

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Гаджимурадова Марата Нурмагомедовича 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 темы исследования

Исследуемая тема в представленной диссертационной работе представляет актуальное направление в разработке методов диагностики и лечения врожденного буллезного эпидермолиза. Актуальность исследования определена редкостью заболевания, многообразием и тяжестью клинических проявлений, быстрым развитием осложнений и выраженным нарушением качества жизни пациентов.

Отсутствие в отечественной литературе данных о частоте применения лабораторных методов диагностики среди пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом в Российской Федерации и фенотипическая вариабельность заболевания обуславливает сложность клинической диагностики, в связи с чем применение автором иммунофлюоресцентного антигенного картирования для определения типа буллезного эпидермолиза с целью уточнения диагноза является актуальной задачей диссертационного исследования.

Постоянное образование пузырей и эрозивно-язвенных дефектов кожи у больных врожденным буллезным эпидермолизом и нарушение процессов репарации приводит к формированию длительно незаживающих дефектов и в дальнейшем к развитию плоскоклеточного рака кожи и ранней смертности, что определяет необходимость разработки методов лечения, направленных на сокращение сроков заживления.

Поскольку основным методом лечения врожденного буллезного эпидермолиза в настоящее время остается симптоматическая наружная терапия с применением неадгезивных атравматических перевязочных средств,

разработка патогенетического метода терапии с применением аллогенных фибробластов с целью сокращения сроков заживления и восстановления дефицитных белков в области дермо-эпидермального соединения является актуальной задачей.

Научная новизна диссертации

Научная новизна диссертационной работы заключается в проведении оценки распространенности и заболеваемости врожденного буллезного эпидермолиза в Российской Федерации, определении структуры распределения больных по типам заболевания. Установлено, что применение иммунофлюоресцентного антигенного картирования позволяет определить тип врожденного буллезного эпидермолиза. Иммунофлюоресцентное антигенное картирование является значимым диагностическим методом в лабораторной диагностике буллезного эпидермолиза. Автором обнаружено, что внутрикожное введение суспензии аллогенных фибробластов ускоряет заживление у больных врожденным буллезным эпидермолизом с длительно незаживающими эрозиями/язвами и приводит к повышению экспрессии дефицитных белков в области дермо-эпидермального соединения на 14-е сутки после проведенного лечения.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций

Работа выполнена на высоком методическом уровне с применением современных методов исследования. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения. В исследовании использован достаточный объем клинического материала. Результаты проведенных исследований подтверждены статистически. Выносимые на защиту положения аргументированы, отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным цели и задачам.

Научно-практическая значимость работы

Диссертантом предложено внедрить в клиническую практику применение неадгезивных атравматических перевязочных средств больным врожденным буллезным эпидермолизом с эрозиями/язвами кожи без нарушения сроков заживления, существующими не более 1 месяца. Больным с длительно (более 1 месяца) незаживающими эрозиями/язвами рекомендовано внутрикожное введение суспензии аллогенных фибробластов человека.

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в практической деятельности ГБУ Республики Дагестан «Республиканский кожно-венерологический диспансер» и ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер». Результаты исследования внедрены в программу обучения студентов и ординаторов, обучающихся по специальности «дерматовенерология» на кафедре кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» и на кафедре кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.23 – Дерматовенерология. Результаты проведенной научной работы соответствуют области исследования данной специальности.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 34

русских и 169 зарубежных источников. Работа изложена на 157 страницах машинописного текста, иллюстрирована 18 таблицами и 50 рисунками.

В главе «**Обзор литературы**» обобщены современные данные литературы об этиологии, патогенезе, эпидемиологии, клинической картине и методах диагностики и терапии врожденного буллезного эпидермолиза.

