

Проректор по научной работе
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Куликов А.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель – Галлямова Юлия Альбертовна, доктор медицинских наук, доцент, основное место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного

профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы.

Выполненная диссертационная работа является завершенной научно-квалификационной работой, по результатам которой усовершенствована тактика ведения больных с диагнозом розацеа при наличии клещей рода *Demodex*. В результате анализа клинической картины больных розацеа установлено, что клещи рода *Demodex* оказывают влияние на клиническую картину и течение заболевания, способствуя развитию островоспалительных и продуктивных морфологических элементов. Наиболее значимыми факторами, предрасполагающими к развитию осложнений, являются морфофункциональные характеристики кожи (повышенная жирность, сниженная влажность, смещение pH в щелочную сторону, большой размер пор).

Выявлено влияние видовой принадлежности клещей рода *Demodex* на клиническую картину и течение розацеа. Вид клеща *Demodex folliculorum longus* способствует развитию тяжелых проявлений розацеа. *Demodex folliculorum brevis* сопровождает, в основном, эритематозно-телеангиэктатическую и папулезную формы розацеа. Тяжесть клинических проявлений заболеваний не зависит от количества обнаруженных особей в соскобе.

Полученные данные определили преимущество конфокальной лазерной сканирующей *in vivo* микроскопии над методом световой микроскопии соскобов при обнаружении клещей рода *Demodex* на глубине, недоступной для скарификации, и возможности идентификации клещей рода *Demodex* с определением их видовой принадлежности, а также в случаях расположения клещей на глубине, недоступной для скарификации.

Установлена высокая терапевтическая эффективность наружной формы (крем) антипаразитарного лекарственного препарата ивермектин в концентрации 1% у больных розацеа при наличии клещей рода *Demodex*.

Положения, сформулированные в исследовании, дают возможность усовершенствовать лабораторно-инструментальную диагностику розацеа при наличии клещей рода *Demodex*

Личное участие соискателя ученой степени в получении результатов, изложенных в диссертации.

Автором были проанализированы предшествующие исследования по теме диссертации. Автор принимала непосредственное участие во всех этапах диссертационного исследования: разработке идеи работы, формулировке цели, задач, выборе методов исследования, разработке дизайна и программы исследования с определением объемов клинического и лабораторного обследования больных, составила и вела протоколы исследования респондентов, самостоятельно осуществляла курацию и лечение больных. Автором самостоятельно проведены социологический, клинические методы исследования, обследование респондентов на цифровой видеокамере «Aramo SG», измерение уровня pH кожи лица. Автор лично ассистировала при диагностике на конфокальном лазерном сканирующем *in vivo* микроскопе и световой микроскопии соскобов кожи. Автором были проанализированы и обработаны полученные данные, обоснованы практические рекомендации, сформулированы основные положения и выводы диссертации, предложен алгоритм обследования больных с диагнозом розацеа в зависимости от клинической формы заболевания и наличия клещей рода *Demodex*. По результатам работы подготовлены к публикациям статьи, тезисы и учебное пособие. Подготовлены доклады и презентации для выступлений на научно-практических конференциях и съездах.

Степень достоверности результатов, проведенных соискателем ученой степени, исследований обеспечивается научной постановкой цели и задач исследования. Автором использованы современные методики сбора и обработки исходной информации (сбор анамнеза, заполнение регистрационных карт, динамическое наблюдение за больными), представительные выборочные совокупности с обоснованием подбора объектов наблюдения, накоплено достаточное количество наблюдений (212 человек). С целью получения достоверных результатов в исследование были включены не только больные с диагнозом розацеа, но и клинически здоровые лица (группа контроля). Были применены современные лабораторно-инструментальные исследования с использованием цифровой видеокамеры «Aramo SG» с проведением тестов на влажность, жирность, гладкость, пигментацию, определение размера пор и типа кожи, проведение световой микроскопии соскобов кожи, содержимого сальных желез, волосяных фолликул ресниц и/или бровей с подсчетом особей на 1 см² с определением наличия и видовой принадлежности клещей рода *Demodex* и конфокальная лазерная сканирующая *in vivo* микроскопия с использованием микроскопа

VivaScope ® 1500 Lucid Incorporated, Rochester, NY, USA с определением наличия и видовой принадлежности клещей рода *Demodex*, размера устьев фолликул и выводных протоков сальных желез и их количества на единицу площади (25 мм²).

