

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Матушевской Елены Владиславовны на диссертационную работу Кафаровой Александры Игоревны «Оценка клинико-иммунологической эффективности хромотерапии синим спектром у детей с atopическим дерматитом», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в Диссертационный Совет ДСУ 208.001.17 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университете) по специальностям: 3.1.21 Педиатрия, 3.1.23. Дерматовенерология.

### Актуальность избранной темы

Атопический дерматит (АтД) на сегодняшний день является одним из самых частых заболеваний в детском возрасте и значимой междисциплинарной проблемой, особенно в педиатрической и дерматологической практике. Сравнительный анализ заболеваемости АтД в Ульяновской области, Приволжском ФО и РФ в целом – критерий актуальности данной проблемы для региона, где проводилось научное исследование.

Увеличение числа больных АтД по данным официальной статистики Министерства здравоохранения РФ, формирование более тяжелого течения заболевания в подростковом периоде указывают на особую актуальность данной проблемы для здравоохранения и обосновывают целесообразность выявления комплекса патогенетических факторов (атопический марш, наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям, бактериально-микотические осложнения, поливалентная сенсибилизация и др.), влияющих на степень тяжести заболевания с учетом возрастных периодов. Такой подход существенно расширит знания об их роли у детского контингента населения.

Значимую роль в патогенезе АтД играют иммунологические процессы с участием различных про- и противовоспалительных цитокинов. Однако, согласно многочисленным исследованиям российских и зарубежных авторов, данные об их влиянии на клинические манифестации и взаимосвязь между собой противоречивы, что определяет актуальность данной проблемы.

АтД нередко протекает на фоне сопутствующей патологии, лечение которой приводит к увеличению лекарственной нагрузки на организм ребенка. Последствия лечения коморбидной патологии многочисленны и непредсказуемы. В связи с этим актуален поиск, изучение эффективности и внедрение в практику лечения АтД безопасных неинвазивных методов лечения, одним из которых является хромотерапия синим спектром (ХСС). Изучение клинико-

иммунологической эффективности комбинированного лечения, включающего традиционную терапию и ХСС, позволит обосновать целесообразность использования данного метода в педиатрической практике.

Вышеизложенное определило цель диссертационной работы: изучить клиничко-иммунологические параллели при АтД у детей и дать оценку эффективности ХСС на фоне традиционного лечения.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа Кафаровой А.И. представляет собой законченное научное исследование, выполненное в соответствии с современными требованиями. При выполнении диссертационной работы автором применен системный подход, базирующийся на принципах доказательной медицины, четко сформулированы цель и задачи исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, соответствуют главам диссертационного исследования, материал нагляден, убедителен и в достаточной степени аргументирован. Основные положения диссертации полностью отражают содержание проведенной работы и базируются на результатах собственных клиничко-иммунологических исследований. Практические рекомендации четкие и конкретные. Достаточный объем фактического материала, клиничко-иммунологический мониторинг результатов исследования с использованием современных методов статистической обработки материала позволили показать практическую и теоретическую значимость данного исследования.

#### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность полученных результатов базируется на достаточном объеме клинических данных, использовании современных иммунологических лабораторных методов исследования, применении безопасного неинвазивного физиотерапевтического метода лечения – хромотерапии синего спектра, а также профессиональной статистической обработке материала и трактовке полученных результатов.

Полученные данные определяют теоретическую и практическую значимость работы. Показано, что детский контингент (с рождения до 18 лет) Ульяновской области входит в группу риска по АтД. По сравнению с Приволжским ФО и РФ в 2015-2019 гг. в Ульяновском регионе установлены максимальные средние значения интенсивных показателей распространенности и заболеваемости АтД у детей до 14 лет и подростков 15-17 лет.

Количественная оценка клинических особенностей АтД у детей различных возрастных периодов заболевания свидетельствует о более тяжелом течении дерматоза у подростков. Критериями, подтверждающими это, являются: максимальное значение шкалы SCORAD;

рецидивирующее течение у 84,6% пациентов; диффузный процесс с наличием выраженной лихенификации; частые бактериально-микотические осложнения; достоверно большее число больных АтД в сочетании с бронхиальной астмой; сопутствующей патологией; абсолютный IgE-опосредованный процесс.

Оценка патогенетической связи между числом аллергенов, участвующих в специфической сенсибилизации, с особенностями течения заболевания позволила установить, что при сенсибилизации к 1-3 аллергенам у трети пациентов регистрировался первичный эпизод АтД, а к 4-5 и более – четверть больных имела непрерывное течение. Поливалентная сенсибилизация была сопряжена с более тяжелым течением АтД: высоким значением шкалы SCORAD, распространенным процессом, сильным зудом и наличием осложнений бактериально-микотической природы.

