

## ОТЗЫВ

официального оппонента Петуниной Валентины Вадимовны, кандидата медицинских наук, доцента кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Гаджимурадовой Камиллы Маратовны «Клинико-эпидемиологические особенности врождённого буллёзного эпидермолиза и оказание медицинской помощи пациентам», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология

### Актуальность темы диссертационного исследования

Основной причиной снижения качества жизни больных, страдающих врождённым буллёзным эпидермолизом (ВБЭ), являются обширные эрозивно-язвенные и рубцовые поражения кожи, а также сопутствующие заболевания. Каждому типу и субтипу ВБЭ присуща определённая сопутствующая патология органов и систем, развитие которой, зная тип/субтип генодерматоза, можно прогнозировать и, как следствие, планировать превентивные профилактические мероприятия. В Республике Дагестан к началу диссертационного исследования проживало достаточно большое количество пациентов с этим орфанным заболеванием – 127 человек, и у 60% пациентов тип заболевания был неверно диагностирован либо не идентифицирован вовсе, а 9% не состояли на диспансерном учёте. Указанный факт, кроме негативного влияния на прогноз, не позволял рассчитать годовую потребность каждого больного в лекарственных препаратах и изделиях медицинского назначения (ИМН). Так, 47% опрошенных больных ВБЭ в 2019 году получили

от Министерства здравоохранения Республики Дагестан не востребованный ими перевязочный материал, 32% вообще не приобрели перевязочный материал и не были информированы о такой услуге республиканского Минздрава, а для 22% предоставленные ИМН не покрывали годовую потребность пациента в них.

Кроме того, интерес представляет изучение воздействия погодноклиматических факторов и гелиогеофизической обстановки на течение ВБЭ в условиях юга России, а также установление зависимости сроков манифестации и тяжести течения заболевания от местных метеофакторов. Полученные данные позволят адаптировать профилактические мероприятия к особенностям данного региона, при этом нужно учитывать проживание части больных в высокогорных, труднодоступных населённых пунктах. Своевременная диагностика, совершенствование методов лечения ВБЭ, а также возможность на основе полученных клинико-эпидемиологических данных улучшить организацию и качество оказания медицинской помощи этой группе пациентов являются актуальной научной задачей для системы здравоохранения.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что исследование Гаджимурадовой Камиллы Маратовны, посвящённое клинико-эпидемиологическому изучению и профилактике ВБЭ в Республике Дагестан, является актуальным и имеет большое научное и практическое значение.

**Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность полученных данных подтверждается дизайном исследования, строго подчиненного решению поставленных целей и задач, позволившего оценить распределение больных ВБЭ среди субэтнических групп, установить формы наследования, сопутствующие заболевания и сформировать из них вероятные/патогномоничные признаки для каждого типа этого заболевания на основе тщательно спланированного клинико-



эпидемиологического обследования с использованием индивидуальной анкеты-опросника пациента. В процессе очной встречи с больными врач заполнял анкету, содержащую 56 вопросов (Приложения А, Б и В к диссертации), а также разъяснял и демонстрировал деликатные методы ухода за такими пациентами. Фотоизображения участков тела пациентов, определенных решением врача на основе заполненных анкет, а также электронная документация передавались на обсуждение врачебной комиссии Центра ВБЭ Государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Республиканский кожно-венерологический диспансер» (Центр) посредством глобальной информационной системы Интернет. Затем специалист Центра проводил первичный анализ медицинской документации, ставил при необходимости уточняющие вопросы в формате «врач-врач» и «врач-пациент». На заседании врачебной комиссии Государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Республиканский кожно-венерологический диспансер» (ГБУ РД «РКВД») проводилась интерпретация материалов, утверждался тип и субтип ВБЭ, оценивалась тяжесть течения на основании критериев Бирмингемского индекса тяжести буллёзного эпидермолиза (Birmingham Epidermolysis Bullosa Severityscore [BEBS]) (Приложения Г, Д к диссертации), рассчитывалась персонализированная месячная и годовая потребность в ИМН.

Достоверность установленных автором ранее не выявленных генетических мутаций подтверждена современными методами лабораторно-генетического анализа с использованием ПЦР-исследования, заключения исследований отражены в таблице и описании к ней на основе представленной первичной документации. Исследование выполнено на основе самой крупной популяции больных ВБЭ в России.

