожденным буллезным эпидермолизом», представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
3.1.23. Дерматовенерология**

Актуальность исследования

Врожденный буллезный эпидермолиз – это фенотипически и генетически гетерогенная группа генодерматозов, основным проявлением которых является образование пузырей и эрозий на коже и слизистых оболочках вследствие незначительной механической травмы.

Дебют буллезного эпидермолиза приходится на неонатальный период или на первые годы жизни пациентов, что приводит к раннему развитию осложнений, инвалидизации и ранней смертности в случае тяжелых форм заболевания. Патогенез заболевания заключается в развитии мутаций в генах, кодирующих синтез структурных белков кожи, которые обеспечивают прочность интра- и дермоэпидермальных связей. Тяжесть и многообразие клинических проявлений определяется большим числом структурных белков, вовлеченных в развитие заболевания, а также типом самого белка, определяющих сложность клинической диагностики буллезного эпидермолиза.

Тяжелым течением отличаются ряд клинических подтипов пограничного и рецессивного дистрофического буллезного эпидермолиза, а также синдром Киндлер. Характерным клиническим проявлением указанных типов является образование длительно незаживающих эрозий и язв, которые могут сохраняться на коже от месяца до нескольких лет. Такие очаги поражения приводят к развитию быстро метастазирующего плоскоклеточного рака кожи, который является одной из основных причин ранней смертности в данной группе пациентов.

Перевязки с применением неадгезивных перевязочных средств, которые остаются основным методом наружной терапии больных врожденным буллезным

эпидермолизом, обладают низкой терапевтической эффективностью в лечении длительно незаживающих эрозий и язв.

В этой связи актуальность диссертационной работы Мончаковской Е.С. не вызывает сомнений, так как посвящена разработке подходов к диагностике врожденного буллезного эпидермолиза с использованием иммунофлюоресцентного антигенного картирования и патогенетически обоснованного метода терапии с применением аллогенных фибробластов для стимуляции заживления и восстановления синтеза дефицитных белков дермо-эпидермального соединения.

Научная новизна работы

В работе Мончаковской Е.С. впервые проведена оценка распространенности и заболеваемости врожденного буллезного эпидермолиза в Российской Федерации. В структуре распределения больных по типам заболевания установлено преобладание простого типа буллезного эпидермолиза.

Автором показано, что иммунофлюоресцентное антигенное картирование посредством определения белка в области дермо-эпидермального соединения, чей синтез снижен или отсутствует, позволяет установить основной клинический тип врожденного буллезного эпидермолиза.

В результате анализа полученных данных установлено, что внутрикожное введение суспензии аллогенных фибробластов стимулирует заживление длительно незаживающих эрозивно-язвенных очагов поражения кожи и приводит к повышению синтеза дефицитных структурных белков в зоне дермо-эпидермального соединения.

Практическая значимость работы

Значимость полученных результатов заключается в предложенном рациональном подходе к терапии с применением неадгезивных атравматических перевязочных средств и внутрикожного введения аллогенных фибробластов человека при наличии длительно незаживающих эрозивно-язвенных дефектов кожи.

Обоснованность и достоверность основных положений диссертации

Поставленная автором цель исследования, заключающаяся в разработке подходов к диагностике и терапии больных врожденным буллезным эпидермолизом, четко сформулирована. Поставленные задачи решены с использованием достаточного объема клинического материала.

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с применением современных методов исследования и статистической обработки.

Полученные результаты достоверны и легли в основу выносимых на защиту научных положений и выводов. Научные положения, выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и соответствуют поставленным цели и задачам.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 203 источника, в том числе 34 отечественных автора и 169 зарубежных публикаций. Работа изложена на 157 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 50 рисунками.

Глава «**Введение**» посвящена обоснованию актуальности исследования. Автором четко сформулированы цель и задачи, изложены основные положения, выносимые на защиту.

В главе «**Обзор литературы**» проанализированы данные об эпидемиологии врожденного буллезного эпидермолиза, патогенезе и особенностях клинической картины. Обобщены данные о современных методах диагностики и лечения заболевания. В аналитическом обзоре охарактеризованы особенности клинической картины подтипов буллезного эпидермолиза с тяжелым течением, включающей наличие хронических эрозивно-язвенных очагов поражения на коже, склонных к малигнизации и образованию плоскоклеточного рака кожи.

