

**Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования Первый Московский
государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова
Минздрава России(Сеченовский Университет)**

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ

имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

кандидат медицинских наук, доцент

Д.В. Бутнару

2022 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной диссертационной работы 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

Актуальность проблемы

Значимость проблемы атопического дерматита у детей определяется ростом заболеваемости, сложным патогенезом, рецидивирующим течением и недостаточной эффективностью стандартной терапии. Хроническое течение аллергического воспаления кожи и вовлечение в патологический процесс многих органов и систем при атопическом дерматите у детей создают значительные трудности в лечении больных. Начинаясь в раннем возрасте, атопический дерматит приводит к снижению социальной адаптации ребенка, оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов и их семей. Несмотря на появление большого количества новых средств лечения атопического дерматита, терапия заболевания

№ 10	Вх. № 14
ЛМСОФ	№ 01 03 2022
"Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации	

недостаточно результативна. Ведется активный поиск дополнительных критериев оценки тяжести атопического дерматита, определения оптимальной персонализированной терапии, контроля ее эффективности и безопасности. Мультифакториальная природа атопического дерматита позволяет предположить, что значительную роль в его патогенезе играют как локальные процессы в кожных покровах с привлечением иммунокомпетентных, эпителиальных клеток и синтезируемых ими цитокинов, так и системные изменения, затрагивающие весь организм и связанные с общими иммунорегуляторными факторами. В связи с этим, тема диссертационного исследования является современной и актуальной.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.

Диссертационная работа соответствует шифрам научных специальностей 3.1.21. Педиатрия (область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней) и 3.1.23. Дерматовенерология (область клинической медицины, изучающая кожный покров и видимые слизистые оболочки в норме и патологии) и имеет непосредственную связь с одним из важных направлений в отечественной педиатрии – оптимизация диагностики и лечения атопического дерматита у детей.

Новизна исследования и полученных результатов

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

Впервые разработан способ прогнозирования степени тяжести атопического дерматита у детей с дисбактериозом кишечника, обеспечивающий раннее диагностирование и прогнозирование перехода дерматоза в более тяжелый клинический вариант.

Впервые предложен способ лечения atopического дерматита, осложненного дисбактериозом кишечника, методом индивидуального подбора пробиотического препарата, в зависимости от степени дисбактериоза кишечника и степени тяжести АтД, 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 atopическом дерматите, осложненном вторичным инфицированием, на основании определения видового состава выделенной микрофлоры.

Разработан способ прогнозирования риска резистентности к терапии atopического 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.

Оценка гуморальных факторов врожденного иммунитета в биологических средах позволило определить их связь с тяжестью клинических проявлений АтД.

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.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные в ходе исследования автором результаты обосновывают применение дифференцированного подхода к ведению пациентов с atopическим дерматитом с учетом микробиоценоза кожи и кишечника, морфологического состояния кожного покрова по данным неинвазивных инструментальных методов исследования и показателей гуморальных факторов врожденного иммунитета.

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу детских отделений ГБУЗ Республиканский кожно-венерологический диспансер №1 (г.Уфа), ГБУЗ РБ Кожно-венерологический диспансер (г. Салават), ГБУЗ «ЧОККВД» (г. Челябинск).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, литературном поиске, постановке цели и задач исследования. Автором лично проведено полное клинико-anamnestическое обследование детей с применением неинвазивных инструментальных методов исследования, с балльной оценкой индекса SCORAD и детского дерматологического индекса качества жизни, с расшифровкой и анализом полученных результатов.

Автором самостоятельно проведены аналитическая и статистическая обработка, научное обоснование и обобщение полученных результатов, подготовка основных публикаций по теме диссертации, представление результатов исследования на конференциях, конгрессах и форумах.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточном по своему объему клиническом материале, современных

методах обследования пациентов, статистической обработке данных в динамике. Практические рекомендации, позволяющие сделать достоверные выводы.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты диссертации могут быть использованы в работе практического здравоохранения - как в амбулаторно-поликлиническом звене, так и в стационарах - врачами педиатрами и дерматовенерологами.

