

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Матушевской Елены Владиславовны на диссертационную работу Голицыной Мирры Владимировны на тему «Совершенствование диагностики демодекоза и оценка эффективности персонифицированного подхода к выбору тактики его лечения», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в Диссертационный Совет 24.2.334.04, созданного на базе ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» по специальности 3.1.23. Дерматовенерология

Актуальность темы диссертационной работы

Многочисленные публикации зарубежных авторов свидетельствуют о значимости демодекоза в клинической практике. Данный патоген выявляется у пациентов с дерматозами фациальной локализации (розацеа, акне, себорейный дерматит), при соматической патологии различного генеза, на фоне онкологической патологии, заболеваний с выраженным иммунодефицитом. Выраженные косметические дефекты, связанные с ростом численности клещей в коже, – актуальная проблема для косметологов. Демодекс, как нозологическая форма, представлен в МКБ-10 «B88. В то же время клинические рекомендации, позволяющие врачам / косметологам, обратить серьезное внимание на данную проблему отсутствуют. Фундаментальные исследования по проблеме демодекоза проведены отечественными учеными Ч.Х. Акбулатовой (1963) и О.Е. Акловым (2002) под руководством ведущих специалистов, работы которых посвящены паразитарным дерматозам. Актуальность настоящего исследования также базируется на консультативной помощи и контроле за его выполнением старшего научного сотрудника кафедры энтомологии биологического

факультета МГУ им М.В. Ломоносова, кандидата биологических наук Ю.В. Лопатиной.

Поводом для детального изучения и систематического анализа клинических высыпаний и их топики на коже пациентов послужили единичные и фрагментарные данные о клинических манифестациях демодекоза как самостоятельной нозологической формы дерматоза. Совершенствование методов диагностики демодекоза обусловлено низкой эффективностью широко используемого в клинической практике метода соскоба эпидермиса. Паразитирование клещей в глубине сально-волосяных фолликулов и расселение по коже в вечернее время часто не позволяют лабораторно подтвердить диагноз. Это обусловило целесообразность внедрения в клиническую практику новых методов диагностики с учетом сравнительного анализа их эффективности.

В существующей классификации 2014 года демодекоз подразделяется на первичный и вторичный. Однако в классификациях других инфекционных дерматозов, этиологическим фактором которых являются также представители условно-патогенной флоры микробиоценоза кожи человека (поверхностный кандидоз кожи и малассезиоз), отсутствует их подразделение на первичный и вторичный процесс. В соответствии с общепринятыми в медицине терминами, этиологический фактор, запускающий первичный процесс и отягощающий его течение при вторичной стадии идентичны. Первичный процесс – это ранняя стадия заболевания, а вторичный – более поздняя. В связи с этим актуально совершенствование классификации демодекоза на основе паразито-хозяйинных взаимоотношений хозяина и возбудителя.

Традиционно считается, что для лечения заболеваний, причиной возникновения которых являются клещи, необходимо использовать антипаразитарные препараты. При этом необходимо знать топику процесса, суточный ритм активности возбудителя, особенности комбинирования

препаратов при наличии пиогенных осложнений и др. Именно такой подход положен автором при проведении настоящего исследования.

Вышеизложенное определило актуальность темы диссертационного исследования, целью которого явилось совершенствование диагностики демодекоза и оценка эффективности персонифицированного подхода к выбору тактики его лечения.

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

Работа выполнена на кафедре кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» в рамках кафедральной НИР «Паразитарные дерматозы». Клинические базы: многопрофильная клиника «Астери-МЕД»; ФГКУ Консультативно-диагностический центр Генерального штаба Вооруженных сил РФ; кафедра кожных и венерических болезней с курсом косметологии ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». Автору принадлежит ведущая роль в выполнении всех этапов научного исследования. Проведен тщательный анализ отечественной и зарубежной литературы, сформулированы цели и задачи, научная новизна и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Следует отметить правильно спланированные этапы научного исследования, а выполнение каждого из них базируется на достаточном объеме фактического материала, отличается новизной и имеет практическое значение. Исследование соответствует этическим стандартам локального этического комитета, разработанным на основе «Правил клинической практики в Российской Федерации» согласно Федеральному закону от 12. 04. 2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Участие в исследовании подтверждено письменным информированным согласием каждого пациента.

Цель диссертационной работы четко сформулирована, задачи строго соответствуют поставленной цели. Выводы лаконичны, информативны и

отражают результаты каждой задачи. Научные положения и практические рекомендации четко сформулированы, что указывает на высокую степень достоверности и обоснованности научного исследования

Лично автором осуществлялось клиническое и лабораторное обследование пациентов, их лечение и оценка его эффективности в динамике. Для унификации научного исследования разработана индивидуальная регистрационная карта для фиксации особенностей течения демодекоза, результатов лабораторного обследования, выбранных методов лечения и оценки эффективности в динамике. Подготовлен авторский вариант анкеты для анонимного анкетирования врачей. Проведены шифровка материалов исследования в таблицах EXCEL, статистическая обработка данных с использованием современных методов и анализ полученных результатов. Подготовлены материалы для научных публикаций и выступлений на научно-практических конференциях.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность и новизна научной работы очевидны и неоспоримы. При выполнении диссертационного исследования автором использован системный подход, базирующийся на принципах доказательной медицины. Обоснованность результатов работы базируется на качественном анализе 221 литературного источника, достаточном клиническом материале, использовании современных методов диагностики демодекоза, в том числе предложенных лично автором, персонифицированном подходе к выбору тактики его лечения с учетом импортозамещения антипаразитарных препаратов, качественной статистической обработки материала и профессиональной трактовки полученных результатов. Число выводов соответствует 5 поставленным задачам.

