

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.

В последние десятилетия у специалистов разных отраслей медицины уделяется внимание атопическому дерматиту. До настоящего времени нет единого мнения специалистов об объеме обследования терапии при данной патологии. Поэтому проблема своевременной и адекватной диагностики, а так же лечения заболевания является актуальной в настоящее время. Частота атопического дерматита в различных популяциях Европы составляет от 15 до 20% (Бакстон П., 2006; Ring J., 2006; Хэбиф Т.П., 2008), в России – 5,2-15,5% (Кондюрина Е.Г., 2004; Кубанова А.А., 2004). Учитывая прогресс в развитии молекулярно-генетических технологий невозможно игнорировать их вклад в представление об этиологической структуре заболеваний, в том числе и атопического дерматита. По западноевропейским данным (Sandilands A, 2007) около половины случаев атопического дерматита связано с дефектом барьерной функции эпидермиса, вызванный мутациями в гене филагтрина. Работ о распространенности в России мутаций в гене FLG до настоящего времени мало, так же остаётся неизвестной и доля атопического дерматита, ассоциированного с мутациями в этом гене. Интенсивно ведётся поиск других генов-кандидатов, вносящих свой вклад в предрасположенность к развитию атопического дерматита. В последние годы учеными многих стран активно обсуждается персонафицированная, или предиктивная медицина. По прогнозам этот подход способен существенно повысить качество лечения конкретного человека. Определение рисков возникновения того или иного заболевания у конкретного пациента поможет рационально подойти к его профилактике и лечению. Качественные, полуколичественные тесты и хроматография мочи в практике дерматолога не применяются, поэтому результаты настоящего исследования позволяют надеяться, что эти методики могут стать хорошими дополнительными методами обследования пациентов с атопическим дерматитом в детском возрасте до 6 лет. До настоящего времени встречалось мало работ о сочетании

атопического дерматита с другим заболеванием кожи и не был проведен анализ возможного взаимовлияния дерматозов. В связи с вышесказанным, диссертационная работа является весьма актуальной.

Новизна полученных научных результатов.

В этом исследовании впервые в России на большой клинической группе (470 человек) определена частота двух самых частых мутаций в гене FLG в группе пациентов с торпидным течением atopического дерматита. Кроме того показано, что полиморфизмы генов иммунного ответа rs231775 гена CTLA4, rs1800795 гена IL6 и rs16944 гена IL1B ассоциированы с atopическим дерматитом с торпидным течением у женщин. А полиморфизмы rs763780 гена IL17F и VNTR гена IL1RN не вносят заметного вклада в развитие atopического дерматита с торпидным течением.

Автором показано, что хроматография мочи у детей в возрасте до 6 лет пациентов с торпидным течением atopического дерматита помогает выявить ферментопатии, оказывающие влияние на течение основного заболевания, а также своевременно диагностировать наследственные болезни обмена веществ. Использование этого метода позволяет индивидуализировать назначаемую диету.

Автором показано, что atopический дерматит может быть первым проявлением аллергической энтеропатии и целиакии. Применение цитогенетического анализа при сочетании специфического фенотипа или полисистемного заболевания с atopическим дерматитом с торпидным течением позволило исключить/подтвердить наличие хромосомных аномалий, доля, которых в исследуемой группе оказалась выше, чем в популяции.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Автором показано, что почти половина случаев atopического дерматита с торпидным течением имеет наследственную подоплёку. Поэтому клинико-генеалогический метод, включающий осмотр пробанда и родственников, составление родословной, определение перечня заболеваний для дифференциальной диагностики, перечня обследований для пробанда и родственников, должен быть обязательным первым этапом консультирования больного с торпидным течением atopического дерматита. В связи со значительным вкладом в гене FLG в развитии atopического автором доказана целесообразность проведения соответствующего обследования всем пациентам с

торпидным течением заболевания. Всем детям в возрасте до 6 лет с торпидным течением атопического дерматита также необходимо выполнять хроматографический анализ мочи для исключения/подтверждения ферментопатий и/или нарушений обмена веществ. При совпадении времени дебюта дерматоза с введением в пищевой рацион новых продуктов, в том числе содержащих глютен, показано обследование для исключения целиакии и аллергической энтеропатии. Разработанный автором алгоритм значительно повышает практическую ценность выполненного исследования.

Диссертация представлена рукописью с соблюдением всех требований ВАК Минобразования и науки РФ, предъявляемых к оформлению диссертаций, изложена на 208 страницах содержит введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, изложение и обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, список литературы. Работа иллюстрирована 38 рисунками и 14 таблицами, список литературы включает 158 источников (42 отечественных и 116 иностранных).