Представлены данные об особенностях эпидемиологии врожденного буллезного эпидермолиза в странах Европа, США в сравнении с оценкой распространенности буллезного эпидермолиза в Российской Федерации. Подробно описаны особенности клинической картины различных клинических подтипов буллезного эпидермолиза, в частности, наличие длительно незаживающих эрозий и язв у больных среднетяжелым и тяжелым рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом. Подчеркнуто раннее развитие плоскоклеточного рака кожи, ассоциированного с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом. Описаны особенности процесса заживления при буллезном эпидермолизе и роль дефицита коллагена VII типа в нем. Проанализированы данные литературы о методах лабораторной диагностики, включая необходимость проведения иммунофлюоресцентного антигенного картирования с целью выявления дефицита или отсутствия синтеза структурных белков эпидермиса и дермо-эпидермального соединения. Систематизированы результаты проведенных экспериментальных и клинических исследований, в которых описаны результаты эффективности и безопасности применения клеточной терапии у больных с пограничным и дистрофическим типами буллезного эпидермолиза, приводящие к улучшению синтеза дефицитных белков (коллагена VII типа, коллагена XVII типа, ламинина-332) у данной группы пациентов.

В главе «**Материал и методы**» автором описаны карты, позволяющие обобщить данные о числе больных с диагнозом «врожденный буллезный эпидермолиз», разработанные для оценки распространенности и заболеваемости врожденного буллезного эпидермолиза на территории Российской Федерации.

В данной главе описано клиническое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное обследование, описание эрозивно-язвенных дефектов кожи, которое учитывало длительность существования эрозий/язв, их размер, характер экссудата, характеристики дна эрозии/язвы и состояние краев и ткани, окружающей эрозию/язву, наличие субъективных ощущений в области дефекта кожи.

На этапе обследования у пациентов были выделены 2 группы эрозий, разделенные по длительности существования на коже: 52 эрозии без нарушения сроков эпителизации и 46 длительно не заживающих эрозий/язв.

Для верификации клинического диагноза всем пациентам проводилось взятие биопсии из очага непораженной кожи с последующим определением 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) в области дермо-эпидермального соединения методом иммунофлюоресцентного антигенного картирования.

Пациентам до включения в исследование проводилось наложение неадгезивных перевязочных средств. Больным, включенным в исследование, назначали 2 метода терапии: для лечения 52-х эрозий/язв без нарушения сроков эпителизации проводили наружную терапию с применением неадгезивных атравматических перевязочных средств, в края 25 длительно не заживающих эрозивно-язвенных дефектов кожи внутрикожно вводили суспензию аллогенных фибробластов человека.

На 14-е сутки после проведенного лечения с применением неадгезивных перевязочных средств и введения аллогенных фибробластов проводилась оценка клинической эффективности терапии. На 14-е сутки после внутрикожного введения аллогенных фибробластов проводилось повторное взятие биопсии для оценки динамики экспрессии белков в области дермо-эпидермального соединения методом иммунофлюоресцентного антигенного картирования.

Описаны методы статистической обработки данных, позволяющие считать полученные результаты исследования достоверными.

В главе 3 описаны результаты собственных исследований. В результате проведенного исследования диссертантом установлено, что распространенность врожденного буллезного эпидермолиза в Российской Федерации в 2017 году составила 4,24 на миллион населения, в 2018 году – 5,29 на миллион населения, в 2019 году - 4,44 на миллион населения. Заболеваемость врожденным буллезным эпидермолизом всего населения Российской Федерации в 2017 году составила 0,25 на миллион населения, в 2018 году - 0,22 на миллион всего населения, в 2019 году - 0,18 на миллион всего населения. Лабораторное подтверждение диагноза проведено лишь у 88 (19%) пациентов. У 154 (34%) пациентов диагноз был установлен только на основании клинических данных и данных анамнеза. Для 210 (46%) пациентов данные по лабораторному обследованию по поводу ВБЭ отсутствовали. Методом иммунофлюоресцентного антигенного картирования диагноз буллезного эпидермолиза подтвержден только 3 (1%) пациентам.

