

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Свечниковой Елены Владимировны «Торпидное течение атопического дерматита: обоснование новых диагностических возможностей», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни

Актуальность избранной темы выполненной работы и связь её с планами развития медицинской науки и здравоохранения.

В мире, в том числе и в Российской Федерации, атопический дерматит занимает лидирующие позиции в структуре хронических кожных заболеваний, снижает качество жизни пациента и его семьи, что является большой социально-экономической проблемой. В последние десятилетия отмечается значительный рост частоты аллергических заболеваний, одно из ведущих мест среди которых занимает атопический дерматит (Бакстон П., 2006; Хёгер П.Г., 2013; Ogrodowczyk A. 2014), в России – 5,2-15,5% (Кондюрина Е.Г., 2004; Кубанова А.А., 2004). Поэтому проблема своевременной и адекватной диагностики и терапии этого заболевания в настоящее время приобрела особую медицинскую и социальную значимость (Кунгуров Н.В. и соавт., 2013; Кубанова А.А. и соавт., 2014; Wollenberg A., 2016). В развитии заболевания важным представляются как генетические, так и средовые факторы, системные и органные иммунопатологические отклонения, что часто приводит к длительному, хроническому течению процесса и неэффективности проводимой терапии. За последние десятилетия значительно изменился вектор научных исследований проблемы атопического дерматита: от изучения полиморфизма клинико-морфологических проявлений АД, его эволютивного развития и роли эндогенной патологии в формировании тяжелых, торпидно протекающих форм заболевания (Торопова Н.П., 1986; Суворова К.Н., 1989), до прецизионного исследования иммунопатогенеза дерматоза и роли молекулярно-генетических девиаций в качестве этиологической основы нарушения функции эпидермиса (Heimall J., Spergel J.M., 2012; Leung D.Y.M., 2013; Lyons J.J. et al., 2015). Остаются не до конца изученными многие аспекты атопического дерматита, что требует

комплексного решения проблемы на современном уровне знаний с определением характера и особенностей генетической предрасположенности к развитию, роли ферментопатий и коморбидных энтеропатий в формировании причин торпидного течения заболевания, что послужит обоснованием для дифференцирования терапевтических опций, обеспечит результативность лечения. Недостаточность реализации указанной интеграции, отсутствие работ, охватывающих перечисленные аспекты проблемы и совмещающих в себе представления доказательной медицины с персонализированным подходом, и обуславливают актуальность данного исследования.

Новизна полученных научных результатов.

Новизна исследования не вызывает сомнения, так как в результате проведенного исследования получен ряд новых научных данных, имеющих как теоретическое, так и практическое значение, а именно: впервые показано, что хроматография мочи информативный дополнительный метод обследования пациентов с торпидным течением атопического дерматита для выявления ферментопатий у детей в возрасте до 6 лет. Благодаря данному методу врач может индивидуализировать назначаемую диету, а также своевременно диагностировать мультифакториальные заболевания (почек, эндокринной системы и т.д.) и наследственные болезни обмена веществ. В данной научной работе доказано, что атопический дерматит может быть ранним маркером ферментопатий и нарушения обмена веществ и особенно аллергической энтеропатии. Автором показано, что наличие специфического фенотипа или полисистемного заболевания, сочетающегося с атопическим дерматитом, может быть маркером хромосомной патологии. Впервые определена частота двух наиболее частых мутаций (2282del4 и R501X) в гене FLG среди пациентов с торпидным течением атопического дерматита (15 %).

Свечниковой Е. В. установлено, что полиморфизмы генов иммунного ответа rs231775 гена CTLA4, rs1800795 гена IL6 и rs16944 гена IL1B ассоциированы с атопическим дерматитом с торпидным течением у женщин. Полиморфизмы rs763780 гена IL17F и VNTR гена IL1RN не вносят

существенного вклада в развитие атопического дерматита с торпидным течением.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Автор лаконично изложил теоретическую и практическую значимость работы. Автором показано, что у значимой части пациентов отмечается распространенный характер поражения, число обострений до 3-4 в год, увеличивается их длительность, процесс приобретает упорное течение с невыраженным эффектом от проводимой терапии. Полученные исследователем результаты свидетельствуют о том, что в 43% случаев торпидное течение атопического дерматита обусловлено наследственной предрасположенностью разной этиологии (моногенная, хромосомная, мультифакториальная), а у детей до 6 лет в 84 % случаев диагностируются заболевания почек, эндокринной системы, наследственные болезни обмена и ферментопатии, детектируемые с помощью методики хроматографического исследования мочи, что не только позволяет исключить/подтвердить наличие этих состояний, но и помогает индивидуализировать назначаемую диету.

Важным разделом работы является определение доли носителей мутаций в гене филаггрина среди больных с торпидным течением атопического дерматита, составившей не менее 15% от числа обследованных пациентов, что делает тестирование на эти мутации обязательным компонентом алгоритма по поиску этиопатогенетических факторов данного заболевания.

В результате проделанной работы был разработан оптимизированный алгоритм идентификации ведущих этиологических факторов с помощью дополнительных методов диагностики (молекулярно-генетический, хроматография мочи, кариологический) торпидного течения атопического дерматита, что, в свою очередь, позволяет подобрать индивидуализированную этиопатогенетически обоснованную терапию.

