

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

Ю.С. Полушин

2017 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Чикина Вадима Викторовича «Роль нейропептидов и факторов роста в патогенезе атопического дерматита и псориаза», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни

Актуальность работы

Атопический дерматит и обыкновенный псориаз – хронические воспалительные заболевания кожи, каждое из которых характеризуется типичными клиническим проявлениями. Одним из наиболее мучительных для больных проявлений атопического дерматита является зуд, который может так же наблюдаться у больных псориазом.

В развитии воспаления в коже у больных атопическим дерматитом и псориазом ведущее значение имеют иммунные реакции, которые реализуются Т-лимфоцитами, продуцирующими воспалительные цитокины. Формирование ощущения зуда связано с воздействием разнообразных медиаторов зуда, к которым помимо гистамина относятся нейропептиды

(субстанция Р), цитокины (интерлейкин-31), протеазы и ряд других веществ, на пруритоцептивные чувствительные нервные волокна кожи. Интенсивность зуда зависит не только от уровня содержания медиаторов зуда в коже, но и от выраженности ее иннервации.

Результаты клинических исследований указывают на не всегда достаточную эффективность терапии больных атопическим дерматитом и обыкновенным псориазом, направленной на снижение продукции провоспалительных цитокинов. Это можно объяснить участием в развитии воспалительной реакции не только цитокинов, но и других веществ – в частности, нейропептидов, субстанции Р и пептида, связанного с геном кальцитонина, нейротрофина фактора роста нервов, эпидермального фактора роста амфирегулина, а также фактора редукции нервов семафорина-3А.

Традиционно используемые для подавления зуда антигистаминные препараты недостаточно эффективны при хронических воспалительных дерматозах, так как список пруритогенов не ограничивается гистамином. Недостаточная эффективность этой группы лекарственных препаратов связана также с увеличением количества нервных волокон и, соответственно, нервных окончаний в коже и повышением чувствительности окончаний пруритоцептивных нервных волокон к действию медиаторов зуда под влиянием фактора роста нервов. Росту нервных волокон способствует эпидермальный фактор роста амфирегулин. Противоположным (препятствующим росту нервных волокон) действием обладает фактор редукции нервов семафорин-3А.

В связи с этим, актуальность настоящего исследования, целью которого явилось изучение роли нейропептидов и факторов роста в развитии воспалительной реакции в коже и формировании зуда у больных атопическим дерматитом и псориазом и разработка подходов к выбору терапии с учетом клинических особенностей заболевания, не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

На основании тщательного анализа данных клинического обследования больных атопическим дерматитом, результатов исследования экспрессии нейропептидов, белков факторов роста фактора редукции нервов семафорина-3А и маркера нервных волокон белка PGP9.5 в коже больных атопическим дерматитом иммуногистохимическим методом и методом непрямой иммунофлюоресценции автором впервые была продемонстрирована роль нейротрофина фактора роста нервов и фактора редукции нервов семафорина-3А в патогенезе атопического дерматита. В эпидермисе больных атопическим дерматитом обнаружены изменения экспрессии белков, регулирующих рост нервных волокон: повышенный уровень содержания фактора роста нервов и понижение уровня семафорина, что способствует разрастанию нервных волокон. При помощи современных иммунофлюоресцентных методов выявлено повышение иннервации эпидермиса – количество, средняя длина и средняя интенсивность свечения нервных волокон. Выявлена корреляционная связь между степенью тяжести атопического дерматита, интенсивностью зуда у больных и уровнем экспрессии в эпидермисе фактора роста нервов, семафорина-3А, количеством, средней длиной и средней интенсивностью свечения нервных волокон в эпидермисе.

Автором получены данные о значении нейротрофина, фактора роста нервов и эпидермального фактора роста амфирегулина в патогенезе псориаза. В эпидермисе больных псориазом обнаружены повышенные уровни фактора роста нервов и амфирегулина. Выявлены повышенные показатели иннервации эпидермиса у больных псориазом. Установлено наличие связи между степенью тяжести поражения кожи, интенсивностью зуда у больных псориазом и содержанием в эпидермисе фактора роста нервов, амфирегулина и показателями иннервации эпидермиса.

После проведенной терапии больных атопическим дерматитом автором констатировано, что как узкополосная (311 нм) фототерапия, так и наружная терапия 0,1% мазью такролимуса способствуют как уменьшению степени тяжести поражения кожи, так и уменьшению интенсивности зуда. У больных псориазом после курса ПУВА-терапии было отмечено уменьшение степени тяжести заболевания и интенсивности зуда.

На основании анализа результатов терапии больных атопическим дерматитом автором выявлен более выраженный противозудный эффект узкополосной (311 нм) фототерапии по сравнению с наружной терапией 0,1% мазью такролимуса. Выраженность терапевтического эффекта узкополосной (311 нм) фототерапии коррелировала с изменением содержания под влиянием проведенного лечения уровней в эпидермисе фактора роста нервов, семафорина-3А и показателей иннервации эпидермиса – количества, средней длины и средней интенсивности свечения нервных волокон.