Объем выполненных исследований позволил получить достоверные результаты. В анонимном анкетировании приняли участие 134 врача

различных возрастных групп с высоким уровнем профессиональной подготовки по дерматовенерологии (интернатура, ординатура, аспирантура), достаточным стажем работы по специальности. С подозрением на демодекоз обследовано 154 пациента. Лабораторно диагноз подтвержден у 122 больных. Преобладали пациенты с демодекозом при розацеа, акне и пероральном дерматите (65), которые в соответствии с критериями исключения не включены в дальнейшее исследование, но эти данные использованы при разработке классификации демодекоза. Основной материал получен при обследовании и лечении 57 пациентов с демодекозом, протекающим как самостоятельная нозологическая форма.

Использованы современные методы диагностики демодекоза. У 57 пациентов проведен сравнительный анализ эффективности 5 методов лабораторной диагностики. Микроскопические методы диагностики использованы для определения условно-патогенной микотической флоры (дрожжеподобные грибы рода *Candida* и липофильные дрожжи рода *Malassezia*). Дерматоскопия применялась для определения вида морфологических элементов (фолликулярные папулы, папулы с «шипиками», с микровезикулами, микропустулами на поверхности и др.).

Анализ результатов анонимного анкетирования 134 врачей на электронном ресурсе Google Формы впервые позволил выявить укоренившиеся ложные стереотипы, касающиеся вопросов клиники, диагностики и лечения заболевания и разработать на этой основе алгоритм научного исследования для устранения выявленных недостатков.

Использование методов, принятых в паразитологии, позволило установить, что встречаемость и обилие клещей при заборе материала зависят от выбора морфологических элементов для отжима содержимого. Анализ содержимого пустул позволил выявить наличие антагонизма между пиогенной флорой и клещами. Впервые выявлен феномен наличия «прядей пушковых волос» одновременно с клещами (5-13 экз.) при давности демодекоза более 6 мес. Установлено два варианта расположения клещей в

препаратах для микроскопии: хаотичное рассредоточение по всему полю зрения (отжим материала комедонэкстрактором) и группировка с параллельным расположением (извлечение пинцетом сально-роговой пробки).

Количественная оценка встречаемости морфологических элементов, характерных для демодекоза, позволила дать объективную оценку особенностям его течения. Новизной работы является выявление особенностей течения демодекоза у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Совершенствование терапии демодекоза представлено разработкой алгоритма индивидуального подхода к выбору тактики лечения демодекоза с анализом ранее проводимой терапии, исключении стереотипов в выборе лекарственных средств, с учетом клинических манифестаций у конкретного пациента и наличия условно-патогенной микологической микст-инфекции.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

Следует отметить практическую значимость диссертационной работы, базирующейся на научном подходе к решению проблем диагностики и лечения демодекоза с учетом особенностей паразитирования клещей в коже пациентов. Правильно построенный алгоритм научного исследования, в основу которого положен союз дерматолога и акаролога, последовательное решение поставленных задач с применением методов паразитологического и микологического обследования пациентов позволили детально проанализировать особенности течения заболевания, усовершенствовать его диагностику, изменить подход к классификации демодекоза, разработать персонифицированный алгоритм лечения различных вариантов течения заболевания с использованием отечественных антипаразитарных препаратов, что значимо в условиях импортозамещения.

Публикации по теме диссертации

Результаты научного исследования в полном объеме представлены в периодической печати. Автором опубликовано 20 работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 11; статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 2; публикаций в иных изданиях – 3; публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 1. Материалы диссертационной работы автора в виде самостоятельных глав включены руководство для врачей «Дерматозы, ассоциированные с бактериальной и микотической инфекцией» (2024), справочник для врачей «Актуальная дерматовенерология» (2024) и 1 том «Инфекционные дерматозы» атласа-справочника «Дерматовенерология» (2025).

Внедрение основных результатов исследования и конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты научных исследований автора используются в учебном процессе кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». Внедрены в клиническую практику Ульяновского Областного клинического кожно-венерологической диспансера; Федерального государственного казенного учреждения «Консультативно-диагностический центр Генерального штаба Вооруженных сил РФ», сети многопрофильных клиник «Астери-МЕД» (Москва); ООО «Центр лазерной медицины» (Ульяновск).

