



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе

ФГБОУ ВО «ФИМУ» Минздрава России

К.М.Н., доцент

Е.Д. Божкова

« 14 » июля 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Макеенко Оксаны Алексеевны «Обоснование использования высокочастотного ультразвукового сканирования кожи и генетических тестов у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Актуальность исследования. Ксероз кожи является широко распространённым состоянием и часто встречается на фоне атопического дерматита и вульгарного ихтиоза. Как результат нарушения функции эпидермиса, сухость кожи связана с изменениями в роговом слое кожи, который играет важную роль в формировании надёжного кожного барьера. Клинические рекомендации по лечению атопического дерматита основываются главным образом на степени тяжести заболевания, при этом не учитывается эндотип заболевания. Так как атопический дерматит имеет гетерогенный характер, то пациенты по-разному реагируют на определённую терапию. Появление новых таргетных методов лечения атопического дерматита привело к необходимости разделения пациентов с учётом иммунологических биомаркеров. Биомаркеры можно получить из крови, образцов биопсии кожи, но из-за своего инвазивного характера трудно использовать в крупномасштабных клинических исследованиях и у пациентов детского возраста. Высокочастотное ультразвуковое сканирование (ВЧ УЗ) является неинвазивным, безопасным, широко распространённым диагностическим методом. В настоящий момент практически нет данных о

применении высокочастотного ультразвукового исследования у пациентов с вульгарным ихтиозом и пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филагтрина, которые приводят к изменению структуры эпидермиса. Определение высокочастотных ультразвуковых биомаркеров позволит отличить атопический дерматит от вульгарного ихтиоза даже при наличии зуда. Таким образом, определение специфических биомаркеров, определяющих разные эндотипы атопического дерматита, имеет особое значение для определения степени тяжести заболевания, дифференциальной диагностики дерматозов, сопровождающихся ксерозом. В связи с этим, актуальность темы диссертационного исследования Макеенко О.А., целью которого является определение возможностей сочетания молекулярно-генетических и неинвазивных инструментальных методов исследования для оценки морфофункциональных параметров кожи у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом, не вызывает сомнений.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов. В проведенном диссертационном исследовании установлено, что у пациентов с атопическим дерматитом тяжёлой степени тяжести регистрируются генотип *C/T* гена *IL4* в 50% случаев и генотип *G/A* гена *TNF* в 33% случаев в сочетании с патогенными вариантами нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филагтрина, т.е. носительство аллеля «Т» и «А» является фактором риска тяжелого течения атопического дерматита резистентного к стандартной терапии.

Впервые установлено, что у пациентов с атопическим дерматитом без вульгарного ихтиоза толщина дермы и субэпидермальной гиперэхогенной полосы в локтевом сгибе выше, а эхоплотность дермы и субэпидермальной гипоэхогенной полосы ниже, чем при сочетании атопического дерматита и вульгарного ихтиоза ($p < 0,05$). Это свидетельствует о более выраженной воспалительной реакции при атопическом дерматите без вульгарного ихтиоза и позволяет провести дифференциальный диагноз этих двух состояний даже при наличии зуда. Утолщение эпидермиса в 1,3 раза и в 2 раза субэпидермальной гипоэхогенной полосы, по сравнению с пациентами с

лёгкой и средней степени тяжести, характерно для тяжёлой степени тяжести атопического дерматита. Исследование морфофункциональных параметров кожи у пациентов с вариантами нуклеотидной последовательности в гене филаггрина вне очагов дерматозов показало, что толщина эпидермиса у детей в 2 раза больше, чем возрастная норма, у взрослых – в 1,5 раза. Вариант нуклеотидной последовательности *2282del4* в гене филаггрина приводит к изменению ультразвуковых характеристик не только в типичных местах локализации атопического дерматита, но и условно здоровой кожи. Таким образом, данные признаки можно расценивать как маркёр наличия варианта нуклеотидной последовательности в гене филаггрина у пациентов с атопическим дерматитом.