Подчеркнуто влияние структурных белков дермо-эпидермального соединения (коллаген VII и XVII типа, ламинин 332), нарушение синтеза которых оказывает негативное влияние на процесс заживления при буллезном

эпидермолизе. Представлены данные литературы о необходимости проведения иммунофлюоресцентного антигенного картирования для определения нарушения экспрессии структурных белков эпидермиса и зоны дермо-эпидермального соединения. Проанализированы результаты исследований в области этиопатогенетических методов терапии, способствующих ускорению заживления и восстановлению экспрессии дефицитных белков кожи у больных пограничным и рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом.

В главе «**Материал и методы**» автором для достижения цели и решения поставленных задач определены клинический материал исследования и критерии включения пациентов в исследование.

Представлены сведения о картах, разработанных для оценки распространенности и заболеваемости врожденного буллезного эпидермолиза на территории Российской Федерации.

На этапе обследования у пациентов были выделены 2 группы эрозий и язв, разделенные по длительности их существования: 52 эрозии без нарушения сроков эпителизации и 46 длительно незаживающих эрозий и язв.

Для определения экспрессии структурных белков (кератины 5 и 14 типов, коллагены VII и XVII типов, $\alpha 3$, $\beta 3$ и $\gamma 2$ цепи ламинина-332, $\alpha 6\beta 4$ интегрин, плакофиллин-1, десмоплакин, плектин, киндлин-1) дермо-эпидермального соединения в биоптатах кожи больных применялось иммунофлюоресцентное антигенное картирование.

Больным, включенным в исследование, назначали 2 метода терапии: для лечения 52-х эрозий и язв без нарушения сроков эпителизации проводили наружную терапию с применением неадгезивных атравматических перевязочных средств, в края 25 длительно незаживающих эрозивно-язвенных дефектов кожи внутрикожно вводили суспензию аллогенных фибробластов человека. Клиническую эффективность терапии оценивали на 14-е сутки.

Для оценки динамики экспрессии коллагенов VII и XVII типов, $\alpha 3$, $\beta 3$ и $\gamma 2$ цепей ламинина-332, $\alpha 6\beta 4$ интегрина и киндлина-1 на 14-е сутки после

внутрикожного введения аллогенных фибробластов проводилось повторное иммунофлюоресцентное антигенное картирование.

Объем исследованного материала и методы, использованные для статистической обработки, достаточны для получения достоверных результатов.

Глава 3 посвящена описанию результатов собственных исследований. Автором проведена оценка распространенности и заболеваемости врожденного буллезного эпидермолиза в Российской Федерации в 2017-2019 гг. Представлены результаты лабораторного обследования больных и объем, оказываемой медицинской помощи пациентам с врожденным буллезным эпидермолизом на территории Российской Федерации.

Приведено подробное описание клинической картины пациентов, включённых в исследование. Подробно описаны эрозивно-язвенные очаги поражения кожи, включая длительность их существования.

В результате проведения иммунофлюоресцентного антигенного картирования в биоптатах кожи больных выявлено снижение экспрессии структурных белков (кератины 5 и 14 типов, коллагены VII и XVII типов, $\alpha 3$, $\beta 3$ и $\gamma 2$ цепи ламинина-332, $\alpha 6\beta 4$ интегрин, плакофиллин-1, десмоплакин, плектин, киндлин-1) дермо-эпидермального соединения у больных простым, пограничным, дистрофическим буллезным эпидермолизом и синдромом Киндлер.

Установлено, что иммунофлюоресцентное антигенное картирование позволяет определить подтип заболевания статистически значимо чаще в сравнении с клинической диагностикой, основанной на анализе клинико-anamnestических данных ($p < 0,05$).

В результате использования неадгезивных атравматических перевязочных средств на эрозивно-язвенные дефекты кожи со сроком существования менее 1 месяца отмечено статистически значимое сокращение исходной площади эрозий и язв на 14-й и 30-й сутки после проведенной терапии ($p < 0,05$).

При наложении неадгезивных перевязочных средств на длительно (более 1 месяца) незаживающие эрозии/язвы наблюдается также привело к статистически значимому сокращению исходной площади эрозий и язв на 14-й и 30-й сутки

лечения ($p < 0,05$). Однако, сравнение доли сокращения площади на 14-й и 30-й день среди эрозий с нормальным сроком заживления и длительно незаживающих эрозий показало, что на 30-й день лечения сокращение площади эрозий с длительностью существования менее 1 месяца достоверно более выражено по сравнению с площадью длительно незаживающих эрозий/язв ($p < 0,05$).

