

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной работе ФГБОУ
ВО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет» МЗ РФ,
д.м.н., профессор Р. А. Насыров

« 10 ноября 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – о научно-практической значимости диссертационной работы Кафаровой Александры Игоревны на тему «Оценка клинико-иммунологической эффективности хромотерапии синим спектром у детей с атопическим дерматитом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по научным специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.1.23. Дерматовенерология

Актуальность избранной темы

Атопический дерматит (АтД) – одна из наиболее значимых междисциплинарных медико-социальных проблем, особенно в педиатрической и дерматологической практике. Сравнительный анализ заболеваемости АтД в конкретном регионе (Ульяновская область) и субъектах РФ, в состав которых она входит – объективный критерий актуальности проводимого научного исследования.

Многочисленные публикации посвящены роли определенных экзо- и эндогенных факторов, влияющих на степень тяжести АтД, оцененной по шкале SCORAD, значение которой базируется на нескольких клинических критериях (интенсивность зуда и нарушение сна, характеристика высыпаний и распространенность процесса). В связи с этим актуально проведение многофакторного анализа по оценке влияния на индекс SCORAD других параметров: атопический марш, наследственная предрасположенность, уровень сенсибилизации, число сопутствующих заболеваний, структура осложнений и др.

Патогенез АтД базируется на трех основных механизмах развития патологического процесса в коже: генетическая предрасположенность к атопии, нарушение целостности эпидермального барьера и каскад иммунных реакций, реализующих аллергическое

воспаление в коже. Значимую роль играют различные нарушения клеточного и гуморального иммунитета. В последние годы особое значение уделяется изучению роли цитокинов в иммунопатологических процессах. Однако данные об их влиянии на клинические проявления практически отсутствуют, а на взаимосвязь между собой – противоречивы, что определяет актуальность данной проблемы.

Рост заболеваемости АтД, лидирование в ее структуре детского контингента, новые концепции патогенеза заболевания с акцентом на его иммунологические аспекты, стереотипы в выборе лекарственных препаратов обуславливают целесообразность поиска новых методов лечения. Коморбидность соматической патологии, отягощающей течение дерматоза, полипрагмазия при назначении терапии указывают на целесообразность комбинирования медикаментозной терапии с неинвазивными физиотерапевтическими методами лечения, одним из которых является хромотерапия синим спектром (ХСС). Оценка динамики клинико-иммунологических показателей при сочетании традиционного лечения АтД у детей с ХСС – критерий объективной доказательной базы.

В соответствии с вышеизложенным актуальность выбранного автором диссертационного исследования с научной и практической точек зрения сомнению не подлежит. Это определило цель настоящего исследования – изучить клинико-иммунологические параллели при АтД у детей и дать оценку эффективности ХСС на фоне традиционного лечения.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Тема и 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 – клинико-лабораторный параллели, 4 – диагностика, 5 – совершенствование лечения). Результаты, представленные в диссертации, соответствуют исследованиям в области данных специальностей.

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна исследования неоспорима и присутствует при решении каждой научной задачи исследования.

Установлено, что дети и подростки в Ульяновской области являются контингентами риска по АтД. Средние значения интенсивных показателей распространенности и заболеваемости АтД в 2015-2019 гг. у детей до 14 лет ($2691,2 \pm 143,1$

и 1557,1±169,0) и подростков 15-17 лет (1465,0±181,8 и 621,1±161,5) были максимальными по сравнению с Приволжским ФО и РФ.

Количественная оценка клинических манифестаций заболевания у детей различных возрастных периодов АтД позволила доказать более тяжелое течение заболевания у подростков: максимальное значение шкалы SCORAD; высокий показатель числа рецидивов; наличие лихенификации с ее резкой выраженностью; диффузный процесс; частые осложнения, в том числе бактериально-микотические; максимальное число больных АтД в сочетании с бронхиальной астмой, сопутствующей патологией и IgE-опосредованным процессом в 100% случаев.

Выявлена патогенетическая связь между числом аллергенов, участвующих в специфической сенсибилизации и особенностями течения заболевания. 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 бактериальной и/или микотической инфекцией.

Показано, что уровень IL-8 сопряжен с непрерывным течением заболевания или с частыми его рецидивами; INF- γ – с формированием клинических форм с лихенификацией и распространенного процесса; TGF- β 1 – с наследственной предрасположенностью и частотой атопического марша. Число пациентов с этими характеристиками возрастало по мере повышения уровней перечисленных цитокинов. Выявлена корреляция уровня IL-31 с уровнем общего IgE, наличием специфической поливалентной сенсибилизации и уровнем IL-8. Установлено, что высокий уровень VEGF носит однонаправленный характер с повышенными уровнями IL-8 и INF- γ , что косвенным образом может указывать на их влияние в формировании более тяжелого процесса.