На основании проведенных исследований разработаны подходы к выбору терапии больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести с учетом интенсивности зуда.

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне, с использованием достаточного количества материала. Каждый из этапов работы строго соответствовал поставленным задачам, которые были успешно решены диссертантом. Выполнение исследования на репрезентативной выборке подтверждает достоверность полученных автором результатов.

Выводы обоснованы и логично проистекают из результатов проведенного исследования.

Значимость полученных результатов для практики

В диссертационной работе успешно решена проблема выбора терапии больных атопическим дерматитом, сопровождающимся выраженным зудом.

На основании полученных в результате исследования данных об интенсивности зуда у больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести, уровне экспрессии в эпидермисе больных фактора роста

нервов и семафорина-3А, выраженности иннервации эпидермиса, проведенного анализа динамики изученных показателей под влиянием узкополосной (311 нм) фототерапии и наружной терапии 0,1% мазью такролимуса у больных атопическим дерматитом с учетом эффективности лечения автором разработаны и четко сформулированы подходы к выбору терапии больных атопическим дерматитом в зависимости от интенсивности зуда. Разработанные диссертантом подходы к выбору терапии больных атопическим дерматитом, заключающиеся в использовании для лечения больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести, у которых поражение кожи сопровождается выраженным зудом, узкополосную (311 нм) фототерапию, несомненно составляет основную практическую значимость работы.

Разработанные диссертантом подходы к выбору терапии больных атопическим дерматитом используются в практической работе ГАУЗ АО «Архангельский клинический кожно-венерологический диспансер» и ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Краснодарского края, внедрены в учебный процесс при подготовке студентов и ординаторов, обучающихся по специальности «дерматовенерология», на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и на кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

По материалам диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 11 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа написана в классическом стиле, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы», 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций.

В обзоре литературы проведен глубокий анализ основных литературных источников, в том числе за последние 5 лет, что позволило автору логично сформулировать современное состояние проблемы. Список литературы содержит 393 работы отечественных и зарубежных авторов. Обсуждая каждый из разделов обзора литературы, автор аргументирует необходимость решения поставленных задач исследования.

В главе 2 «Материал и методы» содержатся сведения, включающие характеристику обследованных больных atopическим дерматитом и обыкновенным псориазом, представлено описание использованных в работе методов исследования и лечения. Количество обследованных больных (180 больных atopическим дерматитом и обыкновенным псориазом) репрезентативно, использованные методы исследования и лечения являются современными.

В главах, описывающих результаты собственных исследований, полученные автором данные представлены последовательно и грамотно, проанализированы с использованием адекватно выбранных методов статистической обработки. Текст диссертации наглядно иллюстрирован 17 таблицами и 39 рисунками.

В разделе «Заключение» автор анализирует полученные результаты и обобщает изложенный материал.

Выводы диссертационной работы четко сформулированы, соответствуют задачам исследования, научно обоснованы.

Практические рекомендации изложены лаконично, четко и направлены на практическое внедрение полученных результатов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Внедрение практических рекомендаций в клиническую практику врачей-дерматовенерологов позволит повысить эффективность терапии больных atopическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести,

сопровождающимся выраженным зудом, и, тем самым, повысить качество оказываемой медицинской помощи.

Недостатки работы

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В диссертации присутствуют отдельные опечатки, стилистические погрешности. Вывод о более высокой эффективности узкополосной фототерапии сделан только на основании субъективной оценки пациентами выраженности кожного зуда. Сравнительный статистический анализ двух методов терапии позволил бы более объективно судить о более высокой эффективности узкополосной фототерапии. Согласно таблице № 16, после эффективного лечения 0,1% мазью такролимуса уровень фактора роста нервов увеличился, что не соответствует тексту на 139 странице.

Отмеченные недостатки не имеют принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Чикина В.В. «Роль нейропептидов и факторов роста в патогенезе атопического дерматита и псориаза», выполненная при научном консультировании член-корреспондента РАН, д.м.н., профессора Кубанова А.А., является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема – разработаны подходы к выбору терапии больных атопическим дерматитом средней и тяжелой степени тяжести, сопровождающимся выраженным зудом, что имеет важное значение для дерматовенерологии.

Диссертационная работа Чикина В.В. «Роль нейропептидов и факторов роста в патогенезе атопического дерматита и псориаза» по научной новизне, практической значимости полученных результатов и объему выполненных исследований полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями от 21.04.2016г. №335),

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Чикин Вадим Викторович заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Отзыв подготовлен, обсужден и одобрен на заседании кафедры дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 455 от 18 апреля 2017 г.

Заведующий кафедрой
дерматовенерологии с клиникой
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Минздрава России
д.м.н., профессор
197022, г. Санкт-Петербург,
Ул. Льва Толстого, д.6–8.
+7-(812)-338-71-72



Е.В. Соколовский

Подпись руки заверяю: Е.В. Соколовский
Вед. документовед: Светлана Сидорова

«24» 04 2017.