

ОТЗЫВ

официального оппонента Матушевой Елены Владиславовны, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» 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

Врождённый буллёзный эпидермолиз (ВБЭ) является орфанным генодерматозом с сопутствующей тяжёлой мультиорганной патологией, требующей пожизненного динамического наблюдения за пациентом, предоставления высококвалифицированной медицинской помощи и обеспечения лекарственными препаратами. В Республике Дагестан зафиксирована самая крупная популяция больных ВБЭ, но реестр отсутствует, у больных не верифицирован их тип и субтип, не проведены генетические исследования, не изучено влияние местных природно-климатических факторов на течение заболевания. Так, $67,12 \pm 3,89\%$ больных состояли на диспансерном учёте с неуточнённым типом ВБЭ, что не позволяло системно организовать больным ВБЭ квалифицированную медицинскую помощь, организовать финансирование персонализированной закупки перевязочного материала, сделать прогноз развития заболевания и запланировать комплекс профилактических мероприятий, привлечь к процессу динамического наблюдения смежных специалистов. Это привело к нарушению оптимальной маршрутизации больных ВБЭ, снижению уровня

предоставляемой им медицинской помощи и, как следствие, развитию тяжёлых осложнений, а также значительному ухудшению качества жизни этого контингента больных. Обеспечение их изделиями медицинского назначения Министерством здравоохранения Республики Дагестан проводилось в сложных условиях формирования заявки на фоне отсутствия республиканского реестра больных ВБЭ. Поэтому 47,24±4,43% опрошенным был предоставлен неостребованный перевязочный материал, а 32,28±4,15% вообще его не получили, и их не информировали о такой услуге республиканского Минздрава.

Стрессом для пациентов с ВБЭ является и процесс транспортировки к врачу-консультанту, который сопровождается болевыми симптомами и дополнительным травмированием кожных покровов. В то же время опасность инфицирования новой коронавирусной инфекцией, иммунодефицитное состояние их макроорганизма требуют кардинально иного подхода к предоставляемым медицинским услугам пациентам с ВБЭ.

Популяция больных ВБЭ Республики Дагестан испытывает воздействие экзогенных факторов в жаркой, морской климатической зоне, сменяющейся сухим горным микроклиматом. Их влияние на сроки манифестации каждого типа ВБЭ и его дальнейшее течение не изучены.

Все вышеизложенное подтверждает, что исследование Гаджимурадовой Камиллы Маратовны, посвящённое научному пониманию процессов развития фенотипа и генотипа в крупной популяции ВБЭ, а также подходов к его профилактике и симптоматическому лечению, является актуальным и имеет большое научное и практическое значение.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность сформулированных в диссертации результатов работы, выводов и рекомендаций обоснована теоретическими решениями и комплексом современных экспериментальных данных, которые не

противоречат известным положениям наук и получены в результате обследования всей популяции больных ВБЭ в Республике Дагестан; базируется на адекватных взаимодополняемых лабораторно-клинических и статистических методах исследования, обоснованных выводах, согласуется с трудами известных отечественных и зарубежных учёных.

Научной новизной диссертационной работы являются изученные автором сроки манифестации ВБЭ, клинические особенности и подходы к профилактике редких форм заболевания в климатических условиях юга страны. Так, жаркая погода в регионе спровоцировала проявление этого генодерматоза в первый год жизни ребенка у $96,92 \pm 1,52\%$ пациентов. Подходы к профилактике разработаны с учётом высокой среднегодовой температуры в регионе. При простом ВБЭ подтипе Доулинг–Меара целесообразно вскрытие пузыря в ранние сроки, так как после этого его прогрессирование прекращается, а последующее адекватно-последовательное местное применение перевязочного материала способствует эпителизации эрозивно-язвенных элементов даже в летний жаркий период. Пациентам с генерализованным простым ВБЭ Кёбнера, которых беспокоит зуд кожи при повышении температуры окружающей среды в летний период, для стабилизации состояния автор предложила пребывание в условиях охлаждённого (кондиционирование) воздуха в помещении. Для больных простым ВБЭ подтипом локализованным Вебера-Кокейна безопасным является передвижение по дому в лёгких носках, частая обработка конечности холодной водой, а в зимнее время - не допускать перегревания ступни чрезмерно тёплой обувью и носками. Им необходима частая смена мягкой обуви, чтобы не вызывать ежедневное трение одних и тех же участков кожи. Кроме того, установлен характер зависимости течения ВБЭ от воздействия экзогенных факторов: ванн с травами, солнечных лучей, температурного режима.

