

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор – проректор по научной работе Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН

_____ А.А.Костин

«_____» 2023 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

на основании решения совместного заседания кафедры дерматовенерологии и косметологии Факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации .

Диссертация «Оптимизация терапии больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами атопического дерматита у детей с применением лекарственного препарата, связывающего рецепторы интерлейкина-4» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре дерматовенерологии и косметологии Факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Аун Рами Юсефович, 1988 года рождения, гражданин Российской Федерации, окончил Тверскую Государственную медицинскую академию в 2013г. по направлению специальности «Лечебное дело».

В 2020 году зачислен в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Отчислен из аспирантуры в 2023 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 0027 от 03 апреля 2023 года выдана Федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

С 2021 года по настоящее время работает в должности врача-дерматовенеролога в Европейском Медицинском Центре ЕМС.

Научный руководитель:

Баткаев Эдгем Абдулахатович, доктор медицинских наук, профессор, Факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Оптимизация терапии больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами атопического дерматита у детей с применением лекарственного препарата, связывающего рецепторы интерлейкина-4», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа выполнена качественно. Представленные в ней материалы достоверны и не вызывают сомнений. Имеющиеся незначительные

замечания требует их устранения и приведения работы в соответствие с требованиями ВАК. После устранения замечаний диссертация может быть представлена к защите.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Дерматозам с аллергическим генезом принадлежат лидирующие позиции среди всех заболеваний кожи. К таким дерматозам в полной мере относится атопический дерматит (АД), характеризующийся широкой распространенностью, тяжелым перманентным течением, что определяет чрезвычайно важную медико-социальную проблему. Распространенность атопического дерматита среди детей составляет до 20%, среди взрослого населения – 2–8%. Нередко тяжелое многолетнее течение АД приводит к социальной дезадаптации и возникновению разнообразных психосоматических нарушений. У 35–50% детей с атопическим дерматитом наблюдается атопический марш, заключающийся в развитии аллергического ринита, конъюнктивита, поллиноза и бронхиальной астмы.

Согласно современным представлениям, АД является мультифакториальным дерматозом, в развитии которого принимают активное участие разнообразные экзогенные и эндогенные факторы. Считается, что одним из ключевых факторов в развитии АД является генетически детерминированная особенность иммунного ответа организма на аллергены, характеризующаяся активацией Th2 лимфоцитов и гиперпродукцией IgE антител. Обычно наследственно обусловленные IgE – опосредованные аллергические реакции возникают в результате сенсibilизации организма к различным группам экзогенных аллергенов. Не подлежит сомнению, что определяющее значение в формировании АД играют пищевые и ингаляционные аллергены. В настоящее время аллергия на пищевые продукты рассматривается как стартовая сенсibilизация, на фоне которой в дальнейшем вследствие близости антигенной структуры и перекрестных аллергических реакций возникает гиперчувствительность к другим видам аллергенов – пыльцевым, эпидермальным, бактериальным, микотическим, бытовым. Доказано, что

клиническая симптоматика АД возникает на фоне нарушений микробиома кожи с доминированием золотистого стафилококка, выступающего как суперантиген. Немаловажным моментом в формировании АД являются снижение уровня местной реактивности кожи, защитных свойств эпидермального барьера, смещение рН кожи к нейтральным значениям, что усугубляет транскутанную сенсibilизацию. Кроме того, определенное значение в развитии воспалительной реакции при atopическом дерматите придается повышенному синтезу противовоспалительной химазы тучных клеток кожи, что определяет её гиперреактивное состояние и является одним из факторов, определяющих реализацию атопии.

Достигнуты значительные успехи в изучения многих сторон патогенеза АД, однако это не дает оснований считать, что у больных АД удастся в полной мере контролировать течение воспалительного процесса и предотвращать развитие тяжелых форм дерматоза, приводящих к значительному ухудшению качества жизни, а в целом ряде случаев и к инвалидизации больных. Революционным достижением в разработке высокоэффективных методов лечения больных с тяжелыми, торпидно протекающими формами АД явилось создание медикаментозных средств, представляющих собой моноклональные антитела, дающие возможность селективного воздействия на различные звенья иммунных реакций, ингибируя продукцию ключевых цитокинов и блокируя таким образом аллергическое воспаление в коже.

