

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, заведующего дерматовенерологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации (ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко») Ламоткина Игоря Анатольевича на диссертационную работу Грековой Екатерины Владимировны на тему: «Оптимизация молекулярно-генетического метода диагностики и терапии грибовидного микоза», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10. – кожные и венерические болезни в Диссертационный Совет Д.208.040.10 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Актуальность научного исследования

Актуальность проблемы грибовидного микоза (ГМ) обусловлена широкой вариабельностью клинического течения патологического процесса и трудностью дифференциальной диагностики между различными формами заболевания, что требует междисциплинарного подхода в ведении данных пациентов. Кроме того, патогенез заболевания не до конца изучен, не существует единого алгоритма обследования пациентов с ГМ, не определены генетические маркеры для ранней диагностики ГМ.

Современные методы диагностики заболевания основаны в первую очередь на комплексном подходе. Достоверность диагноза ГМ,

подтвержденного только клиническими, гистологическими и иммуногистохимическими признаками, составляет 50-75%. Методы определения реаранжировки гена Т-клеточного рецептора клеток инфильтрата с помощью ПЦР-исследования не являются универсальными из-за невысокой специфичности в начальных стадиях ГМ, а также наличия группы заболеваний, объединенных понятием «клональные дерматозы».

В последние годы достигнут значительный прогресс в терапии ГМ, однако лечение больных с этим тяжелым, неуклонно прогрессирующим заболеванием представляет значительные сложности.

Важными задачами медицинской науки и, в частности, дерматовенерологии, являются реализация основных канонических доказательной медицины в аспектах диагностики и терапии заболеваний, а также использование достижений фундаментальной науки для улучшения качества жизни пациентов в клинической практике. С этих позиций тему диссертационной работы Грековой Екатерины Владимировны, посвященной оптимизации молекулярно-генетического метода диагностики и терапии ГМ, можно определить как актуальную.

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

В данной работе проводился анализ 27 больных ГМ и 23 больных бляшечным параспориозом со статистической обработкой полученных данных и иллюстрацией материалов исследований, что позволило статистически значимое преобладание уровня экспрессии гена STAT4 у больных на ранних стадиях ГМ по сравнению с больными бляшечным параспориозом, а также усовершенствовать алгоритм диагностики ГМ.

Все больные обследованы согласно существующим критериям ВОЗ, включая современное молекулярно-генетическое исследование для определения уровня экспрессии генов FOXP3, STAT4, интерлейкин (IL)-12. Методы статистической обработки в данной работе надежны и содержательны. Выводы и практические рекомендации полностью

соответствуют поставленным задачам и целям исследования и подтверждаются достаточным количеством клинических наблюдений.

Новизна исследования, полученных результатов

На основании клинических данных и результатов гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов, автором впервые был усовершенствован алгоритм обследования и даны рекомендации по тактике ведения пациентов с ГМ, позволяющий повысить точность ранней диагностики ГМ. Впервые выявлено повышение уровня экспрессии генетических маркеров STAT4, FOXP3 у больных ГМ. Автором также впервые проведен сравнительный анализ полученных результатов гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-биологических методов диагностики с клинической картиной заболевания на примере российской популяции.

Результаты диссертации отражены в 17 печатных работах, 6 из которых опубликованы в изданиях, рецензируемых ВАК, и 2 статьи в журнале, входящем в Scopus, Web of Science (ИФ=4,284).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Грековой Е.В. имеет большое значение для науки и практики, так как отражает чувствительность существующих методов диагностики ГМ и предлагает алгоритм обследования больных ГМ с учетом полученных клинико-анамнестических, гистологических и иммуногистохимических данных в комплексе с определением реаранжировки по генам гамма-цепи Т-клеточного рецептора. Результаты работы в целом позволяют улучшить раннюю диагностику ГМ и дифференциальную диагностику с «клональными дерматозами» и, соответственно, своевременно подобрать адекватное лечение.

Разработана методика и эффективная схема комбинированного метода терапии больных ГМ. Установлено, что комбинация ПУВА-терапии и ИФН- α является более эффективной по сравнению с монотерапией ПУВА.

Кроме того, молекулярно-биологическое обследование всех больных ГМ необходимо для повышения точности ранней диагностики и, соответственно, повышения эффективности комбинированного метода терапии.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Грековой Екатерины Владимировны построена по классической схеме, стилистически выверена, отличается логичностью и последовательностью изложения. Диссертационная работа изложена на 149 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, содержащего 167 источников. Работа иллюстрирована 44 рисунками и 22 таблицами. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне.

