

## ОТЗЫВ

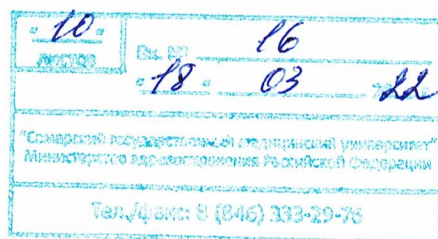
официального оппонента, профессора кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Бельмера Сергея Викторовича, по диссертации Зайнуллиной Олеси Николаевны на тему: «Современные возможности комплексного подхода к диагностике и лечению атопического дерматита у детей» представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия, 3.1.23.

Дерматовенерология.

### 1. Актуальность выполненного исследования

Актуальность изучения атопического дерматита у детей связана, в первую очередь, с высокой распространенностью заболевания –10-24% в детской популяции. Дебютируя в детском возрасте, атопический дерматит является одним из самых ранних проявлений атопии у детей и часто становится первой ступенью так называемого «атопического марша».

Несмотря на значительный прогресс в понимании этиологии и патогенеза атопического дерматита и внедрение современных методов его лечения, остается множество нерешенных вопросов и противоречий, касающихся изучения иммунологических факторов, характеризующих ответ на микробные агенты у детей с атопическим дерматитом и внедрения в клиническую практику персонифицированных подходов к диагностике и лечению. Поэтому тему исследования, посвященную оптимизации диагностики и лечения атопического дерматита у детей считаю современной и актуальной.



## **2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность**

Все утверждения в диссертации являются точными, они тщательно и полностью обоснованы с учетом требований современной доказательной медицины.

Полученные в диссертации результаты являются новыми и достоверными, представляют несомненный научный интерес.

Впервые изучен видовой состав микрофлоры кожи и кишечника у детей с атопическим дерматитом и их корреляция со степенью тяжести дерматоза.

Впервые разработан способ прогнозирования степени тяжести атопического дерматита у детей с дисбактериозом кишечника, обеспечивающий раннюю диагностику и прогнозирование перехода дерматоза в более тяжелый клинический вариант. Впервые предложен способ лечения атопического дерматита, осложненного дисбактериозом кишечника, методом индивидуального подбора пробиотического препарата, в зависимости от степени дисбактериоза кишечника и степени тяжести дерматоза, что обеспечило сокращение сроков лечения и увеличение длительности клинической ремиссии.

Впервые разработан способ определения степени дисбиотических нарушений кожи у детей. Разработан индивидуализированный подход к назначению наружной антибактериальной терапии при атопическом дерматите, осложненном вторичным инфицированием, на основании видового состава выделенной микрофлоры. Разработан способ прогнозирования риска резистентности к терапии атопического дерматита у детей, осложненного вторичным инфицированием

Впервые выявлено совпадение облигатной и условно-патогенной микрофлоры кишечника в парах «мать+ребенок с АтД», что является фактором, программирующим развитие АтД у ребенка.

Оценена возможность использования оптической когерентной

томографии и ультразвукового исследования кожи для оценки морфологического состояния кожного покрова в процессе терапии с целью ее индивидуализации и контроля эффективности.

Впервые проведена оценка гуморальных факторов врожденного иммунитета в биологических средах детей с atopическим дерматитом и определена их связь с тяжестью клинических проявлений дерматоза, как биомаркеров тяжести atopического дерматита.

Разработан и научно обоснован комплексный подход к диагностике и лечению atopического дерматита у детей с учетом микробиоценоза кожи и кишечника, морфологического состояния кожного покрова по данным оптической когерентной томографии и ультразвукового исследования кожи и показателей гуморальных факторов врожденного иммунитета.

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

Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате наблюдения достаточного количества пациентов с atopическим дерматитом. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом. В целом диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается непротиворечивостью методологической базы, последовательностью в используемых приемах и методах анализа, концептуальностью и взаимосвязанностью выводов.

### ***4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования***

Основные результаты диссертации рекомендуется внедрять в практическую работу лечебно-профилактических учреждений при лечении

атопического дерматита у детей, что позволит повысить эффективность терапии данной клинической группы. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе для чтения лекций и ведения практических занятий в ходе обучения студентов на кафедрах педиатрии и дерматовенерологии.