Автором ясно определена цель работы, которая заключалась в разработке и обосновании применения новых диагностических подходов при торпидном течении атопического дерматита с использованием методов хроматографического исследования мочи, молекулярно-генетического и цитогенетического анализа. В соответствии с поставленной целью достаточно лаконично сформулированы основные задачи исследования.

Литературный анализ, сделанный диссертанткой для обоснования поставленной цели и задач исследования, основан на данных отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Цитируемые источники литературы представлены как отечественными, так и зарубежными работами последних лет, что позволяет составить представление о современном состоянии вопроса.

Достоверность и новизна полученных автором результатов.

Достоверность и новизна полученных автором результатов и выводов не вызывает сомнения. Она подтверждена большим объемом проведенных исследований и корректной статистической обработкой полученных данных. Методы исследования, избранные автором, адекватны поставленным цели и задачам работы и включали: клинические, цитогенетические, молекулярно-

генетические и биохимические методы исследования. Помимо расчётов, которые доказывают статистическую значимость полученных результатов, автором приводится целый ряд клинических случаев иллюстрированных фотографиями. Дизайн исследования позволил достигнуть цели и решить поставленные задачи. Все материалы, представленные в диссертации, основаны на обследовании 470 пациентов с торпидным течением atopического дерматита, а также 470 человек группы контроля для сравнения частот генотипов и аллелей. В работе ретроспективно проанализированы медицинские карты 377 пациентов с установленным диагнозом целиакии или аллергической энтеропатии. Свечниковой Е. В. приводится поэтапный анализ полученных результатов.

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

Глава результаты и обсуждение представлена в виде подробного анализа для выделения условно называемой моногенной формы atopического дерматита. Применение качественных, полуколичественных тестов и метода хроматографии мочи при торпидном течении atopического дерматита позволяет рассматривать данный метод как дополнительный в практике дерматовенеролога, позволяющий выявить ферментопатии и болезни обмена веществ у детей с atopическим дерматитом. Подробно сделан анализ сочетания atopического дерматита с хромосомными, моногенными и мультифакториальными заболеваниями, при которых он является одним из ведущих симптомов. Отдельно проведён ретроспективный анализ особенностей течения atopического дерматита при аллергической энтеропатии и целиакии.

Особое внимание уделено анализу ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов с наследственной отягощенностью, уровнем эндогенных показателей, факторами риска atopического дерматита. Этот раздел диссертации является особенно актуальным для накопления знаний об этиологии atopического дерматита.

Практическое значение работы. Полученные Е.В. Свечниковой научно обоснованные данные являются основанием для оптимизации прогнозирования течения atopического дерматита, выявления риска торпидного течения этого дерматоза и риска низкой эффективности стандартной терапии.

Практические рекомендации по итогам исследования адресованы в первую

очередь врачам-дерматовенерологам, оказывающим медицинскую помощь пациентам с атопическим дерматитом. Для них аргументировано, в схематичной форме предложен алгоритм обследования и лечения пациентов с торпидным течением атопического дерматита.

Полученные диссертантом новые научные данные определяют теоретическую и практическую значимость работы. Значимость для современной науки выводов и рекомендаций автора подтверждена публикациями. По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, 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 полностью отражает содержание диссертации и основные направления выполненного исследования.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Свечниковой Елены Владимировны нет. Несколько спорным представляется термин «моногенный атопический дерматит». Вероятно, правильнее было бы говорить о мажорной мутации. Разделы, посвященные мастоцитозу и лангенгансоклеточному гистиоцитозу, представляется оправданным объединить в главу «Маски атопического дерматита». В тексте диссертации имеется несколько повторов. Вышеуказанные замечания не снижают научной ценности диссертационного исследования. Вопросы, которые так же не снижают актуальность и ценность представленной работы:

- 1) Учитывалась ли этническая принадлежность пациентов исследуемых групп?
- 2) Какова может быть доля больных со всеми мутациями в гене FLG при атопическом дерматите в России?

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 индивидуализировать проводимую терапию, что имеет важное значение для развития медицины, а именно 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 № 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.

Профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

К. Монахов

Константин Николаевич Монахов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург,

ул. Льва Толстого, д. 6-8

Телефон 8 (812) 338-71-72,

E-mail: knmonakhov@mail.ru

13 сентября 2016 г.