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

Положения и выводы диссертации базируются на фундаментальных подходах к научному исследованию, представленных в классических и современных работах российских и зарубежных ученых. Работа Гаджимурадовой К.М. выполнена на высоком научно-методологическом уровне, а научные положения работы, выводы и практические рекомендации обоснованы и подтверждаются достаточным количеством наблюдений. Для оценки сопутствующей патологии привлекались ведущие смежные специалисты: дерматовенеролог, аллерголог, гастроэнтеролог, кардиолог, невролог, хирург, оториноларинголог, педиатр, стоматолог, офтальмолог, что подтверждает обоснованность установленных автором патогномичных признаков типов ВБЭ. Фактически сплошное обследование больных в популяции этого генодерматоза республики обеспечило репрезентативность формулировки последующих научных положений, выводов и рекомендаций диссертации. Поставленные в анкетах-опросниках вопросы обоснованы и фиксируют клиническую картину, семейный анамнез, *anamnesis morbi*, *anamnesis vitae*, сопутствующие заболевания, реакцию кожи на экзогенные агенты, а их анализ позволяет дать аргументированную оценку «качеству жизни пациента» до и после симптоматической терапии. Поэтому выводы Гаджимурадовой К.М. о результатах применения изделий медицинского назначения, влиянии природно-климатических факторов являются убедительными. Эффективность предложенного автором комбинированного синхронно-асинхронного дистанционного формата предоставления медицинских услуг прошла поэтапную апробацию. На начальном этапе были привлечены к очному обследованию 34 больных. С учетом полученного опыта на следующем этапе апробирован дистанционный формат работы «врач-врач» и «врач-пациент» с межрайонными КВД и районными ЦРБ. Этот комбинированный (синхронно-асинхронный) формат дистанционной

лечебно-диагностической работы был впоследствии задействован в период самоизоляции населения для телемедицинского консультирования 93 больных ВБЭ, проживающих в районах и городах Дагестана. Это достоверно подтверждает приоритет метода телеконсультирования в оптимизации лечебно-профилактической помощи больным ВБЭ. Статистической обработке подверглись все результаты исследования. Вычисляли достоверность средних величин в двух выборках (t-критерий Стьюдента): t – критерий достоверности (доверительный коэффициент), средняя ошибка процентного отношения. При малом числе наблюдений, к которым относили соответствующие условию $R_{xn} \leq 500$, сравнение двух результатов осуществлялось по критерию Стьюдента для малых выборок - формуле Фишера. Таким образом, автором использованы современные методы статистического анализа исследуемых переменных и полученных данных. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным в работе цели и задачам. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно отражены в таблицах, графиках и рисунках. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов.

Ценность для науки и практики результатов работы

В результате молекулярно-генетического обследования пациентов с ВБЭ автором выявлены патогенные мутации, ранее не описанные в научной литературе и не содержащиеся в международной базе данных. В работе также установлены патогномичные и вероятные признаки каждого типа ВБЭ, что несомненно определяет научную ценность диссертационного исследования.

Алгоритм дистанционного формата оказания медицинской помощи с привлечением смежных специалистов снял проблемы стресса и травматизации, вызываемые транспортировкой пациента с тяжёлыми

формами ВБЭ на очный приём, а также минимизировал затраты рабочего времени. В результате исследования установлены формы наследования ВБЭ у всех пациентов в популяции региона и, на основании этих данных, разработаны подходы к первичной и вторичной профилактике ВБЭ. Эти рекомендации вошли в приказ Министра здравоохранения РД №1155-Л МЗ РД от 03.09.2021 года «Об оказании медицинской помощи больным врождённым буллёзным эпидермолизом» и являются руководством для главных врачей подведомственных медицинских организаций при предоставлении медицинской помощи больным ВБЭ.

Структура и содержание работы

Диссертация Гаджимурадовой Камиллы Маратовны представлена на 170 страницах компьютерного текста и оформлена согласно существующим требованиям, содержит 19 таблиц и 10 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, содержащего 179 источников, из них отечественных – 68 и зарубежных – 111, а также приложений.

Во введении основательно обоснована актуальность выбранной темы диссертационного исследования, чётко сформулированы цели и задачи, изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость, определены положения, выносимые на защиту.

