

ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата медицинских наук, доцента кафедры кожных болезней и косметологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Деминой Ольги Михайловны 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

Диссертационное исследование, посвященное проблеме демодекоза в клинической практике, актуально для дерматологов и косметологов. Данная проблема широко обсуждается в зарубежной литературе с акцентом на этиопатогенетическую значимость клещей рода *Demodex* при фациальных дерматозах. Доказано, что эти клещи, являясь представителями условно-патогенной фауны микробиоценоза кожи, участвуют в механическом повреждении сально-волосяных фолликулов; их ферментативная активность является важным индуктором воспаления в коже. Клещи оказывают на рецепторный аппарат лимфоцитов иммуносупрессивное, а на фагоцитирующие клетки – иммуностимулирующее действие. Способность вырабатывать гуморальный фактор, вызывающий избирательное подавление Т-лимфоцитов, препятствует развитию полноценного местного иммунного ответа. Хитин и протеины демодекса стимулируют TLR2 и последовательно калликреин, что поддерживает воспалительную реакцию в коже.

Существенно, что демодекоз как самостоятельная нозологическая форма присутствует в МКБ 10 (В-88). В соответствии с этим актуально совершенствование клинической диагностики демодекоза с использованием критериев, принятых в паразитологии (индексы встречаемости и обилия клещей с учетом топика процесса). Основой эффективности лабораторной диагностики

демодекоза являются адекватные методы забора материала, базирующиеся на сравнительном анализе авторских и традиционных методов, а также использовании более эффективных средств для микроскопирования полученного материала.

Учитывая, что основой классификации инфекционных и паразитарных заболеваний являются паразито-хозяинные взаимоотношения человека и возбудителя, в соответствии с основами дерматологической пропедевтики и определений основного, сопутствующего заболеваний и осложнений, закрепленных в Федеральном законе от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 25.06.2012) «Об основах охраны здоровья граждан РФ» возникла необходимость внесения изменений в существующую классификацию демодекоза, предложенную Акиловым О.Е. (2002) и модифицированную О.Е. Chen W. и Plewig G. (2014). Выделение первичного демодекоза (самостоятельно заболевание с определенной клинической симптоматикой) и вторичный (увеличение числа клещей в очагах поражения при других дерматозах и заболеваниях, сопровождающихся выраженной иммуносупрессией без клинической характеристики особенностей течения) противоречит определению первичного и вторичного процессов, закрепленных в медицине. Первичный и вторичный процессы, рассматриваются как континуум: первичный процесс – ранняя стадия заболевания, а вторичный – более поздняя. Существенно, что при инфекционных дерматозах, этиологическим фактором которых являются другие представители условно-патогенной флоры микробиоценоза кожи человека: малассезиоз / себорейный дерматит (возбудитель: липофильные дрожжи рода *Malassezia*) и поверхностный кандидоз кожи (возбудитель: дрожжеподобные грибы рода *Candida*) подразделение на первичный и вторичный процесс отсутствует. Клинический диагноз должен быть четко рубрифицирован и включать разделы: основное заболевание, осложнения основного заболевания, сопутствующие заболевания.

Демодекоз – паразитарное заболевание, для лечения которого показаны антипаразитарные препараты. Однако стандарты лечения демодекоза отсутствуют в отечественной и зарубежной практике. Выбор некоторых лекарственных средств не имеет доказательной базы, например, у метронидазола

в инструкции по медицинскому применению нет показаний для лечения демодекоза. Данные об эффективности ивермектина при демодекозе противоречивы, а снижение числа клещей зарегистрировано только через 6 недель при его применении. Это указало на целесообразность оценки эффективности при демодекозе отечественных антипаразитарных средств, что актуально в условиях импортозамещения.

Вышеизложенное определило цель диссертационного исследования – совершенствование диагностики демодекоза и оценка эффективности персонализированного подхода к выбору тактики его лечения.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, базируется на тщательном изучении автором данных отечественной и зарубежной литературы по всем рассматриваемым разделам, продуманном дизайне исследования, достаточном фактическом материале. Работа выполнена на кафедре кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет». Автором применен системный подход, базирующийся на принципах доказательной медицины. Диссертационное исследование выполнено на достаточно высоком методологическом уровне.