Анализ результатов внутрикожного введения аллогенных фибробластов в концентрации 5×10^6 , 10×10^6 и 20×10^6 кл/мл человека в края длительно (более 1 месяца) незаживающих эрозий/язв кожи продемонстрировал статистически значимое уменьшение исходной площади эрозий/язв на 14-й и 30-й дни терапии ($p < 0,05$). Сравнение эффективности трех концентраций не показало статистически значимой разницы в доле уменьшения площади по сравнению с исходной площадью ($p > 0,05$).

Проведено сравнение эффективности применения неадгезивных перевязочных средств и внутрикожного введения аллогенных фибробластов в длительно незаживающие эрозии и язвы, которое продемонстрировало, что на 14-е сутки терапии статистически значимое уменьшение исходной площади эрозий наблюдается как после введения фибробластов, так и после применения неадгезивных повязок ($p < 0,05$).

Однако на 30-й день лечения отмечается достоверно более выраженное уменьшение площади после введения аллогенных фибробластов в независимости от концентрации суспензии в сравнении с применением неадгезивных перевязочных средств ($p < 0,05$).

Использование иммунофлюоресцентного антигенного картирования показало, что введение аллогенных фибробластов способствует восстановлению синтеза коллагена VII у больных рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом, коллагена XVII типа и ламинина 332 у больных пограничным буллезным эпидермолизом в 86,95% случаев ($p = 0,049$). Автором выявлена слабая положительная корреляционная связь ($r = 0,498$, $p = 0,015$) между выраженностью уменьшения площади эрозий и язв, и выраженностью повышения экспрессии коллагена VII, коллагена XVII, $\beta 3$ -цепи ламинина 332 и киндлина-1.

В главе «**Заключение**» кратко изложены и проанализированы полученные результаты исследования.

Выводы основаны на результатах собственных исследований и соответствуют цели и поставленным задачам.

Практические рекомендации аргументированы и обоснованы. Полученные в ходе исследования результаты могут служить основанием для практического применения в лечебных учреждениях дерматовенерологического профиля.

По теме диссертации опубликовано 13 работ в научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, в том числе 4 статьи опубликованы в рецензируемых журналах, входящих в международную систему научного цитирования Scopus. Получен 1 патент РФ на изобретение. Кубанов А. А., Карамова А. Э., Чикин В. В., Мончаковская Е. С., Васильев А.В., Воротеляк Е.А., Роговая О.С. Способ лечения больных врожденным буллезным эпидермолизом путем комбинированного применения аллогенных фибробластов человека и живого эквивалента кожи. Патент на изобретение RU 2779997 С2 от 16.09.2022.

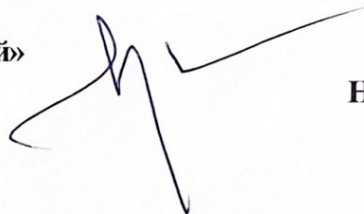
В целом, работа выполнена на современном методическом уровне, содержит достаточный объем материала. Материал изложен хорошим литературным языком и наглядно проиллюстрирован. Текст автореферата соответствует основному содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы и оформлен в соответствии с требованиями.

Заключение

Диссертация Мончаковской Екатерины Сергеевны «Оптимизация ведения больных врожденным буллезным эпидермолизом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23 Дерматовенерология, по своей актуальности, научной новизне и практической значимости является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение научной задачи по разработке подходов к диагностике и

лечению больных врожденным буллезным эпидермолизом с применением аллогенных фибробластов, имеющей значение для дерматовенерологии, и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, изложенным в Постановлении Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в ред. от 18.03.2023 №415). Автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23 Дерматовенерология.

Официальный оппонент
доктор медицинских наук, профессор,
руководитель НИИ детской дерматологии
ФГАУ «Национальный медицинский
исследовательский центр здоровья детей»
Минздрава России



Н.Н. Мурашкин

Подпись д.м.н., профессора Н.Н.Мурашкина, **ЗАВЕРЯЮ.**

Заместитель директора по научной работе
ФГАУ «Национальный медицинский
исследовательский центр здоровья детей»
Минздрава России, д.м.н.



Е.В. Антонова

07.11.2025

Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, дом 2, стр.1
Тел.: +7 (495) 967-14-20
e-mail: info@nczd.ru