Перспективы разработки темы исследования заключается в дальнейшем изучение патогенеза atopического дерматита у детей разных возрастных групп, изучение особенностей видового состава облигатной и условно-патогенной микрофлоры кожи и кишечника при atopическом дерматите и их роли в аллергическом процессе, а также их динамики в ходе терапии. Значимым для науки и практики является дальнейшее изучение факторов иммунитета в развитии atopического дерматита, совершенствование подходов к объективизации морфологического и функционального состояния кожного покрова при atopическом дерматите с помощью инструментальных методов исследования.

## **5. Оценка содержания диссертации**

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 224 отечественных и 155 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 1 схемой, 49 таблицами, 29 рисунками.

Анализ диссертации по главам:

Диссертация построена по классическому типу, изложена на 235 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций,

библиографического указателя, включающего 379 источников, в том числе 224 отечественных и 155 зарубежных авторов.

Во «Введении» автор охарактеризовала актуальность, практическую значимость, цель и задачи исследования.

В обзоре литературы, охватывающем 330 источников, последовательно представлены современные взгляды на эпидемиологию и этиологию атопического дерматита, обсуждаются вопросы микробиоценоза кожи и кишечника, иммунопатогенез атопического дерматита. В отдельном разделе описаны современные подходы к лечению и оценке эффективности терапии атопического дерматита у детей.

В главе «Программа и методы исследования» представлен дизайн исследования, дается подробная характеристика обследованных больных и методов, использованных в работе, приводятся методики клинической оценки кожного процесса, дана характеристика иммуноферментных методов исследования, микробиологических исследований кожи и кала, инструментальных методов исследования, описываются методы статистической обработки полученных данных.

В главе 3 дана клинико-лабораторная характеристика детей с атопическим дерматитом, проанализирована длительность заболевания, причины или факторы, способствующие возникновению заболевания, дана характеристика патологического процесса, проведена оценка тяжести клинической картины заболевания с использованием комплекса специальных дерматологических индексов: балльная оценка степени тяжести атопического дерматита (SCORAD), детский дерматологический индекс качества жизни (ДДИКЖ). Дана характеристика сопутствующих соматических заболеваний у детей с атопическим дерматитом. Автором проведено исследование состояния кожного покрова у детей с применением неинвазивных инструментальных методов: ОКТ, УЗИ и корнеометрии. Впервые разработан способ оценки

степени тяжести атопического дерматита у детей методом оптической когерентной томографии.

С использованием метода масс-спектрометрии дана подробная характеристика микробного пейзажа основных биотопов у детей с атопическим дерматитом в сопоставлении с условно-здоровыми детьми, проведен анализ особенностей микробной обсемененности кожи и кишечника. Исследованиями автора была впервые доказана возможность прогнозирования усугубления дисбактериоза кишечника на основе микробиологического исследования кала с видовой идентификацией выделенных культур микроорганизмов, ухудшающего течение атопического дерматита у детей, и переход заболевания в более тяжелый клинический вариант при традиционной терапии.

Также в этой главе изучен видовой состав облигатной и условно-патогенной микрофлоры кишечника в диаде «мать+ребенок с атопическим дерматитом».

Глава 4 посвящена особенностям врожденного иммунитета у детей с атопическим дерматитом. Определены и изучены различия между детьми с атопическим дерматитом и условно-здоровыми детьми в концентрации  $\beta$ -дефензина, хемокинов, Toll-подобного рецептора 2, тимусстромального лимфопоэтина, интегринов alpha-4 и beta-7, стафилококкового энтеротоксина в крови, в кале и в слюне, секреторного иммуноглобулина А в кале и в слюне, лизоцима в кале и в слюне, эозинофильного протеина в кале. Проанализирована связь этих показателей с тяжестью клинических проявлений атопического дерматита и степенью микробной контаминации кишечника.

В главе 5 автором проведена оценка эффективности комплексного подхода к лечению и профилактике атопического дерматита.