Содержание диссертационной работы и ее оформление

Диссертация изложена на 175 странице компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования,

результатов собственных исследований (5 глав), выводов, практических рекомендаций, заключения, приложений. Список литературы включает 221 источник: 74 отечественных и 147 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 8 таблицами и 52 рисунками.

Во введении аргументирована актуальность темы исследования, четко обозначены цель и задачи, научная новизна, положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, соответствие диссертации паспорту специальности, апробация и внедрение результатов исследования в учебный процесс и лечебную практику, данные о публикациях, объеме и структуре диссертационной работы, теоретическая и практическая значимость работы.

Глава «Обзор литературы» содержит разделы, соответствующие анализу данных, представленных отечественными и зарубежными авторами, с учетом поставленных в работе задач. Автором проведен углубленный анализ современных данных о роли клещей рода *Demodex* в патогенезе дерматозов фациальной локализации; дан критический анализ существующих классификаций демодекоза на основе основных критериев дерматологической пропедевтики; осуществлен сравнительный анализ эффективности различных методов лабораторной диагностики и лечения демодекоза. Данная глава свидетельствует об умении автора обобщать, анализировать и систематизировать материал в соответствии с поставленными задачами в данном научном исследовании.

Вторая глава включает детальное описание материалов и методов диссертационного исследования. Всего с подозрением на демодекоз обследовано 154 пациента. Преобладали пациенты с демодекозом при розацеа, акне и пероральном дерматите (53,3%). Данный контингент в соответствии с критериями исключения не включен в дальнейшее исследование, но эти данные использованы при разработке классификации демодекоза. Автором лично проведено клинико-лабораторное обследование 57 пациентов с демодекозом, в том числе протекающим как дерматологическая монопатология фациального дерматоза (73,7%) и демодекоз в сочетании с

дерматозами, обусловленными другими представителями условно-патогенной флоры микробиоценоза кожи: липофильные дрожжи рода *Malassezia* и дрожжеподобные грибы рода *Candida* (26,3%). Следует отметить качественную статистическую обработку полученных результатов, которая была произведена лично автором на высоком профессиональном уровне. Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистических программ «STATISTICA». Описательная статистика количественных признаков представлена $M \pm m$ и медианой (Me) с квартильными отклонениями (25%-75%; Q1-Q3). Для анализа данных использовали критерий Пирсона (χ^2) и критерий Манна-Уитни при значимости $p < 0,05$.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований. Она включает 5 разделов: «Оценка уровня профессиональной подготовки врачей (дерматологов и косметологов) по проблеме демодекоза», «Совершенствование диагностики демодекоза», «Клиника демодекоза», «Варианты паразито-хозяйинных взаимоотношений клещей рода *Demodex* и человека, как основа классификации заболевания», «Персонафицированный подход к выбору тактики лечения демодекоза». В них достаточно аргументированно и четко изложен, обобщен и иллюстрирован материал проведенных исследований. Результаты, представленные в этих главах аргументированы, хорошо иллюстрированы клиническим и лабораторным материалом.

Заключение. В нем представлены результаты проведенной работы. Автор обсуждает полученные результаты, привлекая данные других исследователей; обосновывает итоги проведенных исследований, достоверность выводов и значимость практических рекомендаций, которые свидетельствуют об оригинальности и новизне исследования.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из материала, изложенного в диссертации, аргументированы, научно обоснованы, полностью соответствуют цели и задачам исследования и

являются логическим завершением проведенных исследований. Практические рекомендации имеют прикладной характер. Материал изложен последовательно, лаконично, что указывает на глубокое знание автором данных литературы и умение анализировать результаты собственных исследований. Материал диссертации соответствует шифру заявленной научной специальности 3.1.23 – «Дерматовенерологии».

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями действующего ГОСТа, изложена хорошим литературным языком, выполнена на высоком методическом уровне. Диссертация по структуре и оформлению соответствует современным требованиям, написана хорошим литературным языком.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат написан соответствии с существующими требованиями действующего ГОСТа и полностью отражает основные положения диссертационного исследования.

Замечания по диссертационной работе

В диссертационной работе отмечены некоторые стилистические ошибки, которые не снижают общую оценку проведенного диссертационного исследования. Принципиальных замечаний к диссертационной работе и автореферату нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Голицыной Мирры Владимировна на тему: «Совершенствование диагностики демодекоза и оценка эффективности персонифицированного подхода к выбору тактики его лечения», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология, является завершенной научно-

квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена актуальная научная задача, имеющая существенное значение для дерматологии: совершенствование диагностики демодекоза и оценка эффективности персонифицированного подхода к выбору тактики его лечения. По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций, диссертация полностью соответствует требованиям Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23 Дерматовенерология.

Официальный оппонент: 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 России, доктор медицинских наук (14.01.10 – кожные и венерические болезни), профессор:

Елена
Владиславовна
Матушевская

Подпись: _____

Е.В. Матушевская
24.11.2015

Подпись доктора медицинских наук, профессора Елены Владиславовны Матушевской «заверяю»

Ученый секретарь Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, кандидат медицинских наук, доцент:

Подпись: _____



О.О. Курзанцева