Разработанный автором «Способ лечения атопического дерматита у детей пробиотическими препаратами с учетом результатов микробиологического исследования кала», основанный на определении видового состава микрофлоры кишечника у детей с АтД методом MALDI-ToF MS целесообразно внедрить в деятельность учреждений дерматологического профиля. Для определения прогноза течения АтД в зависимости от выраженности дисбактериоза кишечника рекомендуется использовать «Способ прогнозирования степени тяжести атопического дерматита у детей с сопутствующим дисбактериозом кишечника». Использованный автором в работе комплекс неинвазивных инструментальных методов (УЗИ, ОКТ, корнеометрию) целесообразно внедрить в работу практического здравоохранения - как в амбулаторно-поликлиническом звене, так и в стационарах врачами педиатрами и дерматовенерологами для объективизации оценки состояния кожного покрова у детей с АтД и обоснованного определения направления и длительности наружной терапии.

Полученные результаты и основные положения диссертации могут быть включены в учебные программы высшего профессионального и дополнительного профессионального образования по специальности «Педиатрия». Теоретические и практические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе в ходе обучения студентов, ординаторов

и постдипломном образовании врачей на кафедрах педиатрии и дерматовенерологии.

Печатные работы

По теме диссертации опубликованы 35 печатных работ, в том числе 22 – в изданиях, включенных в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, из них 15 - в журналах, индексируемых в базе Scopus, опубликована 1 монография. Получены 3 патента РФ на изобретение, зарегистрированы 4 программы для ЭВМ. Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы и списка литературы. Список литературы состоит из 379 источников, в том числе 224 отечественных и 155 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 1 схемой, 49 таблицами, 29 рисунками.

Во введении обосновывается актуальность диссертационного исследования; формулируется цель и основные задачи работы; описывается предлагаемый автором подход к решению поставленных задач; характеризуется степень новизны полученных результатов и их апробация, отражено внедрение результатов в практику здравоохранения.

Цель представленной научной работы заключается в разработке комплексного подхода к диагностике и лечению атопического дерматита у детей с учетом морфологии кожного покрова, микробиоценоза кожи и кишечника, показателей гуморальных факторов врожденного иммунитета, обеспечивающего повышение эффективности терапии обострений и профилактику прогрессирования заболевания.

Для достижения поставленной цели диссертации автором поставлены и решены 7 задач. Положения, выносимые на защиту, обосновывают концептуальную основу диссертации и состоят из 6 пунктов.

Обзор литературы представляет собой анализ проведённых исследований по теме диссертации. Автор изложил данные аналитической оценки вопросов этиологии и патогенеза, в том числе иммунопатогенеза atopического дерматита у детей, современные подходы к лечению и оценки эффективности терапии atopического дерматита у детей. Литературный обзор содержит анализ достаточного количества литературных источников как отечественных, так и зарубежных и позволяет получить достаточно полное представление об изучаемой проблеме.

Во второй главе представлены методы исследования и клиническая характеристика обследованных больных. подробно описаны критерии включения, дизайн исследования, методы статистической обработки данных. План обследования пациентов соответствует цели и задачам исследования. Основную группу составили 326 детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет с установленным диагнозом АтД. Набор пациентов осуществлялся с сентября 2016 г. по декабрь 2020 г. в ГБУЗ Республиканский кожно-венерологический диспансер №1, клинической базе кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России ООО «Клиника современной косметологии «Секреты совершенства». Контрольную группу составили 109 условно-здоровых детей, имеющих I или II группу здоровья. Набор здоровых детей осуществлялся с января 2017 г. по декабрь 2019 г. на базе школ г. Уфы.

Результаты собственных данных автор представил в трех главах (3, 4, 5), где дан подробный анализ полученных данных.

В третьей главе представлены результаты углубленного микробиологического исследования кишечника и кожи у детей с atopическим дерматитом с видовой идентификацией выделенных культур методом масс-спектрометрии и показана взаимосвязь бактериального фактора с тяжестью АтД. Приведены доказательства взаимосвязи видового состава облигатной и условно-патогенной микрофлоры кишечника в диаде «мать+ребенок с atopическим дерматитом».