Каждый раздел диссертации базируется на достаточном объеме фактического материала, отличается новизной и имеет научное и практическое значение. Обзор литературы основан на анализе 221 литературного источника: 74 отечественных и 147 зарубежных авторов. Для оценки уровня профессиональной подготовки врачей по проблеме демодекоза применен психологический вербально-коммуникативный метод (метод анонимного анкетирования 134 врачей) с использованием авторского варианта индивидуальной регистрационной карты, размещенной на электронном ресурсе Google Формы. Забор материала для выявления клещей рода *Demodex* осуществляли 5 методами, три из которых предложены автором. Микроскопическое исследование

материала на демодекс проводили с применением смеси, состоящий из 80% молочной кислоты и глицерина в соотношении 1:1 (авторский метод).

С подозрением на демодекоз обследовано 154 пациента, в том числе 92, направленных врачами, 45 обратившихся самостоятельно и 17, выявленных автором на плановых медицинских осмотрах. Диагноз демодекоза лабораторно подтвержден у 122 (79,2%) пациентов. Преобладали пациенты с демодекозом при розацеа, акне и пероральном дерматите (65). Данный контингент в соответствии с критериями исключения не включен в дальнейшее исследование, но эти данные использованы при разработке классификации демодекоза. Материал работы базируется на обследовании и лечении 57 пациентов с демодекозом, протекающем как монопатология (n=42) и в сочетании с дерматозами, этиологическим фактором которых является условно-патогенной флора микробиоценоза кожи: липофильные дрожжи рода *Malassezia* и дрожжеподобные грибы рода *Candida* (n=15).

Цель диссертационной работы четко сформулирована, задачи строго соответствуют поставленной цели, 5 выводов диссертационной работы, аргументированы, логичны, отражают результаты проведенных исследований, базируются собственных клинико-лабораторных данных. Диссертация иллюстрирована 52 рисунками и 8 таблицами. Проведены шифровка материалов исследования в таблицах EXCEL, статистическая обработка данных с использованием современных методов и анализ полученных результатов. Практические рекомендации четкие и конкретные. Результаты научных исследований систематизированы и внедрены в практическую работу дерматологов, а также в педагогический процесс при обучении студентов медицинских ВУЗов. Автору принадлежит ключевая роль в выполнении всех этапов научного исследования. Диссертационная работа выполнена в соответствии с этическими требованиями, с использованием современных методов исследования.

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

Научная новизна работы очевидна. 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.

Сравнительный анализ эффективности диагностики демодекоза традиционными и авторскими методами позволил показать преимущество комедонэкстракции. Установлено впервые, что встречаемость и обилие клещей при заборе материала зависят от выбора морфологических элементов для отжима содержимого. Оба показателя максимальны при исследовании материала из фолликулярных папул с «шипиками» и из типичных фолликулярных папул. При анализе содержимого пустул впервые установлен антагонизм между пиогенной флорой и клещами рода *Demodex*. Впервые выявленный в отжимах сально-волосяных фолликулов при давности заболевания более 6 мес. феномен наличия «прядей пушковых волос» одновременно с клещами (5-13 экз.) можно расценивать как критерий хронизации демодекоза.

Анализ особенностей течения демодекоза позволил впервые дать количественную оценку встречаемости и топики морфологических элементов, позволяющих оценивать его как самостоятельную нозологическую форму; выявить особенности течения заболевания у пациентов с коронавирусной инфекцией; доказать одновременное наличие при демодекозе микст-инфекции, обусловленной условно-патогенными представителями микробиоценоза кожи человека (демодекоз, малассезиоз, кандидоз).

Впервые в основу классификации демодекоза положены паразито-хозяйинные взаимоотношения клещей рода *Demodex* и человека. Демодекоз может протекать как самостоятельная нозологическая форма; как сопутствующее заболевание: при дерматозах фациальной локализации (розацеа, акне, пероральный дерматит и др.), при заболеваниях, в патогенезе которых задействована иммунная система с наличием иммуносупрессии; в сочетании с дерматозами фациальной локализации, причиной которых являются условно-патогенные представители микробиоценоза кожи (липофильные дрожжи рода *Malassezia*, дрожжеподобные

грибы рода *Candida*); как осложнение дерматозов фациальной локализации; как медикаментозное осложнение; как демодекозная гиперинвазии и как интактная демодекозная гиперинвазия.