Обоснованность распределения набора ИМН для каждой из 4 степеней тяжести ВБЭ с последующим персонализированным его расширением подтверждена последующим годичным диспансерным наблюдением и контрольным обследованием больных.

Правомерность использования алгоритмов «Верификации буллёзного эпидермолиза» и «Оказания медицинской помощи и профилактики осложнений у диспансерных больных ВБЭ специалистами комиссии ЦВБЭ», а также обоснованность подходов к первичной и вторичной профилактике заболевания, комбинированного дистанционного формата диспансерного наблюдения подтверждены приказом Министра здравоохранения РД №1155-Л МЗ РД от 03.09.2021 года «Об оказании медицинской помощи больным врождённым буллёзным эпидермолизом», который является основным нормативным документом для специалистов региона, осуществляющих оказание медицинской помощи больным ВБЭ.

Автором использованы современные методы статистического анализа данных исследования.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно отражены в таблицах, графиках и рисунках и вытекают из полученных результатов.

### **Научная новизна результатов исследования и выводов**

Научная новизна работы вытекает из исследования самой крупной популяции больных ВБЭ в России. Диссертантом обнаружены новые мутации, которые ранее не были описаны в литературе для данной категории пациентов: с.3577delG, с.3577del, с.1054C>T, с.8002G>C (установлен новый аминокислотный вариант р.G2668R), с.1969\_1970dup.

Исследование позволило определить патогномичные проявления каждого типа ВБЭ, которые рекомендуется положить в основу их дифференциальной диагностики. Тетрада признаков (кариес, анемия, фоточувствительность, дисфункция ЖКТ) автором рассматривается как вероятный признак простого типа ВБЭ, а пограничный ВБЭ проявляется манифестацией кариеса и патологии ЖКТ, а также рубцовой алопецией волосистой части головы. Для пациентов с дистрофическим ВБЭ характерны



сочетанные мультиорганные осложнения: анемия, кариес, поражение ЖКТ, фоточувствительность кожи, алопеция волосистой части головы, контрактуры и псевдосиндактилии, анонихия, аплазия кожи, снижение остроты зрения и отставание в физическом развитии. Для пациентов с герпетиформным простым ВБЭ Доулинг-Меара рекомендуется симптоматическая терапия в виде раннего вскрытия пузыря, после чего разрастание элемента прекращается, а своевременная последующая местная терапия ведёт к эпителизации эрозивно-язвенного элемента независимо от температуры окружающей среды.

В работе установлено прогрессирование заболевания в летний период при всех типах ВБЭ, но также выявлены исключения, проявляющиеся в некоторых субтипах. Так, у  $47,37 \pm 11,5\%$  больных простым генерализованным ВБЭ Кёбнера состояние кожных покровов никак не связано с летним повышением температуры, а определяется степенью безопасности окружающей среды. В то же время автор подчёркивает, что  $26,32 \pm 10,1\%$  пациентов этой подгруппы всё же отмечают зуд кожи в жаркое время года и у них же зафиксировано увеличение площади поражения кожи, которое стабилизируется при снижении температуры воздуха.

В условиях распространения новой коронавирусной инфекции предложен дистанционный формат телемедицинского консультирования, учитывающий социально-экономическую, клиническую и технологическую специфику медицинских организаций и пациентов.

Гаджимурадовой К.М. установлены сроки манифестации заболевания в дошкольном возрасте и описана последующая динамика ВБЭ. Так, манифестация ВБЭ на коже и слизистых оболочках у всех больных популяции Республики Дагестан произошла в возрасте до 5 лет:  $96,92 \pm 1,52\%$  – в первый год жизни и  $3,08 \pm 1,52\%$  – позже. К концу дошкольного периода у  $76,62 \pm 4,82\%$  пациентов с простым ВБЭ клинические проявления регрессируют либо состояние не меняется, а пограничный тип ВБЭ продемонстрировал развитие осложнений и ухудшение состояния тяжести клинических проявлений. При