Автором разработан и апробирован способ лечения атопического дерматита у детей, основанный на предварительном микробиологическом

исследование кала и видовой идентификации выделенных культур микроорганизмов методом масс-спектрометрии и введении на фоне базисного лечения пробиотического препарата в соответствии с недостатком или избытком у пациента представителей конкретных видов микроорганизмов. Данный способ позволил существенно повысить эффективность терапии при снижении риска осложнений и увеличить длительность клинической ремиссии.

Разработан персонафицированный подход к назначению терапии при атопическом дерматите у детей в виде компьютерной программы, которая позволяет в автоматизированном варианте выявлять наличие и степень дисбактериоза кишечника у детей, определять степень тяжести основного заболевания и предлагает варианты медикаментозной коррекции атопического дерматита.

Разработана программа для ЭВМ, на основании которой определяется степень дисбиотических нарушений кожи у детей. Разработан индивидуализированный подход к дифференцированному назначению антибактериальной терапии при атопическом дерматите у детей, осложненном вторичным инфицированием. Данная программа для ЭВМ позволяет подбирать варианты терапии с включением антибактериальных препаратов в зависимости от спектра их действия на определенные виды микрофлоры кожи с учетом видового состава.

Также автором разработана компьютерная программа, позволяющая прогнозировать резистентность к терапии атопического дерматита у детей, осложненного вторичным инфицированием на основании опроса и результатов клинико-лабораторного исследования, определения спектра микрофлоры кожи.

Анализ результатов неинвазивных инструментальных методов исследования показал наличие субклинического воспаления у детей с атопическим дерматитом в стадии ремиссии. Автором применена комплексная

наружная терапия атопического дерматита с последующей проактивной поддерживающей терапией в течение 12 месяцев, что позволило предотвратить возникновение рецидива заболевания.

Автореферат соответствует основному содержанию, содержит наиболее важные результаты и положения диссертации. Выводы сформулированы конкретно и соответствуют поставленным задачам исследования и отражают основные положения диссертации.

При проведении исследований автором использовались клинические, аналитические, лабораторно-инструментальные методы, а также статистические методы исследований, позволившие получить достоверные результаты, сформулировать научно-обоснованные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

В целом, материал диссертации изложен последовательно, данные представляются убедительными.

По теме диссертации опубликовано 35 работ, в том числе 22 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них 15 – в журналах, индексируемых в базе Scopus. Опубликовано 1 монография, оформлено 3 патента на изобретения РФ, зарегистрированы 4 программы для ЭВМ.

Данные диссертации используются в практической работе детских отделений ГБУЗ Республиканский кожно-венерологический диспансер №1 (г. Уфа), ГБУЗ РБ Кожно-венерологический диспансер (г. Салават), ГБУЗ «ЧОККВД» (г. Челябинск), а также в учебном процессе на кафедрах детских болезней и кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, кафедры госпитальной педиатрии и кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.



Принципиальных замечаний по представленной работе нет, однако в порядке обсуждения возникли вопросы.

1. Возможно ли с учетом полученных в исследовании данных местное применение пробиотиков?
2. На каком уровне оказания медицинской помощи возможно внедрение предложенного алгоритма и какова его экономическая составляющая?

Указанные вопросы имеют исключительно дискуссионный характер и несколько не умаляют значение и качество диссертационной работы.

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

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

#### ***7 Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»***

Таким образом, диссертационная работа Зайнуллиной Олеси Николаевны на тему: «Современные возможности комплексного подхода к диагностике и лечению атопического дерматита у детей», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.1.23. Дерматовенерология, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение крупной научной проблемы современной педиатрии по оптимизации диагностики и лечения атопического дерматита у детей.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Зайнуллиной Олеси Николаевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о

присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 20.03.2021 № 426), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.1.23. Дерматовенерология.

**Официальный оппонент:**

Профессор кафедры госпитальной педиатрии №2  
педиатрического факультета федерального  
государственного автономного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Российский национальный исследовательский  
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1.  
Телефон: +7 (495) 434-14-22.  
e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)  
доктор медицинских наук, профессор  
(14.01.08 Педиатрия)

Бельмер Сергей Викторович

10.03.2022



с ответом

срок ответа

18.03.22.