Оценка сопряженности клинических и иммунологических критериев при АтД у детей 3-7 лет позволила выявить взаимосвязь уровня IL-8 с непрерывным течением заболевания или с частыми его рецидивами; INF- $\gamma$  – с формированием распространенного процесса и клинических форм с лихенификацией; TGF- $\beta$ 1 – с наследственной предрасположенностью и частотой атопического марша. Число пациентов с данными характеристиками возрастало по мере повышения уровней перечисленных цитокинов.

Установлена положительная корреляционная связь между уровнем IL-31 с уровнями IL-8 и общего IgE и регистрацией специфической поливалентной сенсибилизации. Показано, что высокий уровень VEGF носит однонаправленный характер с повышенными уровнями IL-8 и INF- $\gamma$ , что косвенным образом может указывать на их участие в формировании более тяжелого процесса.

Доказана клинко-иммунологическая эффективность традиционной терапии в сочетании с ХСС у детей с АтД. Зарегистрированы уменьшение степени тяжести по шкале SCORAD и интенсивности зуда; преобладание пациентов с наступлением ремиссии в более ранние сроки и удлинение межрецидивного периода; более частая трансформация непрерывного течения в рецидивирующее течение и стойкую ремиссию. Использование данного метода терапии способствовало снижению уровня IL-8, участвующего в хронизации АтД, и коррелирующих с ним IL-31 и VEGF.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Максимальные значения интенсивных показателей заболеваемости и распространенности АтД в Ульяновской области у детей и подростков по сравнению с РФ и Приволжским ФО и более низкий показатель диспансеризации детей до 14 лет по сравнению с подростками 15-17 лет подтверждает актуальность проблемы АтД для практического здравоохранения в регионе.

Высокая частота рецидивирующего течения АтД в детском и подростковом периодах заболевания обосновывают целесообразность применения доступных и разрешенных в педиатрической практике физиотерапевтических методов терапии, в том числе ХСС, что позволяет уменьшить полипрагмазию на фоне лечения сопутствующей патологии различных органов и систем.

Выявление повышенного уровня специфических IgE при нормальном уровне общего IgE позволило увеличить частоту IgE-опосредованного типа с 62,3% до 100%. Наличие у всех подростков IgE-опосредованного АтД и преобладание его тяжелого течения – важный критерий для выявления и эрадикации причинно-значимых аллергенов.

Установленные для Ульяновской области региональные референсные значения IL-2, IL-8, IL-31, INF- $\gamma$ , TGF- $\beta$ 1, VEGF в сыворотке крови у детей в возрасте 3-7 лет и предложенная для каждого иммунологического показателя индивидуальная градация уровней их повышения при АтД могут использоваться в клинической практике и научных исследованиях при статистическом анализе. Определение уровня IL-2 (белка острой фазы воспалительного процесса) в сыворотке крови можно использовать для уточнения давности АтД, что особенно актуально при поздней манифестации АтД. Увеличение уровня TGF- $\beta$ 1 у больных АтД при отсутствии клинической манифестации атопического марша – косвенный критерий возможности его формирования в дальнейшем. В патогенезе хронизации процесса значимую роль играет одновременная гиперпродукция IL-8 и VEGF.

Индикативными показателями успешного лечения АтД являются IL-8, IL-31 и VEGF, которые можно использовать для оценки прогноза заболевания. Корреляция уровня IL-31 с уровнем общего IgE и с числом выявленных аллергенов, снижение уровня этого цитокина после применения хромотерапии синим спектром указывает на возможность наличия десенсибилизирующего эффекта у данного физиотерапевтического метода. Корреляция уровней TGF- $\beta$ 1 с наличием наследственной предрасположенности и числом больных с атопическим маршем, отсутствие его снижения в исследуемых группах после проведенной терапии, обосновывает целесообразность адекватного лечения клинических манифестаций других атопических заболеваний с участием смежных специалистов.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспортам научных специальностей: 3.1.21. Педиатрия (пункты: 1 – состояние функциональных систем детей в различные периоды жизни; 3 – диагностика и лечение); 3.1.23. Дерматовенерология (пункты: 1 – эпидемиология (заболеваемость), 2 – патогенез, 3 – клиничко-лабораторный параллели, 4 – диагностика, 5 – совершенствование лечения). Область науки – 3. Медицинские науки; группа научных

специальностей – 3.1. Клиническая медицина; наименование отрасли науки, по которой присуждаются ученые степени – медицинские.

#### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

По результатам исследования автором опубликовано 22 работы, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 3; статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 1; кратких сообщений в журнале из Перечня ВАК при Минобрнауки России – 2; материалов международных конференций в журнале из Перечня ВАК при Минобрнауки России – 3 (тезисы); публикаций в иных изданиях – 6; публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 2; пособия для врачей – 1; глав в учебных пособиях – 2; руководств для врачей – 1; для студентов, ординаторов, врачей-лаборантов, практикующих врачей – 1.

#### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация изложена на 159 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, заключения, списка сокращений и условных обозначений, приложений. Список литературы включает 276 источников: 140 отечественных и 136 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 55 рисунками.

Во введении представлены данные об актуальности темы исследования, степени ее разработанности. Автором четко сформулированы цель, задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности полученных результатов, личный вклад автора, соответствие диссертации паспортам специальностей, апробация и внедрение результатов исследования в учебный процесс и лечебную практику, данные о публикациях, объеме и структуре диссертационной работы.

**В первой главе** дан обзор литературы, включающий анализ 276 отечественных и зарубежных источников. Детально изучены патогенетические, клинические, иммунологические особенности АтД и лечебная тактика при данном заболевании. На основании объективного анализа обширного литературного материала автор четко указывает на целесообразность данного исследования.

**Во второй главе** представлены материалы и методы исследования, включающие описание клинических и иммунологических методов исследования, методику лечения АтД у детей, методы статистической обработки полученных данных. Ретроспективный анализ включал

оценку особенностей течения АТД у детей различных возрастных периодов заболевания. Данное исследование проведено путем детального изучения первичной медицинской документации у 326 детей. Для выявления корреляционных связей между клиническими и иммунологическими параметрами данного заболевания и оценки эффективности традиционного лечения в сочетании с ХСС был произведен проспективный анализ с участием 130 детей в возрасте от 3 до 7 лет.

Статистическая обработка материала выполнена лично автором и частично на кафедре биоинженерии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова с использованием программы «Statistica 10». Описательная статистика количественных признаков представлена средним со среднеквадратичным отклонением ( $M \pm m$ ) и медианой ( $Me$ ) с квартильными отклонениями (25%-75%;  $Q1-Q3$ ). Используются критерии Колмогорова-Смирнова, Дункана, Крускала-Уоллиса, Пирсона ( $\chi^2$ ), U-критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ Спирмена.

**Третья глава «Результаты собственных исследований»** включает 4 самостоятельных раздела.

3.1. «Распространенность и заболеваемость атопического дерматита у детей в Ульяновской области за 5 лет (2015-2019 гг.)». Автором показано, что дети и подростки в Ульяновской области являются контингентами риска по АТД. Средние значения интенсивных показателей распространенности и заболеваемости АТД у детей до 14 лет и подростков 15-17 лет в 2015-2019 гг. были максимальными в Ульяновской области по сравнению с Приволжским ФО и РФ и составляли у детей до 14 лет  $2691,2 \pm 143,1$  и  $1557,1 \pm 169,0$ , соответственно, у подростков 15-17 лет –  $1465,0 \pm 181,8$  и  $621,1 \pm 161,5$ , соответственно. Более низкий показатель диспансеризации в Ульяновской области в 2019 г. зарегистрирован у детей до 14 лет по сравнению с подростками 15-17 лет (47,8% против 61,8%) ( $p=0,047$ ).

3.2. «Многофакторный анализ особенностей течения атопического дерматита у детей». В данной главе на основе ретроспективного многофакторного анализа клинических характеристик АТД у детей ( $n=326$ ) младенческого, детского и подросткового периодов дана количественная оценка особенностей течения заболевания. По мере взросления детей увеличивались: степень тяжести по шкале SCORAD ( $19,9 \pm 7,72$ ;  $25,9 \pm 6,91$  и  $39,8 \pm 6,71$  баллов); частота рецидивирующего течения (16,8%; 64,9% и 84,6%); осложнений (31,5%, 62,9% и 73,1%); бронхиальной астмы (0,6%, 7,3% и 19,2%); поллиноза (8,1%, 47,7% и 50,0%) и сопутствующей патологии (22,2%, 30,5% и 73,1%). У детей младенческого периода лидировала экссудативная форма (71,1%) и ограниченный процесс (65,1%); детского – эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией (47,0%) и распространенный процесс (60,9%); подросткового – лихеноидная форма (42,3%) и распространенный (34,6%) или

диффузный (34,6%) процесс. В младенческом (16,1%) и детском (29,1%) периодах в структуре осложнений преобладала пиодермия, в подростковом – микст-инфекция (30,8%). Дополнительными факторами, влияющими на степень тяжести АтД по шкале SCORAD, являются: наследственная предрасположенность ( $r=0,323$ ); число рецидивов в год ( $r=0,191$ ); наличие атопического марша ( $r=0,200$ ); осложнений ( $r=0,493$ ); сопутствующей патологии ( $r=0,210$ ) и поливалентной сенсибилизации ( $r=0,315$ ).