Во «Введении» автором приведены научные данные, подтверждающие актуальность проблемы диагностики ГМ и перечислены существующие методы обследования пациентов с данной патологией с указанием их преимуществ и недостатков. Были сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту.

В главе 1 «Обзор литературы» автор описывает эпидемиологию, классификацию, этиопатогенез, клиническую картину и современные методы диагностики ГМ, а также прогноз и методы лечения заболевания.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» детально описана общая характеристика больных, клинические, гистологические,

иммуногистохимические, молекулярно-генетические и инструментальные методы исследования. Для определения уровня экспрессии гена STAT4 в образцах пораженной кожи пациентов с ГМ и бляшечным параспориозом использован метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) и проведен их сравнительный анализ.

В главе 3 «Результаты исследования» автором была описана общая характеристика всех 27 больных ГМ и 23 больных бляшечным параспориозом и проведен сравнительный анализ между больными разными подтипами заболевания. По каждой группе пациентов были представлены данные относительно возраста дебюта и длительности течения заболевания, наличия сопутствующей патологии и даны подробное описание степени поражения кожного покрова и тяжести симптомов, при наличии.

Автором были приведены результаты клинико-анамнестического, гистологического и иммуногистохимического исследования, определения реаранжировки по генам гамма-цепи Т-клеточного рецептора, результатов молекулярно-генетического исследования с использованием ПЦР-РВ.

Установлено, что у больных на ранних стадиях ГМ по сравнению с больными бляшечным параспориозом отмечается статистически значимое преобладание уровня экспрессии гена STAT4, что значительно облегчит раннюю диагностику пациентов и повысит эффективность проводимого комбинированного метода терапии. Кроме того, молекулярно-биологическое обследование больных ГМ необходимо не только с диагностической целью, но и для выявления молекулярной мишени для таргетной терапии и прогнозирования ее эффективности.

В главе 4 «Заключение» автор подробно анализирует необходимость и описывает трудности дифференциальной диагностики ГМ и бляшечного параспориоза, учитывая результаты исследования. Рассмотрены распространенные признаки, диагностируемые у больных ГМ, а также необходимость наблюдения у врачей смежных специальностей. Эта глава показывает, что автор умеет проводить научный анализ полученных данных,

основываясь не только на литературных источниках, но и на материалах собственного исследования.

Выводы и практические рекомендации вполне обоснованы и вытекают из данных проведенного диссертационного исследования.

Принципиальных замечаний по выполненной диссертации нет, можно лишь отметить отдельные стилистические недостатки, которые не носят принципиального характера.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения, изложенные в диссертации, и выполнен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

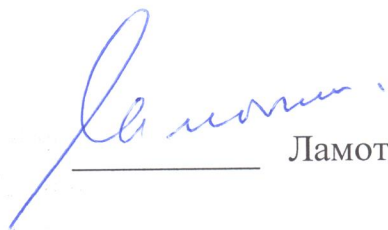
Заключение

Таким образом, на основании изучения диссертационной работы Грековой Е.В. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Оптимизация молекулярно-генетического метода диагностики и терапии грибovidного микоза», выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Олисовой Ольги Юрьевны, можно сделать вывод, что по своей актуальности, объему проведенных исследований, новизне полученных результатов, их теоретической и практической значимости является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи - оптимизация молекулярно-генетического метода диагностики грибovidного микоза, имеющего существенное значение для дерматовенерологии, что полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских

наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

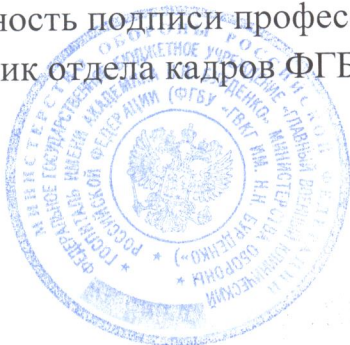
Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.01.10 – кожные
и венерические болезни), профессор,
заведующий дерматовенерологическим отделением
ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко»
105229, г. Москва, Госпитальная пл., д. 3
Телефон: 8 (499) 263-55-55 доб. 51-20
Email: gvkg@mil.ru



Ламоткин Игорь Анатольевич

Подлинность подписи профессора Ламоткина И.А. «заверяю».
Начальник отдела кадров ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко»



Гольдшмидт Ф. Я.

25.09.2019г.