дистрофической форме ВБЭ диссертантом установлено увеличение площади поражения, тяжёлые осложнения органов и систем на втором-третьем году жизни у  $87,88 \pm 5,68\%$ , а в возрасте 3–6 лет – у  $69,7 \pm 8,0\%$ . На основании полученных научных данных Гаджимурадова К.М. рекомендовала практическому здравоохранению комплекс профилактических мероприятий с этим контингентом больных.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Значимость полученных автором результатов для науки заключается в формировании единого научно обоснованного подхода оказания специализированной высококвалифицированной мультидисциплинарной медицинской помощи больным ВБЭ с формированием цифрового контура дерматовенерологической службы с включением в него смежных специалистов. Внедрение в практическое здравоохранение «Школы обучения матерей», телемедицинских технологий, создание комиссии при Центре ВБЭ ГБУ РД «РКВД» из ведущих смежных специалистов и проведение обучающих мероприятий для специалистов амбулаторно поликлинического звена позволило поднять уровень предоставляемых медицинских услуг и качество жизни пациентам, страдающим ВБЭ.

Разработанные диссертантом подходы к предупреждению обострений ВБЭ получили своё отражение в приказе Министерства здравоохранения РД №1155-Л МЗ РД от 03.09.2021 года «Об оказании медицинской помощи больным врождённым буллёзным эпидермолизом», что позволяет: своевременно в раннем детстве идентифицировать тип/субтип ВБЭ, формировать группу высокого риска развития тяжёлых мультиорганных осложнений и планировать персонализированную медицинскую помощь, а также вторичную профилактику; дать оценку эффективности предоставляемых лекарственных препаратов и перевязочного материала;



приобрести необходимые компетенции специалистам, оказывающим медицинскую помощь в амбулаторных условиях.

### **Содержание и структура диссертационной работы**

Научная работа автором четко структурирована, содержит необходимое для облегченного восприятия количество рисунков и таблиц. Её текст построен традиционно и содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, трёх глав собственных результатов исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 179 источников. Из них 68 источников представляют российские публикации, и 111 - зарубежные. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 10 рисунками.

Диссертационная работа Гаджимурадовой К.М. в полной мере соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к структуре кандидатских диссертаций по оформлению, изложению материала, объему и построению.

В разделе «Введение» обоснована актуальность исследуемой проблемы, степень её разработанности. Рассматриваются основные положения работы, аргументируется необходимость создания актуализированного реестра больных ВБЭ, а также алгоритмов верификации, динамического наблюдения и оказания персонализированной медицинской помощи, апробированных диссертантом. Сформулированные цель и задачи соответствуют тематике и направленности научного исследования.

В главе «Обзор литературы» рассматриваются клиничко-эпидемиологические аспекты ВБЭ, подходы к его лабораторной и дифференциальной диагностике, а также к профилактике осложнений. Освещаются современные представления о классификации и патогенетических механизмах генетических заболеваний кожи, вызванных мутациями в генах, регулирующих синтез структурных белков кожи. Автор отмечает, что удельный вес типов ВБЭ существенно отличается в странах мира и в популяции страны, что может быть обусловлено превалированием

определенных мутаций в них, а обеспечение высокого уровня адресной медицинской помощи возможно лишь при наличии в каждом регионе страны актуализированного реестра пациентов с ВБЭ. Кроме того, диссертант анализирует значение клинической телемедицины в аспекте эффективности дистанционной поддержки качества предоставляемых медицинских услуг по профилю «Дерматовенерология». Гаджимурадова К.М. обосновывает целесообразность проведения молекулярно-генетических и клинко-эпидемиологических исследований популяции ВБЭ Республики Дагестан с применением цифровых технологий.

В главе «Материалы и методы» автор даёт характеристику объекту исследования (пол, возраст) и указывает природно-климатические факторы региона, оказывающие воздействие на состояние кожного процесса больных ВБЭ. В разделе подробно описаны этапы изучения автором популяции ВБЭ в Республике Дагестан. Также в этой главе представлены использованные диссертантом методы лабораторного обследования: молекулярно-генетическое исследование способом полноэкзомного секвенирования и иммунофлюоресцентное антигенное картирование материала пациента.

Результаты исследования отражены в трёх последующих главах.

