

ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ  
ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

Д 208.115.01 НА БАЗЕ ФГБУ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР  
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ  
по диссертации Вилсон Сони «Клинико-патогенетические основы  
применения кислого пептидогликана в терапии акне» на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук

аттестационное дело

решение диссертационного совета от 15.02.2017 № 1

Диссертационная работа Вилсон Сони направлена на дополнительное заключение департаментом аттестации научных и научно-педагогических работников Минобрнауки России в соответствии с пунктом 44 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 23 сентября 2013 года № 842, и на основании рекомендации президиума ВАК при Минобрнауки России от 2 декабря 2016 г № 101-зд, с учетом заключения экспертного совета по терапевтическим ВАК при Минобрнауки России.

Работа выполнена на кафедре кожных и венерических болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Тищенко А.Л

Защита диссертации состоялась 22 июня 2016 г. по специальности 14.01.10 – «кожные и венерические болезни» в Диссертационном Совете Д212.203.26 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Диссертация соответствует специальности 14.01.10 – «кожные и венерические болезни» и посвящена – изучению эффективности использования кислого пептидогликана (иммуномодулирующего

лекарственного средства «Иммуномакс») при местной инъекционной терапии акне.

Цель работы - оценить эффективность использования кислого пептидогликана при местной инъекционной терапии акне и на основе полученных данных разработать схему его лечебного применения

По материалам диссертации опубликованные 4 работы, из них – 3 статьи опубликованы в рецензируемых научных изданиях, которые рекомендованы ВАК Минобрнауки для опубликования основных научных результатов диссертаций, в которых отражено основное содержание диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что название диссертационной работы не отражает ее содержания, в связи отсутствием в работе обоснования применения кислого пептидогликана в терапии акне, не представлен дизайн исследования.

Присутствует дублирование цели работы и первой задачи по ее достижению: целью работы - «Оценить эффективность использования кислого пептидогликана при местной инъекционной терапии акне и на основе полученных данных разработать схему его лечебного применения», первая же задача повторяет цель и предполагает уже наличие «предложенной методики».

Поставленная цель не достигнута, т.к в тексте автореферата и диссертации отсутствует описание заявленной в цели «схемы применения кислого пептидогликана при местной инъекционной терапии акне».

#### **Оценка достоверности результатов исследования.**

В работе присутствуют многочисленные методологические ошибки:

Отсутствует обоснование выбора ограниченного контингента больных (мужчины с папуло- пустулезной формой акне, в возрасте от 17 до 23-х лет). Тем не менее, полученные результаты и, соответственно, сделанные на их основании выводы, экстраполируются на всю популяцию, а не только на лиц мужского пола определенного возраста.



Количество обследованных больных недостаточно с учетом распространенности данного дерматоза.

Отсутствует информация о принципе распределения больных в группы терапии (рандомизации или произвольное назначение)

В автореферате не представлено описание статистических методов соответствующих выборкам

Малый объем выборок и дисперсия изучаемых показателей подразумевает применение непараметрических статистических методов и представление данных в виде медианы и квартилей, что отсутствует в работе.

В работе не применены необходимые для парных сравнений в параллельных группах статистические методы (например Критерий Уилкоксона)

Не корректно представление и интерпритация полученных результатов (указано только значение P, без указания статистического метода, («в 1,1 раза, в 1,2 раза»), что ставит под сомнение значимость результатов.

Вызывает вопрос происхождение столбца «норма» для показателей, не используемых в рутинной клинической практике (цитокинов, активированных Т и В лимфоцитов), данные в таблицах №12-20 дублирует референсные значения иммунологических показателей, указанных в разделе материалы и методы, что является недопустимым, т.к. для определения контрольных значений необходимо обследование группы здоровых лиц сопоставимых с основной группой по полу, возрасту, сопутствующей патологии, что не представлено в работе.

Не корректно представлены данные во всех таблицах (не ясно, для какой группы приводятся исходные значения («до лечения», без указания числа больных и здоровых лиц)

Отсутствует характеристика так называемой «традиционной» или «стандартной» терапии. Поскольку в основе исследования лежит сравнение «традиционного» лечения и его сочетания с изучаемым препаратом, то ключевым моментом является вопрос о том, какие лекарственные препараты

были использованы в качестве «стандартной терапии». Следовательно, правомерность утверждения о статистически значимом снижении дерматологического индекса акне (ДИА) в сравниваемых группах вызывает сомнение.

В тексте автореферата и диссертации нет аргументированных доказательств эффективности предложенной терапии.

В работе указано, что статистически достоверно ДИА уменьшался после лечения в обеих группах. Поэтому первый вывод о «...выраженном клиническом эффекте (достоверное снижение ДИА) по сравнению со стандартной схемой лечения....» только на основании более значимого уровня статистической достоверности ( $p \leq 0,05$  при стандартной терапии и  $p \leq 0,01$  при модифицированной схеме лечения акне) не является убедительным.

В работе не обоснована целесообразность проведения иммунологических исследований, изучения уровня цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), не приведены данные литературы о роли изучаемых провоспалительных цитокинов в патогенезе акне. Описана, очень кратко, лишь роль ФНО при ряде заболеваний, включая ревматоидный артрит, бронхиальную астму, что не является достаточным обоснованием необходимости изучения содержания ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  при акне.