Дана оценка клинической и иммунологической эффективности традиционной терапии в сочетании с ХСС у детей с АтД (3-7 лет, n=130). Установлено уменьшение степени тяжести по шкале SCORAD и интенсивности зуда; преобладание пациентов с наступлением ремиссии и более ранние сроки ее регистрации; удлинение межрецидивного периода; более частая трансформация непрерывного течения в рецидивирующую и стойкую ремиссию. Выявлено снижение уровня IL-8, являющегося маркером хронизации АтД, и коррелирующих с ним уровней IL-31 и VEGF.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Оценка заболеваемости АтД детей и подростков в Ульяновской области по сравнению с РФ и Приволжским ФО (2015-2019) указывают на актуальность проблемы

для педиатров и дерматологов. Высокая частота рецидивирующего течения АтД в детском (64,9%) и подростковом (84,6%) периодах указывает на необходимость исключения стереотипов, эмпирического подхода к выбору тактики лечения и использования новых, разрешенных в педиатрической практике методов терапии, в том числе физиотерапевтических. Нормальный уровень общего IgE не является критерием, позволяющим считать АтД неIgE-опосредованным. 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 (100%) IgE-опосредованного АтД и преобладание его тяжелого течения – важный критерий для выявления и эрадикации причинно-значимых аллергенов.

Для Ульяновской области определены референсные значения IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , TGF- β 1, VEGF в сыворотке крови у условно здоровых детей в возрасте 3-7 лет и предложены для каждого иммунологического показателя индивидуальные градации уровней их повышения для оптимизации статистического анализа. Увеличение уровня TGF- β 1 у больных АтД при отсутствии клинических манифестаций атопического марша – косвенный критерий возможности его формирования в дальнейшем. В патогенезе хронизации АтД значимы одновременная гиперпродукция IL-8 и VEGF.

Объективным показателем эффективности терапии АтД традиционным методом в сочетании с ХСС является снижение уровней IL-8 и коррелирующих с ним IL-31 и VEGF как маркеров хронизации процесса. Корреляция уровня IL-31 с уровнем общего IgE и с числом выявленных аллергенов, снижение уровня этого цитокина после применения ХСС указывает на возможность наличия десенсибилизирующего эффекта у данного физиотерапевтического метода. Корреляция уровней TGF- β 1 с наличием наследственной предрасположенности и числом больных с атопическим маршем, отсутствие его снижения в контрольной и опытной группах, обосновывает необходимость лечения других атопических заболеваний с участием смежных специалистов.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выполнении всех этапов научного исследования. Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, сформулированы цели и задачи, научная новизна и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Установлен личный контакт с клиническими базами. Для унификации исследования подготовлены авторские варианты двух индивидуальных регистрационных карт. Написаны статьи, тезисы, пособия для врачей, подготовлены презентации для научных конференций.

Автором лично проведен ретроспективный анализ медицинской документации и клинико-иммунологическое обследование детей с АтД до и после лечения. Этот материал положен в основу формирования базы данных по ретроспективному и проспективному анализу результатов обследования и лечения больных АтД традиционным и комбинированным методами, проведена их качественная статистическая обработка и научный анализ.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты научных исследований автора используются в учебном процессе кафедр кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ»; кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ; дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ и ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ; педиатрии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; клинической медицины ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет». Внедрены в лечебную практику ГУЗ «Областной клинический кожно-венерологический диспансер» г. Ульяновск; ГУЗ «Ульяновская областная детская больница имени политического и общественного деятеля Ю.Ф. Горячева»; ООО «Центр лазерной медицины» г. Ульяновск; ГБУЗ Псковской области «Детская областная клиническая больница».

Публикации по теме исследования

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.

Содержание диссертации и ее завершенность

Диссертация изложена на 159 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов

собственных исследований (4 главы), выводов, практических рекомендаций, заключения, список 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 автором обоснована актуальность темы исследования, изложена степень ее разработанности на современном этапе, четко обозначены цели, задачи, методология исследования, положения, выносимые на защиту, сформулированы научная новизна и практическая значимость результатов диссертационного исследования.

Литературный обзор изложен на 21 странице, состоит из трех разделов, в которых автор излагает патогенетические, клинические, иммунологические и лечебные мероприятия при АтД. Представлено большое количество ссылок как на российских, так и на зарубежных авторов.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. Работа базируется на достаточно большом материале – ретроспективный анализ 266 амбулаторных карт и 60 историй болезни детей с АтД. Проспективный анализ использован для изучения клинико-иммунологических параллелей при АтД и эффективности комбинированного метода лечения с включением ХСС. Клинический метод использован для анализа характера течения заболевания по 11 критериям. Иммунологический метод включал исследование общего и специфических IgE и 6 цитокинов. Используются российские и зарубежные тест-системы. Статистическая обработка результатов диссертационной работы выполнена лично автором и частично на кафедре биоинженерии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова с использованием пакета статистических программ «Statistica 10».