В этой главе дана клиническая характеристика пациентов с подробным описанием клинической картины заболевания, включающим описание эрозивно-язвенных дефектов кожи с учетом длительности существования эрозий/язв, их размера, характера экссудата, характеристики дна эрозии/язвы и состояние краев и ткани, окружающей эрозию/язву, наличия субъективных ощущений в области дефекта кожи.

Автором представлены результаты проведенного иммунофлюоресцентного антигенного картирования с описанием характера 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 с простым, пограничным, дистрофическим буллезным эпидермолизом и синдромом Киндлер.

Установлено, что диагностика буллезного эпидермолиза методом иммунофлюоресцентного антигенного картирования позволила определить подтип заболевания у 30 (90,9%) пациентов, что статистически значимо чаще, чем в случае, если диагностика основывалась лишь на клинико-анамнестических данных ($p < 0,05$). Автором показано, что иммунофлюоресцентное антигенное картирование является значимым диагностическим методом для лабораторного подтверждения диагноза врожденного буллезного эпидермолиза.

Применение неадгезивных перевязочных средств позволяет достигнуть статистически значимого уменьшения исходной площади эрозий без нарушения нормального срока заживления на 14-й и 30-й день ($p < 0,05$).

Полученные результаты внутрикожных инъекций аллогенных фибробластов человека в края длительно (более 1 месяца) незаживающих эрозий/язв кожи приводит к ускорению их эпителизации, что подтверждается статистически значимым уменьшением исходной площади эрозий/язв на 14-й и 30-й ($p < 0,05$) дни терапии. Кроме того, аллогенные фибробласты способствуют восстановлению экспрессии коллагена VII у больных среднетяжелым и тяжелым подтипами рецессивного дистрофического буллезного эпидермолиза и коллагена XVII и ламинина 332 у больных среднетяжелым пограничным буллезным эпидермолизом в 86,95% случаев ($p = 0,049$). Автором показана слабая положительная корреляционная связь ($r = 0,498$, $p = 0,015$) между выраженностью клинического эффекта, заключавшегося в уменьшении площади эрозий/язв, и выраженностью повышения экспрессии дефицитных белков (коллагена VII, коллаген XVII, $\beta 3$ -цепи ламинина 332 и киндлин-1).

В главе «**Заключение**» систематизированы и обобщены полученные данные, кратко сформулированы подходы к выбору терапии у больных врожденным буллезным эпидермолизом с различной длительностью существования эрозивно-язвенных дефектов кожи.

Выводы закономерно вытекают из результатов работы, отражают суть работы, соответствуют цели и поставленным задачам.

Результаты диссертационной работы опубликованы в научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Всего автором опубликовано 13 печатных работ, 4 из 13 статей 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 C2 от 16.09.2022.

В целом диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне и достаточном материале. Текст диссертации изложен хорошим литературным языком, результаты наглядно проиллюстрированы.

Автореферат отражает основное содержание диссертационной работы и оформлен в соответствии с требованиями.

Заключение

Диссертационная работа Мончаковской Екатерины Сергеевны «Оптимизация ведения больных врожденным буллезным эпидермолизом», представленная на соискания ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23 – дерматовенерология является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований решена актуальная задача – разработаны подходы к диагностике и лечению больных врожденным буллезным эпидермолизом с применением аллогенных фибробластов. Представленная работа по своей актуальности новизне, научно-практической значимости и объему выполненных исследований соответствует требованиям п.9 «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в ред. от 18.03.2023 №415), требованиям предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23 – дерматовенерология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, доцент

Заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный

медицинский университет»

Минздрава России



М.Н. Гаджимурадов

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

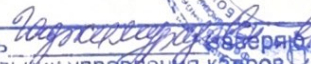
367000, Россия, Республика Дагестан,

г. Махачкала, пл. имени Ленина, д.1

Тел.: 8(8722) 67-07-94; 67-49-03

e-mail: dgma@list.ru



Подпись 
Начальник управления кадров
ФГБОУ ВО "Дагосмедуниверситет"
Минздрав России
06. 10. 2023 г.