Первая глава охватывает обширный обзор научной литературы, посвящённый тематике ВБЭ, с раскрытием генетических мутаций заболевания, клиники, лабораторной и дифференциальной диагностики, профилактики, эпидемиологии и основ телемедицинских технологий. Анализ данной главы позволяет отметить, что автор владеет изучаемой проблемой и знает научные труды отечественных и зарубежных учёных, посвящённых теме диссертационной работы.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследований. В ней дана характеристика объекту исследования и подходам к его изучению. Автором подробно описаны этапы клинического очно-дистанционного обследования пациентов из популяции ВБЭ, как находившихся на диспансерном учёте, так и впервые выявленных в процессе проведённого мониторинга. Представлены гендерное распределение и возраст объекта исследования, а также сведения о специализированных программах дистанционного медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациентов. Воздействие природно-климатических факторов и наружных процедур на состояние кожного процесса больных ВБЭ изучалось посредством анкет, представленных в приложении. В этой главе представлены сведения о методах лабораторной диагностики генетических мутаций и статистической обработки результатов исследования.

В третьей главе идентифицировали клиническую форму ВБЭ в пределах типа и субтипа, а также степень тяжести его течения. Отмечено, что патогномичным признаком всех типов ВБЭ являются рецидивирующие пузырьные элементы кожи (эрозии) и слизистых оболочек. Рассмотрен алгоритм верификации ВБЭ, а также сформулированы подходы к вторичной профилактике заболевания с учётом сроков манифестации пузырьных высыпаний и динамики экзогенных проявлений. У 12 больных с помощью молекулярно-генетического исследования установлены мутации в генах и дана оценка их патогенности. Изучены преобладающие в популяции ВБЭ Республики Дагестан сопутствующие заболевания и осложнения, организован подход к их профилактике с привлечением на постоянной основе высококвалифицированных специалистов смежных специальностей, а результаты годичной терапии каждого типа проанализированы и представлены в этой главе.

В четвёртой главе диссертации представлены данные апробации программного комплекса СберЗдоровье/DocDoc для телемедицинского консультирования пациентов, страдающих ВБЭ. Изучено мнение больных о

результатах онлайн консультирования: семеро оценили такой формат для себя как приоритетный, а один признал его непривычным, но удобным и эффективным. Установлены причины по которым часть пациентов не воспользовались услугой дистанционного динамического наблюдения, в связи с чем также проведены мероприятия по их устранению.

В пятой главе диссертации приведены данные по изучению влияния природно-климатических факторов и наружных процедур на течение ВБЭ, а также его распределение по городам и районам республики, родословная больных, что позволило планомерно провести профилактические мероприятия.

В разделе **заключение** автор проводит анализ полученных результатов.

Пять выводов сформулированы на основе полученных результатов и полностью соответствуют задачам исследования.

В диссертационной работе приведены практические рекомендации по первичной и вторичной профилактике ВБЭ, его симптоматической терапии, подходы к телемедицинскому консультированию и установлены административно-территориальные единицы, нуждающиеся в этом формате динамического ведения пациентов.

Основные положения, выводы и рекомендации по использованию результатов проведенного исследования научно обоснованы, достоверны и обеспечены достаточным количеством данных. Содержание диссертационной работы Гаджимурадовой Камиллы Маратовны полностью соответствует заявленной специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертационного исследования в научной печати

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 6 научных статей в журналах, включенных в Перечень РУДН / Перечень ВАК

при Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в иных изданиях – 10.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание и оформление автореферата Гаджимурадовой Камиллы Маратовны «Клинико-эпидемиологические особенности врождённого буллёзного эпидермолиза и оказание медицинской помощи пациентам» полностью соответствует диссертации, достаточно полно отражает её разделы и положения и резюмирует полученные результаты.

Замечания по диссертационной работе

На наш взгляд для каждой степени тяжести можно разработать подходы к профилактике осложнений, хотя автор работы применила их с учётом типа/субтипа и особенностей проявления заболевания в зависимости от времен года, что также является научным решением проблемы.

Заключение по работе

Диссертационное исследование Гаджимурадовой Камиллы Маратовны «Клинико-эпидемиологические особенности врождённого буллёзного эпидермолиза и оказание медицинской помощи пациентам» представляет собой законченную научно-квалифицированную работу, выполненную на высоком профессиональном уровне. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и уровню проведенных исследований диссертационная работа в полной мере 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:

профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии
Академии постдипломного образования
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,
д.м.н. (14.01.10 Кожные
и венерические болезни),
профессор



Матушевская Е.В.

Дата: 18.01.2023

Подпись д.м.н., профессора Матушевской Е.В. заверяю:

Ведущий специалист по кадрам
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России
Отдел по управлению персоналом
и трудовыми отношениями



Полякова О.Л.

Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».

Почтовый адрес: 125371, Российская Федерация, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 91

Телефон: +7 (495)491-90-20

Адрес электронной почты: info@medprofedu.ru

Адрес сайта организации: <https://www.medprofedu.ru>