Практические рекомендации, разработанные Е.В. Свечниковой для специалистов дерматовенерологов способствуют расширению стандартного спектра диагностических процедур для пациентов с торпидным течением

атопического дерматита, оптимизируют и индивидуализируют тактику терапии и организацию диетического режима для больных. Автор имеет акты внедрения данных практических результатов не только в лечебный, но и в образовательный процесс: при оказании помощи пациентам с atopическим дерматитом Государственного Новосибирского областного клинического диагностического центра, Городской клинической больницы № 1 (г. Новосибирск) и в лабораторно-диагностических исследованиях Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины (г. Новосибирск), в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии, кафедры медицинской генетики и биологии Новосибирского государственного медицинского университета.

Личный вклад автора заключается в сборе, обработке и анализе всего материала, представленного в диссертации.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Диссертанткой определена цель работы по обоснованию, разработке и применению новых диагностических подходов при торпидном течении atopического дерматита. В соответствии с поставленной целью последовательно и корректно сформулированы основные задачи исследования, методологической основой которых являлись клинические, адекватные и современные лабораторные исследования: хроматографические, молекулярно-генетические и цитогенетические.

В результате проделанной работы и обоснования полученных результатов диссертанткой сформулированы 6 обоснованных положений выносимых на защиту достаточно полно отражающих суть научно-практического труда. Из сформулированных в диссертации положений выносимых на защиту следуют 7 выводов, которые основаны на полученных и проанализированных данных.

Достоверность и новизна полученных автором результатов.

Диссертация представлена рукописью с соблюдением всех требований ВАК Минобразования и науки РФ, предъявляемых к оформлению

диссертаций, изложена на 208 страницах содержит введение, обзор литературы, описания материала и методов исследования, изложения и обсуждения полученных результатов, общего заключения, выводов, списка литературы. Работа иллюстрирована 38 рисунками и 14 таблицами, список литературы включает 158 источников (42 отечественных и 116 иностранных).

Диссертационное исследование выполнено на достаточном количестве пациентов. Четко сформулированы критерии включения пациентов в данное исследование. В дизайне исследования прослежен алгоритм обследования 470 пациентов с торпидным течением атопического дерматита. Методы исследования, использованные автором, для выполнения поставленной цели адекватны и соответствуют задачам работы. В исследовании использовались: клинические, цитогенетические, молекулярно-генетические и биохимические методы исследования. Для выполнения молекулярно-генетического поиска была сформирована адекватная группа контроля из 470 человек для сравнения частот генотипов и аллелей при генотипировании мутаций 2282del4 (rs558269137) и R501X (rs61816761). По мере выполнения поставленной задачи в исследовании автором поэтапно выполняются расширения комплекса обследования пациентов, такими лабораторными методами как хроматографическое исследование мочи и цитогенетический метод. Особое внимание заслуживает ретроспективный анализ 377 пациентов с установленным диагнозом целиакии или аллергической энтеропатии. Полученные результаты достаточно развернуто представлены в главе результаты и обсуждения. Большое внимание в данной исследовательской работе уделено разбору клинических случаев из различных подгрупп (когорт) пациентов, которые иллюстрированы фотографиями полученных результатов лечения, что представляется крайне интересным и важным, хорошо иллюстрирует клинические аспекты диссертации. Автором приводится развёрнутый анализ полученных результатов. Изложение материала аргументировано и логично обосновывает предлагаемый автором алгоритм обследования лечения пациентов с торпидным течением атопического дерматита.

Достоверность полученных результатов и выводов обоснована и не вызывают сомнения, базируется на большом объеме проведенных исследований, корректной статистической обработке полученных фактических данных.

Полученные диссертантом новые научные данные определяют теоретическую и практическую значимость работы. По теме диссертации опубликовано 19 печатные работы, из них 11 - в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Основные результаты исследования представлены и обсуждены на многочисленных конференциях различных уровней - региональных, всероссийских, международных.

Автореферат отражает основные направления выполненного исследования, хорошо оформлен.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Свечниковой Елены Владимировны нет.

Вопросы, которые не снижают актуальность и ценность представленной работы:

1. Отмечались ли Вами корреляции между тяжестью атопического дерматита и присутствием/отсутствием мутаций и их сочетаний в гене филагрина?
2. Поясните, какие дополнительные или оптимизированные опции наружной терапии необходимы при установлении мутаций в гене филагрина?
3. Чем можно объяснить наиболее частое выявление именно гликозаминогликанов в моче у больных атопическим дерматитом?
4. Каковы возможности практической реализации рекомендуемых диссертантом дополнительных медико-генетических, молекулярно-генетических и цитогенетических исследований у больных атопическим дерматитом?

Заключение.

Диссертация Свечниковой Елены Владимировны «Торпидное течение атопического 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 решена актуальная научная проблема по разработке и обоснованию применения новых диагностических подходов при торпидном течении атопического дерматита, позволяющих расширить представления о генетической предрасположенности к развитию, оптимизировать диагностику коморбидностей и индивидуализировать проводимую терапию, что имеет важное значение для развития медицины, а именно дерматологической.

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 № 842 от 24.09.13 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а сам автор заслуживает искомой степени по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Официальный оппонент:

Заведующая научным клиническим
отделом дерматологии
Государственного бюджетного
учреждения Свердловской области
«Уральский научно-исследовательский
институт дерматовенерологии и
иммунопатологии»
доктор медицинских наук,
профессор



М.М.Кохан

12 сентября 2016 г.

620076, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д.8

тел. раб. 8(343)-218-95-60,

e-mail: mkokhan@yandex.ru

Подпись *Кохан*
заверяю.
Начальник О/К



Бенедиктова Л.С.