Полученные данные сопоставимы с данными международных исследований, согласно которым клещи рода *Demodex* оказывают непосредственное влияние на развитие розацеа, а также возможность их определения методом конфокальной лазерной сканирующей *in vivo* микроскопии (Kojima T. et al., 2011; Sattler E.C. et al., 2012; Turgut E.A. et al., 2014).

Статистическая обработка данных выполнялась программой IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY, USA: IBM Corporation. Данные представлены как медиана $\pm$ стандартное отклонение, а также количество наблюдений и их процентное соотношение. Различия считали достоверными при $p < 0.05$.

Нормальность распределения выборки проверялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Большева. Для сравнения групп и подгрупп по степени тяжести розацеа, распределению клещей рода *Demodex*, типов кожи и методов исследования на наличие клещей рода *Demodex* (световая микроскопия соскобов кожи, конфокальная лазерная сканирующая *in vivo* микроскопия), использовали хи-квадрат (χ^2) с описанием наблюдаемых значений, расчетом ожидаемых значений и вычислением хи-квадрата для каждой ячейки и общей хи-квадрат статистики.

Оценку различий между двумя независимыми группами по количественному признаку при отсутствии нормального распределения проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для проверки равенства медиан двух и более групп использовали критерии Крускала-Уоллиса. Для установления различий между двумя зависимыми группами и зависимыми изменениями пользовались W-критерием Вилкоксона. Для определения степени корреляции тяжести розацеа и наличия различных видов клещей рода *Demodex* использовали коэффициент корреляции Спирмена. Достоверность полученных данных подтверждается также актом проверки первичного материала (ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации от 16 июля 2018 год).

Новизна и практическая значимость результатов, проведенных соискателем ученой степени, исследований.

В работе установлен ранее не описанный в научной литературе факт влияния видовой принадлежности клещей рода *Demodex*, а именно доказано,

что вид клеща *Demodex folliculorum longus* выявляется при тяжелых проявлениях заболевания (пустулезная и инфильтративно-продуктивная формы розацеа) ($p < 0,05$). Тогда как *Demodex folliculorum brevis* обнаруживается при легких формах заболевания и у здоровых лиц ($p < 0,05$). Эти данные подтверждаются также тем, что тяжесть клинических проявлений розацеа не зависит от количества обнаруженных особей в соскобе, а именно от их видовой принадлежности. Таким образом, полученные данные позволяют внести в план обследования больных с диагнозом «Розацеа» анализ на наличие клещей рода *Demodex* с определением их видовой принадлежности. При обнаружении *Demodex folliculorum longus* независимо от его количественной нагрузки показано лечение противопаразитарными препаратами. При обнаружении *Demodex folliculorum brevis*, учитывая его слабую возможность паразитирования, лечение противопаразитарными препаратами не показано. Определение видовой принадлежности клещей рода *Demodex* дает возможность дифференцировать подход к проведению антипаразитарной терапии у больных розацеа.

На основании частоты обнаружения клещей рода *Demodex* у больных розацеа и здоровых добровольцев установлены преимущества нового метода диагностики - конфокальной лазерной сканирующей *in vivo* микроскопии, доказана необходимость и целесообразность его применения. Конфокальная лазерная сканирующая *in vivo* микроскопия является эффективным и специфичным методом диагностики по обнаружению клещей рода *Demodex* на коже лица. Клещи рода *Demodex* были найдены у больных розацеа ($n=80$; 37,7%) и у здоровых добровольцев в большем количестве случаев ($n=12$; 5,7%) и определялись в виде округлых или длинных конусообразных образований в устьях волосяных и сальных желез с наличием контурации по периферии в количестве от одной до 25 особей (в среднем 3,37). Данным методом была выявлена глубина залегания клещей ($46,63 \text{ мкм} \pm 6,78 \text{ мкм}$), что соответствует уровню шиповатого слоя эпидермиса, а также установлены размеры клещей рода *Demodex*. При определении размеров клещей от 100 до 200 мкм, считали, что в данном случае наблюдается *Demodex folliculorum brevis*, при этом, средняя длина клеща равнялась 125 мкм; от 200 до 400 мкм - *Demodex folliculorum longus* со средней длиной 293 мкм.