На основании полученных результатов автор доказал возможность применения у пациентов с атопическим дерматитом и вульгарным ихтиозом дополнительных неинвазивных методов обследования: генетических тестов и высокочастотного ультразвукового сканирования кожи для дифференцировки этих заболеваний, определения степени тяжести атопического дерматита и вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина. Таким образом, полученные автором результаты убедительно демонстрируют новизну, достоверность и ценность, а также обоснованность сформулированных выводов и практических рекомендаций по использованию результатов исследования.

Обоснованность научных положений и выводов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений ($n=422$), современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики. Результаты исследования являются значимыми для медицинской

науки, исследовательской и клинической практики. Полученные новые знания расширяют современные представления о неинвазивных методах диагностики у пациентов с atopическим дерматитом и вульгарным ихтиозом.

Полученные Макеенко О.А. результаты свидетельствуют о необходимости использования неинвазивных методов обследования - генетических тестов и высокочастотного ультразвукового сканирования кожи - для проведения дифференциальной диагностики atopического дерматита и вульгарного ихтиоза, определения степени тяжести atopического дерматита и вариантов нуклеотидной последовательности в гене филагтрина с целью разработки персонализированного медицинского подхода.

Внедрение молекулярно-генетических и неинвазивных инструментальных методов исследования (ВЧ УЗ) в дерматологическую практику позволит улучшить диагностику патологических изменений кожи, непосредственные и отдалённые результаты лечения у пациентов с atopическим дерматитом и вульгарным ихтиозом, что показано на клинических примерах, приведенных в диссертации.

Значимость полученных результатов Макеенко О.А. подтверждается их внедрением в клиническую практику Медицинского научно-образовательного центра при Институте медицины и психологии В. Зельмана ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (МНОЦ ИМПЗ НГУ), дерматологических кабинетов ООО «Здоровье», ООО «Клиника профессора Пасман», НИИФКИ клиника иммунопатологии.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Ценными являются практические рекомендации, согласно которым для выявления фактора риска тяжелого течения atopического дерматита с целью разработки персонализированного медицинского подхода к пациентам с atopическим дерматитом и дальнейшей возможности объективного контроля заболевания рекомендовано определение вариантов нуклеотидной последовательности в гене филагтрина и генов цитокинов (гена *IL4* и гена *TNF*), а также проведение высокочастотного ультразвукового исследования кожи с обязательной оценкой толщины

эпидермиса и субэпидермальной гипозхогенной полосы внутренней поверхности локтевого сгиба и спины. В целях повышения качества дифференциальной диагностики атопического дерматита и вульгарного ихтиоза рекомендовано проведение высокочастотного ультразвукового исследования кожи с обязательной оценкой толщины субэпидермальной гипозхогенной полосы и экзогенности дермы, что позволит различить эти состояния и назначить соответствующее лечение. Рекомендовано проведение высокочастотного ультразвукового исследования кожи вне очагов дерматоза с целью оценки толщины эпидермиса, утолщение которого можно расценивать как маркёр наличия вариантов нуклеотидной последовательности в гене филаггрина у пациентов с атопическим дерматитом и основание для персонализированного подбора терапии с учётом наличия у пациента наследственно обусловленного дефекта кожного барьера.

Диссертация оформлена в соответствии с существующими требованиями, выполнена на достаточно высоком научно-методическом уровне. Выводы работы полностью соответствуют цели и задачам исследования, логично вытекают из данных, представленных в диссертации. Практические рекомендации изложены кратко и понятно, могут быть использованы в лечебно-профилактических учреждениях дерматовенерологического профиля. Диссертационная работа Макеенко О.А. является научно-квалифицированной работой и имеет большую научно-практическую значимость для дерматовенерологии и полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Макеенко Оксана Алексеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Настоящий отзыв подготовлен заведующей кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, доктором медицинских наук Иреной Леонидовной Шливко, обсужден, одобрен и утвержден на заседании кафедры кожных и венерических болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