В четвертой главе приведены и проанализированы показатели врожденного иммунитета у детей с атопическим дерматитом. Оригинальным аспектом исследования является изучение связи этих показателей с тяжестью течения АД.

В 5 главе проанализированы схемы лечения атопического дерматита в зависимости от видового состава выделенных культур микроорганизмов кишечника и кожи: введение в схему лечения пробиотических препаратов, антибактериальных препаратов для наружной терапии. Проведено изучение клинического эффекта наружного комплексного применения негалогенизированного синтетического стероида и иммуномодулятора местного действия с последующей проактивной терапией у детей. По каждой схеме лечения приведены клинические примеры, которые демонстрируют эффективность методов. Что может быть полезно в практической работе врача. Итогом данной работы является разработанный автором алгоритм диагностики и лечения атопического дерматита у детей.

В заключении диссертации автор обсуждает основные результаты работы в дискуссионном плане с данными литературы.

Текст автореферата отражает основные положения и выводам диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертаций и авторефератов (ГОСТ Р 7.0.11-2011).

Цель и задачи исследования четко сформулированы и отражены в тексте диссертации, изложенные выводы диссертационной работы логично вытекают из имеющегося материала и не вызывают возражений, практические рекомендации основаны на результатах проведенных исследований.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В ходе изучения диссертации возникли вопросы, которые не снижают актуальности и ценности представленной работы:

1. Выявленные вами изменения биоценоза кожного покрова у детей с АтД – это причина или следствие заболевания, какими факторами может быть обусловлен дисбиоз кожи?
2. Вопреки распространенному мнению о ведущей роли *S.aureus* кишечника в сенсibilизации организма при АтД, вы установили большее распространение грамм-отрицательной флоры (*K. oxytoca*, *E. cloacae*, *C. freund*), чем вы это объясняете и какие свойства этих бактерий могут способствовать развитию и прогрессированию АтД?
3. Чем объясняется выбор конкретных иммунологических показателей (TLR-2, TSLP, CCL24, CCR24, HBD2, ITGA4 и ITGB7), который вы изучили в своей работе?

Заключение

Диссертационная работа Зайнуллиной Олеси Николаевны «Современные возможности комплексного подхода к диагностике и лечению атопического дерматита у детей», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой решена практическая проблема – совершенствования и оптимизация подходов к диагностике и лечению атопического дерматита у детей, что имеет важное значение для педиатрии и дерматовенерологии.

По своей актуальности, теоретической и практической значимости, глубине анализа, прикладному значению, степени обоснованности, достоверности и новизне научных положений и выводов, личному вкладу автора, количеству и качеству публикаций диссертационная работа Зайнуллиной Олеси Николаевны соответствует п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора

медицинских наук, а сам автор, Зайнуллина Олеся Николаевна достойна присуждения искомой степени по специальностям 3.1.21. Педиатрия и 3.1.23. Дерматовенерология.

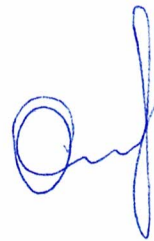
Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на совместном заседании кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова и кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.Ф. Склифасовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 9 от 17 февраля 2022 г.)

Заведующий кафедрой детских болезней
Клинического института детского здоровья
им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО
Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор
3.1.21.1. Педиатрия



Геппе Н. А.

Заведующий кафедрой кожных
и венерических болезней имени В.А. Рахманова
Института клинической медицины им. Н.Ф.
Склифасовского ФГАОУ ВО
Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор
3.1.23. Дерматовенерология



Олисова О.Ю.

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования Первый Московский
государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет)
г. Москва, ул. Трубецкая
дом 8, стр.2; 8 (495) 609-14-00;
e-mail: rektorat@mma.ru
Официальный сайт: <https://sechenov.ru>



ПРАВОВАЯ КОМПЕТЕНЦИЯ
Заведующий кафедрой
« 21 февраля 2022 г. »

с ответом унд коллеге
01.03.22