3.3. «Клинико-иммунологические параллели при атопическом дерматите у детей». В данном разделе показано наличие патогенетической взаимосвязи между клиническими и иммунологическими критериями, а также между различными вариантами последних. Так уровень общего IgE коррелирует с тяжестью АтД по шкале SCORAD, наличием атопического марша и уровнем специфической сенсибилизации. Число выявленных аллергенов коррелирует с тяжестью АтД по шкале SCORAD, характером течения заболевания, распространенностью процесса, интенсивностью зуда и наличием осложнений АтД бактериальной и/или микотической инфекцией. Для обострения АтД характерно повышение IL-8, IL-31, INF- $\gamma$ , VEGF, TGF- $\beta$ 1. IL-8 является маркером хронизации процесса, а его высокий уровень сопряжен с непрерывным течением заболевания или с частыми его рецидивами. Повышение уровня INF- $\gamma$  – маркер тяжести заболевания за счет формирования клинических форм с лихенификацией и распространенного процесса. Повышение уровня TGF- $\beta$ 1 сопряжено с наследственной предрасположенностью и частотой атопического марша. Корреляция между иммунологическими показателями подтверждает факт обмена информации клетками иммунной системы за счет выработки цитокинов. Уровень IL-31 связан с уровнем общего IgE, наличием специфической поливалентной сенсибилизации и уровнем IL-8. Высокий уровень VEGF сопряжен с повышением уровня IL-8. Повышение цитокинов VEGF и INF- $\gamma$  носит однонаправленный характер, что косвенно подтверждает возможность формирования более тяжелого течения АтД.

3.4. «Эффективность лечения атопического дерматита у детей методом хромотерапии синим спектром». Автором установлено, что высокая эффективность традиционной терапии в сочетании с хромотерапией синим спектром (опытная группа), по сравнению с традиционным методом базируется на положительной динамике клинико-иммунологических показателей. В опытной группе зарегистрировано более значимое уменьшение степени тяжести по шкале SCORAD; снижение интенсивности зуда по визуально-аналоговой шкале; преобладание пациентов с наступлением ремиссии в более ранние сроки и удлинение межрецидивного периода, а также больных с трансформацией непрерывного течения в рецидивирующее и в стойкую ремиссию; снижение коррелирующих между собой уровней IL-8, IL-31 и VEGF. Снижение уровня IL-31 и его сопряженность с уровнем общего IgE и с

числом выявленных аллергенов после применения хромотерапии синим спектром указывает на возможность наличия десенсибилизирующего эффекта у данного физиотерапевтического метода.

**В заключении** автор в обобщенном виде представляет результаты проведенной работы, интерпретирует полученные факты, привлекая данные других исследователей. Диссертант обосновывает итоги проведенных исследований, достоверность выводов и значимость практических рекомендаций, которые свидетельствуют об оригинальности и новизне исследования.

**Диссертационная работа** выполнена на высоком методическом уровне, все разделы проведенного исследования изложены ясно и убедительно. Диссертация по структуре и оформлению соответствует современным требованиям, написана хорошим литературным языком. Перечень опубликованных научных трудов в полной мере соответствует основным результатам данного исследования.

**Выводы и практические рекомендации** научно аргументированы и соответствуют поставленным цели и задачам исследования, содержанию диссертации и положениям, выносимым на защиту.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат написан в соответствии с требованиями к его оформлению и полностью отражает основные положения и выводы диссертационной работы.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Принципиальных замечаний и вопросов по диссертационной работе и автореферату нет. Можно лишь отметить отдельные стилистические недостатки и опечатки, не носящие принципиального характера и не влияющие на положительную оценку данной работы.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**


Таким образом, диссертационная работа Кафаровой Александры Игоревны на тему «Оценка клиничко-иммунологической эффективности хромотерапии синим спектром у детей с атопическим дерматитом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.1.23. Дерматовенерология, под руководством доктора медицинских наук, доцента Соловьевой Ирины Леонидовны и доктора медицинских наук, профессора Соколовой Татьяны Вениаминовны является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи –



изучение клинико-иммунологических параллелей при атопическом дерматите у детей и оценка эффективности хромотерапии синим спектром на фоне традиционного лечения с учетом динамики клинических и иммунологических показателей, имеющей существенное научно-практическое значение для педиатрии и дерматовенерологии. Актуальность, научная новизна, объем выполненных исследований, их практическая значимость и достоверность результатов соответствуют требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования» Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Кафарова Александра Игоревна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.1.23. Дерматовенерология.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук (3.1.23 Дерматовенерология), профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»



Е.В. Матушевская

Подпись доктора медицинских наук, профессора

Елены Владиславовны Матушевской

«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь Академии постдипломного образования

ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, к.м.н., доцент



О.О. Курзанцева

«26»  2024 г.

Адрес организации: 125371, г. Москва, Волоколамское ш., 91

Тел.: +7(495)617-10-50