В этой связи перспективным является дальнейшее изучение эффективности применения дупилумаба (моноклональное антитело, связывающее рецепторы интерлейкина-4 (IL-4RA) как в виде монотерапии при различных режимах иммуносупрессии, так и в сочетании с другими видами иммуноактивной терапии.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автором самостоятельно подготовлен обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Разработан дизайн исследования. Разработана анкета и с её помощью выполнен опрос пациентов. Автором лично отобрана группа из 85 пациентов, больных атопическим дерматитом, с учетом показаний и противопоказаний к проведению исследования; пациенты были разделены на 2 группы: основную – 45 и контрольную – 40.

Самостоятельно проведены клинические исследования отобранных пациентов, в том числе анализ лабораторных показателей, на основании которых разработана комплексная терапия больных атопическим дерматитом. Больным назначалась индивидуальная терапия. Автор непосредственно принимал участие в курации наблюдаемых больных.

Автором выполнен набор больных атопическим дерматитом, их обследование и лечение. Дана оценка эффективности проведенной терапии в зависимости от ее варианта. Проанализированы и обработаны полученные данные. Сформулированы выводы, являющиеся новыми с научной точки зрения; проведенные исследования также имеют практическую значимость.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов диссертационного исследования обоснована достаточным объемом выборки для получения научно обоснованных заключений, использованием сертифицированного оборудования, современных способов диагностики, необходимых для решения поставленных цели и задач, адекватных методов статистической обработки полученных данных. Основные положения, выводы и рекомендации логически обоснованы и полностью вытекают из полученных фактов. Текст диссертации проверен системой «Антиплагиат» экспертно-аналитический центр РАН» на наличие заимствований: доля авторского текста (оригинальности) составила 91,09%

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые соискатель благодаря комплексному иммунологическому обследованию больных атопическим дерматитом показал, что положительное терапевтическое действие дупилумаба на течение атопического дерматита объясняется селективным иммуносупрессорным воздействием, направленным на нормализацию функциональных характеристик Th2-лимфоцитов.

Впервые выявлено, что при длительном применении дупилумаба происходит смещение акцента в межклеточных ассоциациях в сторону активации цитокинопосредованных процессов, связанных с Th1-фазой, что способствует перманентному течению воспалительного процесса, либо в ряде случаев вызывает его активацию.

Впервые установлено, что сочетанное применение после дупилумаба циклоспорина позволило нормализовать функциональную активность клонов T-лимфоцитов хелперов Th1 или Th2, способствуя длительной ремиссии заболевания.

Впервые разработан, обоснован и изучен сочетанный метод терапии больных атопическим дерматитом, включавший применение дупилумаба с последующим назначением циклоспорина.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Впервые разработанный сочетанный метод терапии больных АД дупилумабом и циклоспорином показал высокую клиническую эффективность и безопасность; этот метод позволил в подавляющем большинстве случаев добиться стойкой клинической ремиссии или значительно смягчить течение воспалительного процесса, обеспечив выраженное улучшение качества жизни детей и подростков с АД. Разработанные клиничко-лабораторные критерии могут быть использованы для выбора вида иммуносупрессивной терапии, контроля эффективности проводимого лечения и имеют прогностическое значение.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Результаты, полученные в ходе проведенных исследований, позволили расширить представления о процессах, приводящих к развитию клинической

симптоматики тяжелых и очень тяжелых форм atopического дерматита, осложненного дерматореспираторным синдромом, выявивших системные нарушения гуморальной регуляции иммунного ответа. В основе иммунометаболических нарушений при atopическом дерматите лежат два разнонаправленных процесса: активация Т-клеток с преимущественным вовлечением клона Th1 и гиперпродукцией IgE. Либо прослеживается поляризация Th₂ зависимого иммунного ответа. Данные процессы различаются по набору интерлейкинов, определяющих в конечном итоге направление развития иммунного процесса. Проведенные научные исследования послужили базисом для разработки нового патогенетически обоснованного подхода к оптимизации терапии больных с тяжелыми и очень тяжелыми формами АД, осложненного бронхиальной астмой; причём данный подход сочетает поэтапную иммуносупрессию дупилумабом и циклоспорином. Также были разработаны критерии алгоритма назначения лечебных мероприятий при различных формах АД.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные результаты диссертационного исследования внедрены и используются в практической работе медицинских центров «Личный доктор» и «ЭСКУЛАП». Результаты работы также внедрены в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии Факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы., в курсы читаемых лекций врачам и ординаторам, обучающимся по программам переподготовки врачей и подготовки кадров высшего образования в ординатуре по специальности дерматовенерология.