Впервые обоснована эффективность антипаразитарной терапии топическим препаратом, содержащим 1% ивермектин. Антипаразитарное действие которого сравнимо с комбинированным лечением с применением системного препарата метронидазола 250 мг *per os* в течение 30 дней. Наружное применение 1% ивермектина оказывает выраженное

антипаразитарное действие, улучшает морфофункциональные параметры кожи лица, благоприятствует регрессу воспалительных элементов, дает возможность снизить риск развития побочных эффектов системной терапии.

Анализ полученных результатов позволил сформировать алгоритм обследования и дальнейшего лечения больных с диагнозом розацеа не только в зависимости от видовой принадлежности клещей рода *Demodex*, но также от формы розацеа. При наличии у больных эритематозно-телеангиэктатической и папулезной формы розацеа, необходима непосредственная специфическая терапия розацеа, при наличии пустулезной и эритематозно-телеангиэктатической форм, необходимо исследование на наличие клещей рода *Demodex*. В случае обнаружения клещей в *Demodex folliculorum longus* необходима антипаразитарная терапия с применением 1% ивермектина (крем) один раз в день. Длительность курса терапии 30 дней.

Ценность научных работ соискателя ученой степени.

Полученные в результате проведенных исследований данные дополняют современные представления о патогенезе одного из наиболее распространенных дерматозов - «Розацеа», позволяют усовершенствовать диагностику наличия клещей рода *Demodex* и антипаразитарную терапию у больных розацеа с учетом видовой принадлежности клещей рода *Demodex*.

Основные положения диссертационной работы включены в Основную профессиональную образовательную программу высшего образования - подготовка кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «Дерматовенерология», в учебные планы циклов повышения квалификации врачей-дерматовенерологов и используются в учебном процессе кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения в учебный процесс от 7 сентября 2018 года).

По материалам диссертации написано учебное пособие «Демодекоз», утвержденное 13 ноября 2014 года Учебно-методическим управлением ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Практическая значимость результатов диссертационной работы подтверждается также внедрением их в практику работы кожно-венерологического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации (акт внедрения в практическую деятельность от 16 июля 2018 года) имеет

высокую практическую ценность, так как дифференцированный подход к назначению антипаразитарной терапии с учетом видовой принадлежности клещей рода *Demodex* способствует оптимизации тактики ведения больных розацеа.

Разработанные рекомендации могут быть использованы в практической деятельности врачей-дерматовенерологов с целью улучшения качества медицинской помощи больным розацеа.

Научная специальность, которой соответствует диссертация.

Диссертационная работа Кравченко А.С. соответствует паспорту специальности 14.01.10 - Кожные и венерические болезни. Медицинские науки и областям исследования:

- п. 1. «Различные аспекты патогенеза кожных болезней и заболеваний, передаваемых половым путем (клинические, патоморфологические, генетические, иммунологические, биохимические, функциональные, серологические исследования в динамике болезни)».
- п. 3. «Современные клинические проявления кожных и венерических болезней, их роль в комплексной диагностике. Выявление связи поражений кожи с заболеваниями других органов и систем. Клинико-лабораторные параллели при кожных и венерических болезнях. Совершенствование диагностики дерматозов с использованием клинических, лабораторных, функциональных и других методов исследования. Дифференциальный диагноз дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем».
- п. 4. «Совершенствование лечения кожных и венерических заболеваний на основе последних исследований по их этиологии и патогенезу. Новые методы и схемы лечения дерматозов современными медикаментозными средствами, физиотерапевтическими процедурами, диетой, психотерапевтическими воздействиями. Санаторно-курортное лечение. Реабилитационные мероприятия. Разработка новых критериев излеченности».