Результаты исследования состоит из 4 разделов, посвященных изучению распространенности и заболеваемости АтД у детского контингента в Ульяновской области за 5 лет (2015-2019 гг.); многофакторному анализу особенностей течения заболевания у детей в разных возрастных периодах и установлению патогенетической взаимосвязи между степенью тяжести АтД по шкале SCORAD с клиническими параметрами; определению клинико-иммунологических параллелей и оценке эффективности комбинированного метода лечения, включающего ХСС, по динамике клинических и иммунологических показателей.

Заключение и выводы достаточно информативны и полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации отражают целесообразность исследования цитокинов в диагностике АтД и применения ХСС, как эффективный, безопасный метод, который позволит снизить лекарственную нагрузку, предупредить полипрагмазию и сократить сроки лечения.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа выполнена на кафедре педиатрии ФГБОУ ВО УлГУ в рамках кафедральной НИР «Атопический дерматит у детей» в период с 2019 по 2022 гг. Клинические базы: педиатрическое отделение ГУЗ УОДКБ, ООО «Центр лазерной медицины» (г. Ульяновск). Лабораторное исследование проведено на базе Научно-исследовательского технологического института им. С.П. Капицы ФГБОУ ВО УлГУ.

При выполнении настоящего исследования диссертантом применен системный подход, базирующийся на принципах доказательной медицины. Цель и задачи работы отражают суть проведенного исследования.

Диссертация по структуре и оформлению соответствует современным требованиям, отличительной особенностью является достаточно высокий методологический уровень. Достоверность проведенных исследований базируется на достаточном объеме фактического материала, использовании современных иммунологических методов, применении ХСС – нового неинвазивного физиотерапевтического метода лечения и качественной статистической обработке полученных данных. Ретроспективный анализ базируется на изучении данных 60 историй болезни детей с АтД и 266 амбулаторных карт. Детей младенческого периода было 149, детского – 151, подросткового – 26. Клинико-иммунологические параллели при АтД изучены при комплексном обследовании лично автором 130 детей в возрасте от 3 до 7 лет. Для определения референсных значений иммунологических показателей (IL-2, IL-8, IL-31, INF- γ , TGF- β 1, VEGF) обследовано 20 условно здоровых детей. Для оценки эффективности метода ХСС сформированы две равные по численности группы: опытная группа (n=65, традиционное лечение + ХСС), контрольная группа (n=65, традиционное лечение). Статистическая обработка материала выполнена 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 (χ^2), U-критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ Спирмена.

Текст диссертации изложен хорошим литературным языком. Список литературы включает 276 источников: 140 отечественных и 136 зарубежных авторов. Представленный материал нагляден и убедителен: работа иллюстрирована 22 таблицами и 55 рисунками. Выводы аргументированы, логично вытекают из проведенных исследований, соответствуют цели и задачам, свидетельствуют об оригинальности и новизне исследования. Основные положения диссертационной работы полностью отражают

содержание проведенной работы и основываются на результатах собственных клинико-иммунологических исследований. Практические рекомендации четкие и конкретные. Принципиальных замечаний, влияющих на положительную оценку представленной диссертации, нет. В порядке дискуссии хотелось бы задать два вопроса:

1. Были ли случаи отсутствия положительного эффекта среди пациентов, получивших хромотерапию синим спектром?
2. Если были, можно ли на основе широкого спектра изученных вами показателей рассчитать модель прогноза положительного или отрицательного эффекта хромотерапии синим спектром?

Заключение


Таким образом, диссертационная работа Кафаровой Александры Игоревны «Оценка клинико-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, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи, заключающейся в изучении клинико-иммунологических параллелей при атопическом дерматите у детей и оценке эффективности хромотерапии синим спектром на фоне традиционного лечения с учетом динамики клинических и иммунологических показателей, что имеет 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 диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Кафарова Александра Игоревна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.1.23. Дерматовенерология.

Настоящий отзыв подготовлен заведующей кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, доктором

медицинских наук, профессором Новиковой Валерией Павловной, специальность – 3.1.21. Педиатрия и профессором кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, доктором медицинских наук, профессором Заславским Денисом Владимировичем, специальность – 3.1.23. Дерматовенерология, протокол №5 от 06.12.2023 г.


Отзыв составили:

Заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор
(специальность – 3.1.21. Педиатрия)



В.П. Новикова

Профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор
(специальность – 3.1.23. Дерматовенерология)



Д.В. Заславский

Подпись доктора медицинских наук, профессора Валерии Павловны Новиковой и доктора медицинских наук, профессора Дениса Владимировича Заславского заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ; к.ф.н., доцент



И.И. Могилева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Телефон: +7 (812) 416-52-51; +7 (812) 542-96-45,

e-mail: spb@gpmu.org, ra.nasyrov@gpmu.org

Web-сайт: <https://gpmu.org/>