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: одобрить исследовательскую работу на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме: «Оптимизация терапии больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами atopического дерматита у детей с

применением лекарственного препарата, связывающего рецепторы интерлейкина-4». Выписка из протокола №15 заседания Комитета по Этике Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» от 16 февраля 2023 г.;

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Научные положения диссертации, выносимые на защиту, соответствуют паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология и областям исследования согласно пунктам 3, 5 и 4 паспорта научной специальности.

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По теме диссертационной работы автором опубликовано 8 работ, из них научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 6; иные публикации по результатам исследования – 1; 1 - учебное пособие.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1. **Аун, Р.Ю.** Лечение тяжелой формы атопического дерматита / Р.Ю. Аун, Э.Р. Гуменная // **Вестник последипломного медицинского образования.** - 2022. - № 3. - С. 8-16.

2. **Аун, Р.Ю.** Эффективность и безопасность применения дупилумаба у детей с тяжелым дерматореспираторным синдромом / Р.Ю. Аун // **Вестник последипломного медицинского образования.** - 2023. - № 1. - С.28-30.

3. Обоснование эффективности сочетанной терапии дупилумабом и циклоспорином детей с тяжелыми течением дермато-респираторного синдрома / **Р.Ю. Аун, В.Ю. Уджуху, С.В. Кукало, Э.А. Баткаев** // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2023 - Т.26.- № 3. - С.349-356.

4. Очоа, Л.Дж.Д.С. Перспективы применения ингибиторов фермента фосфодиэстеразы в лечении атопического дерматита / Л.Дж.Д.С. Очоа, **Р.Ю. Аун**, Л.Р.П. Очоа // **Вестник последипломного медицинского образования.** - 2022. - № 3. - С. 17-21.

5. Первые клинические результаты применения дупилумаба у детей с тяжелым течением дермато-респираторного синдрома / **Р.Ю. Аун**, В.Ю. Уджуху, А.С. Боткина, Э.А. Баткаев // **Вестник последипломного медицинского образования.** - 2021. - № 4. - С. 7-12.

6. Перспективы антицитокиновой терапии атопического дерматита / М.А. Гамара, **Р.Ю. Аун**, А.Ю. Фролова, А.Я. Инаури, В.Ю. Уджуху, Э.А. Баткаев // **Вестник последипломного медицинского образования.** - 2021. - № 2.- С.3-8.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1. **Аун, Р.Ю.** Таргетная терапия детей со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита: учебное пособие / Р.Ю. Аун, В.Ю. Уджуху, Э.А. Баткаев – М. : РУДН.- 2023.

2. Клинико-иммунологические результаты применения дупилумаба у детей с тяжелым течением дермато-респираторного синдрома / **Р.Ю. Аун**, В.Ю. Уджуху, С.В. Кукало, Э.А. Баткаев // **Аллергология и иммунология.** - 2022. - Т. 23. - № 4. - С. 23-27.

• **Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

- 1) Заседании Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А. И. Пospelова (Москва, 18 апреля 2023 г.)
- 2) Научно-практической конференции «Рахмановские чтения» (Москва, май 2023 г.)
- 3) Межкафедральной конференции кафедры дерматовенерологии и косметологии ФНМО МИ РУДН им. Патриса Лумумбы и кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, 11 мая 2023 г.).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Аун Рами Юсефович «Оптимизация терапии больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами атопического дерматита у детей с применением лекарственного препарата, связывающего рецепторы интерлейкина-4» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Заключение принято на совместном заседании кафедры дерматовенерологии и косметологии Факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы и кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации .

Присутствовало на заседании 17 чел.

Результаты голосования: «за» – 17 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 5 от 23 мая 2023 год.

Председательствующий на заседании
профессор кафедры дерматовенерологии
и косметологии Факультета непрерывного
медицинского образования Медицинского
Института Российского университета
Дружбы Народов имени Патриса
Лумумбы, д.м.н.



Трофимова И.Б.

заверяю, секретарь
Ученый секретарь Ученого совета ФНМО
МИ РУДН, доцент, к.м.н.



Доготарь О.А.