Диссертационная работа Кравченко Анжелы Сергеевны на тему «Клинические и диагностические особенности розацеа при наличии клещей рода *Demodex*» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация соответствует требованиям пункта 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Кравченко Анжелы Сергеевны на тему «Клинические и диагностические особенности розацеа при наличии клещей рода *Demodex*» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем ученой степени.

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 4 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 в журнале, индексируемом в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus. В опубликованных работах и автореферате основные научные результаты, положения и выводы изложены полно:

1. Кубанов А.А. Роль клещей *Demodex* в развитии папуло-пустулезных дерматозов / А.А. Кубанов, Ю.А. Галлямова, А.С. Гревцева // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2014. - №2. - С. 43-46; 4/1.3 с. ИФ – 0.1
2. Кубанов А.А. Демодекоз / А.А. Кубанов, Ю.А. Галлямова, А.С. Гревцева // Лечащий врач. - 2014. - №11. - С. 7-11; 5/1.6 с. ИФ – 0.499
3. Кубанов А.А. Особенности клинической картины течения демодекоза / А.А. Кубанов, Ю.А. Галлямова, А.С. Гревцева // Лечащий врач. - 2015. - №11. - С. 24-28; 5/1.6 с. ИФ – 0.499
4. Кубанов А.А. Современные методы диагностики демодекоза / А.А. Кубанов, Ю.А. Галлямова, А.С. Гревцева // Вестник дерматологии и венерологии. - 2016. - №1, - С. 47-56; 10/3.3 с. ИФ – 0.586

Автор выступала с докладами:

1. Роль клещей *Demodex* в развитии акне и розацеа. Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии». Москва, 2014
2. Клинико-патогенетическая характеристика больных акне и розацеа, осложненных демодекозом. VI Конференция молодых ученых РМАПО с международным участием «Современная медицина: традиции и инновации». Москва, 2015
3. Клиническая характеристика больных акне и розацеа. XV Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов. Москва, 2015
4. Клиническая характеристика больных акне и розацеа. 1104 заседание МОДВ в клинике кожных болезней имени В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Москва, 2016

5. Методы инструментальной и лабораторной диагностики демодекоза у больных акне и розацеа. XVI Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов. Москва, 2016

6. Interrelation of clinical manifestations of rosacea with Demodex type. 27th Congress of European Academy of Dermatology and Venereology. Paris, 2018

Диссертация «Клинические и диагностические особенности розацеа при выявлении клещей рода Demodex» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 - Кожные и венерические болезни. Медицинские науки.

Заключение принято на расширенном заседании кафедры дерматовенерологии и косметологии.

Присутствовало на заседании - 22 человека, из них докторов наук - 6 человек, в т.ч. докторов наук по специальности, представленной диссертации - 6 человек. Результаты голосования: «за» - 22 человека, «против» - нет, «воздержались» - нет. Протокол № 49 от «22» октября 2018 г.

Кубанов Алексей Алексеевич
д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН,
заведующий кафедрой дерматовенерологии
и косметологии

Согласен на обработку персональных данных.



Подпись доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН
А.А. Кубанова заверяю.

Савченко Людмила Михайловна
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Ученый секретарь

Полное название организации, где выполнялась диссертация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Учредитель организации: Министерство здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Адрес электронной почты: rmapo@rmapo.ru

Сетевой адрес (URL) официального сайта организации в сети Интернет:
<https://www.rmapo.ru/>

Информация о лице, утвердившем Заключение организации, где выполнялась диссертация:

Фамилия, имя, отчество: Куликов Александр Геннадьевич

Ученая степень: Доктор медицинских наук

Ученое звание: Профессор

Наименование организации по основному месту работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Должность по основному месту работы: Проректор по научной работе

В соответствии с приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 №662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в федеральную информационную систему государственной научной аттестации» согласие на обработку персональных данных подтверждаю.



Куликов Александр Геннадьевич

Подпись проректора по научной работе, доктора медицинских наук, профессора А.Г. Куликова заверяю.



Савченко Людмила Михайловна
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Ученый секретарь