В третьей главе «Клиническая характеристика, подходы к диагностике и оказанию медицинской помощи больным врождённым буллёзным эпидермолизом», состоящей из 4 разделов, три раздела посвящены результатам клинко-anamнестического и лабораторного изучения исследуемого контингента больных ВБЭ, а также их региональным особенностям: частоте доминантных и рецессивных форм, сопутствующим мультиорганным заболеваниям и осложнениям. В четвёртом разделе отражено проведённое симптоматическое и профилактическое лечение больных ВБЭ, а также дана оценка полученных через год результатов. Аргументы диссертанта основаны на анализе BEBS у пациентов до и после терапии.

Четвёртая глава «Апробация дистанционного формата динамического наблюдения больных врождённым буллёзным эпидермолизом» посвящена



описанию проведённой апробации программного комплекса СберЗдоровье/DocDoc для дистанционного медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациентов и их консультирования врачами Центра. Продемонстрирована его эффективность и востребованность пациентами, страдающими ВБЭ. Диссертант пришла к выводу о том, что необходимо организовать сопровождение техническим персоналом ГБУ РД «РКВД» на всём этапе онлайн консультирования процесса использования больным мобильного приложения программы. Последняя обеспечивает защиту персональных данных пользователя и хранение информации о сеансе телеконсультирования.

Глава «Эпидемиология и первичная профилактика врождённого буллёзного эпидермолиза, влияние экзогенных факторов на кожный процесс» информирует о распределении пациентов по городам и районам субъекта, а также среди каких субэтнических групп распространён ВБЭ. Дерматовенерологам республики предписано направлять на консультацию генетика перед вступлением в брак уроженцев из 12 районов с высоким удельным весом больных ВБЭ. Представлен эффект исследованных природно-климатических факторов региона на состояние кожного процесса больных ВБЭ.

В главе «Заключение» проводится глубокий анализ полученных результатов и сопоставление их с данными научной литературы. Представлена частота сопутствующих заболеваний и осложнений при каждом типе ВБЭ, сроки манифестации генодерматоза, роль комплексного клинко-инструментального лабораторного обследования и тщательного собранного семейного анамнеза в верификации клинической формы заболевания. Автор анализирует тяжесть течения каждого субтипа ВБЭ и рекомендует подходы к предупреждению передачи генных мутаций потомству при аутосомно-рецессивном и доминантном типах наследования заболевания. Вторичная профилактика обострений ВБЭ предусматривает создание условий безопасного проживания: мягкой атравматичной мебели и игрушки, одежды

из мягких хлопчатобумажных тканей со швами наружу, мягкой обуви, зубной щётки с мягкой щетиной и фторсодержащей зубной пасты. При этом целенаправленные профилактические мероприятия должны проводиться педиатром и дерматовенерологом с привлечением узкоспециализированных врачей смежных профилей. Разработанный диссертантом с коллегами дистанционный формат телеконсультирования после выработки ТФОМС РД критериев страховых гарантий финансирования сеанса может использоваться в рутинной практике ГБУ РД «РКВД» для динамического наблюдения за больными ВБЭ.

Диссертационную работу завершают выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы и список использованной Гаджимурадовой К.М. литературы. Выводы отражают основные результаты проведённых исследований и соответствуют поставленным задачам.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

#### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертационного исследования в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них в журналах, включенных в Перечень РУДН / Перечень ВАК при Минобрнауки России – 6, в иных изданиях – 10.

**Замечаний по диссертационной работе нет.**

#### **Заключение по работе**

Таким образом, диссертация Гаджимурадовой Камиллы Маратовны «Клинико-эпидемиологические особенности врождённого буллёзного эпидермолиза и оказание медицинской помощи пациентам» является законченным научным трудом, выполненным на высоком профессиональном



уровне. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов представленная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II «Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Учёным советом РУДН, протокол №12 от 23.09.2019 г., а её автор - Гаджимурадова Камилла Маратовна - заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки).

Официальный оппонент,  
кандидат медицинских наук  
(14.01.10 – кожные и венерические болезни),  
доцент кафедры кожных болезней и косметологии  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

В.В. Петунина

Подпись В.В. Петуниной заверяю:

Ученый секретарь  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России  
к.м.н., доцент



О.М. Демина

24.01.2023 г

Адрес организации: 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, телефон: +7 (495) 434-03-29, эл. почта: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru).