

«Утверждаю»
Первый проректор
Проректор по научной работе ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов»
д.ф.н., профессор Н.С. Кирабаев



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» о научно-практической ценности диссертации Свечниковой Елены Владимировны «Торпидное течение атопического дерматита: обоснование новых диагностических возможностей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Актуальность исследования.

Актуальность темы определяется значительным ростом частоты атопического дерматита в последние годы (Бакстон П., 2006; Хёгер П.Г., 2013). При этом в Европе частота атопического дерматита составляет от 15 до 20 %, в России – от 5,2 до 15,5 % (Кондюрина Е. Г., 2004; Кубанова А. А., 2004). Остро стоит проблема своевременной и адекватной диагностики и терапии атопического дерматита (Сергеев Ю.В., 2005). (Бакстон П., 2006; Хэбиф Т. П., 2008). Распространенность атопического дерматита в Новосибирске среди детей дошкольного возраста достигает 17,4 % (Кондюрина Е. Г., 2004). Этиологическая природа этого заболевания остаётся недостаточно изученной, несмотря на существенный прогресс в развитии молекулярно-генетических технологий. Для их обоснованного применения необходима проверка эффективности такого подхода. Значительная часть генов-кандидатов АД связана с функционированием иммунной системы, формированием кожного барьера, но есть и другая часть,

связанная с нарушениями обмена веществ. Персонализированные стратегии диагностики и лечения базируются на фундаменте доказательной медицины.

До настоящего времени отсутствует единая общепринятая классификация, позволяющая выделить основные типы, как самого заболевания, так и его течения. В Российском национальном согласительном документе по наружной терапии атопического дерматита (2004) выделяется три основных степени тяжести процесса: легкое течение заболевания, среднетяжелое и тяжёлое. При среднетяжелом течении отмечается распространенный характер поражения с обострениями до 3–4 в год, увеличивающейся их длительностью. Со временем процесс приобретает упорное, торпидное течение с невыраженным эффектом от проводимой терапии. Проблема заключается в том, что, несмотря на применение всего арсенала современных методов лечения, в заметной части случаев не удаётся добиться продолжительной качественной ремиссии атопического дерматита, то есть приходится констатировать его торпидное течение.

Таким образом, многогранность проблемы АД очевидна. Многие аспекты этого заболевания остаются дискуссионными и требуют решения на современном уровне знаний, с применением комплексного подхода не только к диагностике, но и к лечению. В отечественной и зарубежной литературе не встречено комплексных работ, охватывающих перечисленные аспекты проблемы, что и обусловило актуальность данного исследования.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов.

Определена частота двух наиболее частых мутаций (2282del4 и R501X) в гене FLG среди пациентов с торпидным течением атопического дерматита, которая достигает 15 %, что делает тестирование на эти мутации обязательным элементом алгоритма по поиску этиологических факторов атопического дерматита. Подтверждение факта носительства этих мутаций в гене FLG является основанием для изменения тактики ведения пациента и прогноза развития заболевания. При наличии мутаций в гене FLG основным компонентом схемы лечения становятся эмоленты, восстанавливающие кожный барьер, а

глюкокортикоиды и ингибиторы кальциневрина применяются исключительно для снятия остроты процесса, максимально короткими курсами. Отношение шансов обнаружить носителя делеционного аллеля в группе с АД в 3,7 раза выше, чем в контроле ($p = 0,001$). Высокая достоверность различий получена, в частности, благодаря достаточному размеру исследуемых групп (больные с атопическим дерматитом – 470 человек и контрольная группа – 470 человек).

Показано, что использование хроматографии мочи при обследовании детей в возрасте до 6 лет с торпидным течением атопического дерматита помогает индивидуализировать назначаемую диету, а также своевременно диагностировать наследственные болезни обмена веществ. Доля детей с изменениями по результатам хроматографии мочи при торпидном течении атопического дерматита превышает 80 % в изученной возрастной группе.

По результатам обследования 377 пациентов, доказано, что атопический дерматит может быть одним из первых клинических проявлений ферментопатий и аллергической энтеропатии, поэтому её целесообразно исключать при совпадении дебюта АД с введением в детский рацион продуктов с глютеном.

Показано, что при наличии специфического фенотипа и/или полисистемного заболевания, сочетающегося с атопическим дерматитом с торпидным течением, целесообразно проводить цитогенетическое исследование для исключения/подтверждения хромосомных аномалий. Это обусловлено тем, почти каждый пятый пациент из этой группы оказался носителем какой-либо хромосомной перестройки.

Обнаружено, что полиморфизмы генов иммунного ответа: CTLA4 (rs231775), IL6 (rs1800795), IL1B (rs16944) – ассоциированы с атопическим дерматитом с торпидным течением у женщин. А полиморфизмы генов IL17F (rs763780) и IL1RN (VNTR) не вносят существенного вклада в развитие атопического дерматита с торпидным течением.

Автором исследования Свечниковой Е.В. по результатам работы предложен алгоритм обследования и лечения пациентов с торпидным течением атопического дерматита. На значительном по объёму материале показано, что применение

такого алгоритма почти в половине случаев позволяет найти этиологическую основу развития патологического процесса и добиться значимого клинического улучшения, благодаря этиологически и/или патогенетически обоснованному лечению.

Обоснованность научных положений и выводов.

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечена достаточным объемом выборки, системностью исследовательских процедур и применением современных способов статистической обработки информации: SPSS Statistics 11.5 (SPSS Inc.). Работу отличает стройный продуманный дизайн. Использованы современные молекулярные методы исследования, которые дали возможность решить все поставленные задачи и сделать обоснованные выводы.

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики.

При торпидном течении атопического дерматита для достижения максимального результата от проводимой терапии необходимо искать причины такого развития заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о том, что примерно в половине случаев это обусловлено наследственной предрасположенностью разной этиологии. Для поиска этиологии должны использоваться современные методы исследований, круг которых определяется предварительным диагнозом, основывающемся на результатах осмотра, знакомства с медицинской документацией и анализе семейной истории болезней. Доказано, что при торпидном течении атопического дерматита у детей до 6 лет в большинстве случаев обнаруживаются ферментопатии, заболевания почек, эндокринной системы или наследственные болезни обмена. Хроматография мочи не только позволяет исключить/подтвердить наличие этих состояний, но и помогает индивидуализировать назначаемую диету.

Доля носителей мутаций в гене филагтрина среди больных с торпидным течением атопического дерматита составляет не менее 15%, что делает

тестирование на эти мутации обязательным компонентом алгоритма по поиску этиологических факторов atopического дерматита. Подтверждение факта носительства мутаций в гене FLG является основанием для изменения тактики ведения пациента и пересмотра прогноза развития заболевания, как у пациента, так и его родственников (носителей мутаций).

Разработан оптимизированный алгоритм идентификации ведущих этиологических факторов торпидного течения atopического дерматита. Обосновано применение дополнительных методов диагностики (молекулярно-генетический, хроматография мочи, кариологический).

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты исследования и выводы, сделанные на их основе, могут использоваться при ведении пациентов с atopическим дерматитом с торпидным течением с целью повышения эффективности помощи, оказываемой больным. Предложенный автором алгоритм действий по обследованию и лечению этой категории пациентов существенно упрощает применение, полученных в работе результатов.

Заключение.

Диссертация Свечниковой Елены Владимировны «Торпидное течение atopического дерматита: обоснование новых диагностических возможностей», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение актуальной научной проблемы по разработке и обоснованию применения новых диагностических подходов при торпидном течении atopического дерматита, позволяющих индивидуализировать проводимую терапию и таким образом, повысить её эффективность, что имеет важное значение для дерматологии.

По актуальности, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а сам автор заслуживает искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой кожных и венерических болезней медицинского факультета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» д.м.н., профессором А.Л. Тищенко, обсужден и утвержден на заседании кафедры кожных и венерических болезней медицинского факультета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Протокол № 11 от «1» сентября 2016г.

Заведующий кафедрой кожных
и венерических болезней
медицинского факультета ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов»
доктор медицинских наук, профессор



Тищенко А.Л.

Директор медицинского института ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов»
г. Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Тел.: +7 (495) 434-53-00 E-mail: Rector@rudn.ru



Абрамов А.Ю.