Трактовка динамики иммунологических показателей - ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ . не убедительна. В работе автором отмечено статистически не значимое увеличение цитокинов в результате внутрикожно-поверхностного применения препарата «Иммуномакс», что, по мнению автора, одновременно обусловило положительный клинический результат. Это заключение постулируется в четвертом выводе: «Предложенный способ терапии акне не оказывает значимого влияния на фагоцитирующую способность лейкоцитов и уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), что препятствует дальнейшему развитию местных воспалительных реакций». Данный вывод не поддерживает утверждение о патогенетическом



обосновании и целесообразности применения данного препарата в лечении акне.

Автором планировалось провести оценку обсемененности сальной железы *P.acnes*. Однако в материалах и методах не указан способ определения и подсчета КОЕ ни в автореферате, ни в диссертации не представлено определения «клинически значимой обсемененности».

В разделе «результаты» представленная таблица № 11 на стр. 77 диссертации не содержит заявленных показателей «обсемененности протоков сальной железы *P.acnes*», в таблице указано только количество пациентов с «клинически значимой обсемененностью», включая «здоровых лиц с клинически значимой обсемененностью», присутствуют расхождения между названием таблицы, ее содержанием и сделанным автором выводом.

Автор утверждает, что «островоспалительный процесс и формирование перифолликулярных инфильтратов лежит в основе клинической картины акне, поэтому воздействие на данные патологические процессы является ключевым в достижении клинического эффекта при лечении акне. В связи с чем, актуальным является изучение местных инъекционных методик лечения угревой болезни с применением иммуномодулирующих препаратов». Данное утверждение противоречит современным представлениям о лечении акне и рекомендациям как Российского общества дерматовенерологов и косметологов, так и зарубежных профессиональных сообществ и не подтверждено данными литературы. Автор выбирает препарат «Иммуномакс» для стимулирования иммунного ответа у больных акне.

Препарат «Иммуномакс» из группы иммуностимуляторов, обладающий иммуномодулирующим и противовирусным действием, в соответствии с инструкцией показаниями к применению препарата являются заболевания, вызванные вирусом папилломы человека, вирусом простого герпеса, хламидией, микоплазмой, другими бактериями и вирусами, кроме того, препарат разрешен к применению только методом внутримышечного введения, в связи, с чем применение данного препарата внутрикожно-

поверхностным способом при выраженном воспалении на коже не правомочно. Как известно, инвазивные методики травматичны, не гарантируют абсолютной безопасности и не исключают вероятность дополнительного инфицирования. Введение лекарственного препарата внутривожно-поверхностным способом не имеет методологической основы и разрешения к применению в дерматовенерологии.

Кроме того, в тексте автореферата и диссертации, а так же в материалах аттестационного дела нет информации о наличии разрешения локального этического комитета организации, где выполнялась работа на проведение данного исследования.

В результате проведенной работы, оказывается, что статистически значимых изменений иммунологических показателей у больных акне под влиянием проводимой терапии не выявлено. Тем не менее, автор делает следующее утверждение: «Учитывая, что во всех случаях повышение концентрации провоспалительных цитокинов хоть и имело место, но не являлось статистически значимым, можно сделать вывод о том, что концентрации провоспалительных цитокинов было достаточно для адекватного иммунного ответа, без явлений острого воспаления с соответствующей клинической картиной». С научной точки зрения, данный вывод не является доказанным, поскольку основывается только на умозаключениях автора и не подтверждается статистически достоверными результатами.

#### **Теоретическая значимость исследования .**

Раздел «Научная новизна», являющийся основополагающим в определении оригинальности исследовательской работы, написан общими фразами, не отражающими конкретные данные и результаты, полученные в ходе работы, и не соотносится с выводами. Утверждение, что «на основании полученных данных по изучению эффективности комплексной терапии акне определена обоснованность использования предложенной методики» не



доказано с научной точки зрения, поскольку не приведены статистически значимые подтвержденные данные.

### **Значение полученных результатов исследования для практики.**

Раздел «Практическая значимость», содержит общие фразы, неконкретные безосновательные утверждения, т.к. в автореферате и в диссертации нет статистически подтвержденных результатов, свидетельствующих об эффективности применения кислого пептидогликана в терапии акне. Кроме того, с одной стороны, авторы заявляют о «модернизированном способе терапии акне», хотя не понятно в чем модернизация, поскольку этот препарат не показан для лечения акне. С другой стороны предлагают «комплексную терапию больных папулопустулезными формами акне с применением местного инъекционного введения кислого пептидогликана», хотя описания этой комплексной терапии нет ни в автореферате, ни в диссертации.

Раздел «Практические рекомендации» не информативен и не содержит конкретных рекомендаций. В пункте 1 рекомендуется «всестороннее исследование» пациентов. Пункты 2 и 5 (3 и 4 пропущены) являются абсолютно дублирующими, рекомендуют сочетать «стандартную» терапию с инъекционным введением кислого пептидогликана.

В целом, диссертационная работа содержит большое количество неточностей, стилистических ошибок, в работе перепутаны нумерации некоторых таблиц, номера страницы указанные в оглавлении не соответствуют разделам в тексте. Многие утверждения не подкреплены соответствующими ссылками на данные литературы, написаны не научным бытовым языком.

Таким образом, диссертация Вилсон Сони по своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне и практической значимости полученных результатов не соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842,

