

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Тихомирова Александра Александровича 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 научного исследования.

В последние десятилетия отмечается значительный рост частоты атопического дерматита. Поэтому остро стоит проблема своевременной и адекватной диагностики и терапии этого заболевания. Частота атопического дерматита в различных популяциях Европы составляет от 15 до 20%, в России – 5,2-15,5%. Активно изучается этиология этого заболевания. В руководстве Хёгера Петера (2013) выделено три основных вида дефектов при атопическом дерматите: дефекты барьерной функции эпидермиса; дефекты врождённого иммунитета, дефекты иммунной регуляции. Существенный прогресс в развитии молекулярно-генетических технологий вносит изменения в представления об этиологической структуре атопического дерматита. На дефекты барьерной функции эпидермиса вследствие мутаций в гене филагтрина, по западноевропейским данным приходится около половины случаев атопического дерматита. В онлайн OMIM при поиске по ключевым словам «atopic dermatitis» находится 96 рефератов. Значительная часть этих генов и фенотипов связано с функционированием иммунной системы, формированием кожного барьера, но есть и другая часть, связанная с нарушениями обмена веществ. Доля нарушений обмена веществ в качестве причины развития фенотипа атопического дерматоза остаётся неизвестной. До сих пор остаётся неизвестной и доля атопического дерматита, ассоциированного с мутациями в гене FLG, в России. Интенсивно ведётся поиск других генов-кандидатов, вносящих свой вклад в предрасположенность к развитию атопического дерматита. В базе данных

HuGE Navigator содержится информация о 224 генах, проверенных на ассоциацию с атопическим дерматитом. Проведен ряд полногеномных ассоциативных исследований атопического дерматита. Информации накоплено уже много, но чтобы использовать её в практической медицине, необходимы исследования, в которых бы разрабатывались бы и проверялись на эффективность алгоритма ведения больных, совмещающие в себе представления доказательной медицины с персонализированным подходом. В связи с вышесказанным, диссертационная работа является весьма актуальной.

Научная новизна исследования.

Новизна исследования не вызывает сомнения. В результате проведенного исследования получен ряд новых научных данных, имеющих как теоретическое, так и практическое значение. Впервые показано, что хроматография мочи является информативным дополнительным методом обследования пациентов с торпидным течением атопического дерматита для выявления ферментопатий у детей в возрасте до 6 лет. Его использование помогает индивидуализировать диету назначаемую детям с торпидным течением атопического дерматита, а также своевременно диагностировать наследственные болезни обмена веществ.

Автором показано, что атопический дерматит может быть первым проявлением аллергической энтеропатии и целиакии. А наличие специфического фенотипа или полисистемного заболевания, сочетающегося с атопическим дерматитом с торпидным течением может быть маркером хромосомной патологии и требует исключения/подтверждения с помощью цитогенетического анализа.

Впервые определена частота двух наиболее частых мутаций (2282del4 и R501X) в гене FLG среди пациентов с торпидным течением АД (15 %). Показано, 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 АД с торпидным течением.

Практическая значимость работы.

При торпидном течении атопического дерматита, необходимо искать причины такого развития заболевания. Как минимум в 46 % случаев это обусловлено наследственной предрасположенностью разной этиологии (моногенная, хромосомная, мультифакториальная). В первую очередь, необходимо исключить/подтвердить моногенные и мультифакториальные наследственные заболевания, при которых встречаются симптомы, характерные для АД. Для этого должны использоваться все современные методы исследований, круг которых определяется предварительным диагнозом, базирующимся на результатах осмотра, знакомства с медицинской документацией и анализа семейной истории болезней. Проведение курса лечения основного заболевания с выдачей рекомендаций по образу жизни, физической активности, особенностям рациона питания позволяет добиться существенного улучшения состояния кожи. Установленные факторы риска возникновения и развития торпидного течения АД позволили разработать оптимизированный алгоритм идентификации ведущих этиологических факторов с помощью дополнительных методов диагностики (молекулярно-генетический, хроматография мочи, кариологический) торпидного течения АД, что в свою очередь позволяет подобрать индивидуализированную этиопатогенетически обоснованную терапию АД.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, сформулированных в диссертации, обеспечены достаточно трудоемким дизайном исследования, что позволил достигнуть цели и решить поставленные задачи. Диссертационное исследование выполнено на большом количестве клинических наблюдений и выборок. Материалы, представленные в диссертации, основаны на обследовании 470 пациентов с торпидным течением атопического дерматита, 470 человек группы контроля для сравнения частот генотипов и аллелей и 377 пациентов с установленным

диагнозом целиакии или аллергической энтеропатии. Молекулярно-генетическое исследование проведено 470 пациентам с торпидным течением atopического дерматита и 470 человек группы контроля. Автором приводится развёрнутый поэтапный анализ полученных результатов. Изложение материала аргументировано и логично обосновывает предлагаемый автором алгоритм обследования лечения пациентов с торпидным течением atopического дерматита. Помимо стандартных расчётов, доказывающих статистическую значимость полученных результатов, автором приводится целый ряд клинических случаев с подробным описанием и фотографиями.

Методы исследования, избранные автором, адекватны поставленным цели и задачам работы и включали: клинические, цитогенетические, молекулярно-генетические и биохимические методы исследования.

Достоверность полученных результатов и выводов обоснована большим объёмом проведенных исследований и корректной статистической обработкой полученных данных.

Оценка содержания работы.

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).

Диссертанткой чётко определена цель работы, заключающаяся в разработке и обосновании применения новых диагностических подходов при торпидном течении atopического дерматита с использованием методов хроматографического исследования мочи, молекулярно-генетического и цитогенетического анализа. В соответствии с поставленной целью последовательно и корректно сформулированы основные задачи исследования.

Поставленную цель и задачи исследования автор обосновывает обстоятельным анализом данных отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Цитируемые источники литературы представлены главным образом, работами последних лет, что позволяет составить представление о современном состоянии вопроса.

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) Как выбирались полиморфизмы для исследования?
- 2) Может ли с появлением новых методов диагностики оказаться выше доля наследственно обусловленного атопического дерматита с торпидным течением?

Заключение. Диссертация Свечниковой Е.В. «Торпидное течение атопического дерматита: обоснование новых диагностических возможностей» является самостоятельным, законченным научно-квалификационным трудом. В диссертации, на основании проведённых исследований и разработанных рекомендаций, осуществлено решение крупной научной проблемы по разработке и обоснованию применения новых диагностических подходов при торпидном течении атопического дерматита, позволяющих индивидуализировать проводимую терапию, что имеет существенное значение для дерматологии.

Таким образом, диссертационная работа Свечниковой Елены Владимировны отвечает требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, а её автор Свечникова Е.В. заслуживает присуждения искомой учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, доцент

профессор кафедры дерматовенерологии

педиатрического факультета

ГБОУ ВПО «Российский национальный

исследовательский медицинский университет

имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1.

Тел. кафедры: +7 (495) 9369381

E-mail: tikhal@mail.ru

Тихомиров

Александр Александрович