Впервые показано, что персонифицированный подход к выбору тактики лечения демодекоза, базирующийся на анализе предшествующей терапии, исключении стереотипов в выборе лекарственных средств, аргументированной комбинации антипаразитарных, антибактериальных и антимикотических препаратов – залог успешной терапии.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

Недостаточные знания врачей о паразито-хозяинных взаимоотношениях клещей рода *Demodex* и человека, отсутствие навыков извлечения патологического материала для микроскопического исследования, нецелое использование некоторых лекарственных средств легли в основу совершенствования диагностики и лечения данного заболевания. Предложен авторский метод приготовления препаратов для микроскопии с использованием смеси, состоящей из 80% молочной кислоты и глицерина, позволивший повысить эффективность диагностики демодекоза. Доказано, что эритематосквамозная форма демодекоза – вариант микст-инфекции кожи клещами рода *Demodex* и липофильными дрожжами рода *Malassezia*, что исключает диагноз «себорейный демодекоз». А отсутствие и/или гибель клещей в гное пустул косвенным образом указывает на миграцию клещей из фолликулов, что сопровождается распространенным кожным процессом, нередко сочетающимся с демодекозным блефаритом. Классификация демодекоза, базирующаяся на паразито-хозяинных взаимоотношениях клещей рода *Demodex* и человека, дает возможность адекватно оценить клиническую ситуацию, выбрать оптимальные методы диагностики и лечения. Наличие при демодекозе эритемы с шелушением исключает диагноз «себорейный демодекоз» и указывает на необходимость обследования пациентов для выявления липофильных дрожжей рода *Malassezia*. Доказанная эффективность отечественных антипаразитарных средств при лечении демодекоза в условиях импортозамещения позволяет рекомендовать их

пациентам независимо от уровня их доходов и быть уверенным в успешном завершении курса лечения.

Публикации по теме диссертации

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 оправдана актуальность темы исследования, точно 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, релевантные анализу данных, представленных отечественными и зарубежными авторами, с учетом поставленных в работе задач. Глава подтверждает умение автора обобщать, анализировать и систематизировать материал в соответствии с поставленным задачами в данном научном исследовании.

Вторая глава включает полное описание материалов и методов диссертационного исследования. 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 монопатология фациального дерматоза (73,7%) и демодекозом в сочетании с дерматозами, обусловленными представителями условно-патогенной флоры микробиоценоза кожи: липофильные дрожжи рода *Malassezia* и дрожжеподобные грибы рода *Candida* (26,3%).

Третья глава отведена результатам собственных исследований и 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», «Персонифицированный подход к выбору тактики лечения

демодекоза». Результаты, демонстрированные в этих главах аргументированы, иллюстрированы клиническим и лабораторным материалом.

Заключение представлено результатами проведенной работы. Автор обосновывает итоги проведенных исследований, достоверность выводов и значимость практических рекомендаций, которые свидетельствуют об оригинальности и новизне исследования.

Выводы и практические рекомендации научно обоснованы, полностью соответствуют цели и задачам исследования и являются логическим завершением проведенных исследований. Практические рекомендации имеют прикладной характер. Материал изложен последовательно и четко, что свидетельствует о подробных знаниях автором данных литературы и умении анализировать результаты собственных исследований. Материал диссертации соответствует шифру заявленной научной специальности 3.1.23 – «Дерматовенерологии».

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

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат соответствует требованиям действующего ГОСТа и полностью отражает основные положения диссертационного исследования.

Замечания по диссертационной работе

В диссертационной работе выявлены незначительные стилистические ошибки, которые не снижают общую оценку диссертационного исследования. Следует отметить излишнюю детализацию главы 3.1. «Оценка уровня профессиональной подготовки врачей (дерматологов и косметологов) по проблеме демодекоза». Значимых замечаний к 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: доцент кафедры кожных болезней и косметологии Института непрерывного образования и профессионального развития федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения России, кандидат медицинских наук (14.01.10 – кожные и венерические болезни), доцент:

Ольга Михайловна
Демина

Подпись: _____

Подпись кандидата медицинских наук, доцента Деминой Ольги Михайловны «заверяю»

Проректор по инновационной деятельности федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения России, д.б.н.

Дмитрий
Алексеевич Шагин

Подпись: _____

