

ОТЗЫВ

Официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора, профессора 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» Матушевой Елены Владиславовны на диссертационную работу Аун Рами Юсефовича на тему: «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 по специальности 3.12.23.Дерматовенерология в Диссертационный Совет ДСУ 208.001.17 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Актуальность темы диссертации

Актуальность диссертационной работы Аун Р. Ю. определяется значительной распространённостью атопического дерматита (АД), который оставаясь на достаточно высоком уровне характеризуется четкой тенденцией к росту тяжелых форм дерматоза, что создает серьезную медико-социальную проблему. Особую актуальность в настоящее время приобретают вопросы повышения качества медицинской помощи и качества жизни больных с атопическим дерматитом. Несмотря на всю важность проблемы повышения эффективности и безопасности лечебных мероприятий у больных АД, ее решение остается на сегодняшний день одним из наиболее сложных. В настоящее время при лечении тяжелых форм АД и в случаях резистентности к стандартной терапии широко используются системные кортикостероиды,

цитостатики, фотохимиотерапия, которые нередко вызывают побочные действия и осложнения. Однако недостаточная разработанность иммуногенеза атопического дерматита, противоречивость полученных результатов научных исследований значительно затрудняют выбор адекватной терапии, определение длительности и интенсивности иммуносупрессивной терапии, приводя тем самым к неудовлетворительным результатам лечения и возникновению нежелательных побочных осложнений.

В связи с этим перспективными являются разработка и внедрение в лечебную практику нового поколения лекарственных средств, содержащих моноклональные антитела к ключевым при АД интерлейкинам (IL-4RA). Данные препараты точно блокируют выработку Th2 лимфоцитами цитокинов IL-4 и IL-3 тем самым купируют запуск иммунопатологических реакций, обеспечивают ремиссию патологического процесса, не вызывая, при этом, негативных последствий. К такой группе препаратов относится генно-инженерный модификатор - Дупилумаб, связывающий рецепторы интерлейкина-4 (IL-4RA).

В связи с выше изложенным не вызывает сомнения актуальность диссертационной работы, целью которой является: «Патогенетическое обоснование клинической эффективности сочетанного применения дупилумаба и циклоспорина у детей и подростков с тяжелыми и очень тяжелыми формами атопического дерматита в том числе дермато-респираторным синдромом», а проведенное исследование является значимым и своевременным.

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

Степень обоснованности результатов проведенных исследований, выводов и рекомендаций является адекватной поставленной цели и вытекающим из нее задачам, основана на применении современных высокоинформативных методов. Объем исследованного материала (85 детей и подростков со

среднетяжелым, тяжелым и очень тяжелым течением атопического дерматита) является достаточным для достижения цели исследования. Достоверность полученных результатов исследований и представленных данных базируется на тщательном планировании дизайна диссертационной работы. Проведенный выбор групп больных для обследования и лечения полностью соответствует целям и задачам, поставленным в работе. Использованные клинические, иммунологические, аналитические и статистические исследования проведены в соответствии с нормативными требованиями и соответствующими рекомендациями по их применению. Выводы и практические рекомендации проведенной работы иллюстрируются данными, представленными в таблицах и рисунках, логически вытекают из результатов проведенных исследований и в полной мере подтверждают положения, выносимые на защиту. Содержание диссертационной работы соответствует современным общемировым тенденциям, обладает актуальным значением и востребовано в клинической практике. Статистическая обработка полученных данных проведена корректно с использованием высокоинформативных и современных методов, что свидетельствует о достоверности полученных результатов.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов обусловлена достаточным для объективного анализа материалом (85 со среднетяжелым, тяжелым и очень тяжелым течением атопического дерматита), использованием современных высокоинформативных методов диагностики, оптимальных методов статистического анализа проведенных исследований.

Полученные диссертантом новые научные данные определяют теоретическую и практическую значимость работы. Впервые выявлено, что при длительном применении дупилумаба происходит смещение акцента в межклеточных ассоциациях в сторону активации цитокиноопосредованных процессов, связанных с Th1-фазой, что способствует перманентному течению воспалительного процесса, либо в ряде случаев вызывает его активацию.

Сочетанное применение после дупилумаба циклоспорина позволило нормализовать функциональную активность клонов Т-лимфоцитов как хелперов Th1 или Th2, способствуя длительной ремиссии заболевания. Впервые разработан обоснован и изучен сочетанный метод терапии больных atopическим дерматитом, включавший применение дупилумаба с последующим назначением циклоспорина.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты, полученные в ходе проведенных исследований, позволили расширить представления о процессах, приводящих к развитию клинической симптоматики тяжелых форм atopического дерматита, осложненного бронхиальной астмой, заключавшихся в системных нарушениях гуморальной регуляции иммунного ответа. Показано, что в основе иммунометаболических нарушений при atopическом дерматите лежит процесс активация Т-клеток с преимущественным вовлечением клона Th2 и гиперпродукцией IgE. То есть прослеживается поляризация Th2 зависимого иммунного ответа, с гиперпродукцией определенного набора 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. Впервые разработанный сочетанный метод терапии больных АД дупилумабом и циклоспорином показал высокую клиническую эффективность и безопасность, что позволило в подавляющем большинстве случаев добиться стойкой клинической ремиссии или значительно смягчить течение воспалительного процесса, обеспечив выраженное улучшение качества жизни детей и подростков с АД. Разработанный и апробированный

комплекс клинико-иммунологических показателей служит основой для адекватного выбора селективной иммуносупрессии, учитывающей тяжесть клинического течения АД, этот метод позволяет оценить направленность иммунных нарушений и имеет прогностическое значение.

Соответствие диссертации паспорту специальности

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 освещения результатов диссертации в печати.

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 диссертации на соискание ученой степени кандидата наук – 6; иные публикации по результатам исследования – 1; 1 - учебное пособие.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах компьютерного текста, состоит из введения, литературного обзора, 5 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, состоящего из 158 источников, из которых 43 отечественной и 115 зарубежной литературы. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами и 29 рисунками.

Во введении представлены данные об актуальности, степени разработанности темы диссертационного исследования, сформулированы цель, задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов исследования, личный вклад автора, апробация результатов работы, соответствие

диссертации паспорту специальности, внедрение результатов исследования, публикации, объем и структура работы.

В первой главе представлен аналитический обзор современных отечественных и зарубежных научных публикаций, посвященных современным представлениям об особенностях клинического течения АД, основных этапах его патогенеза, качестве медицинской помощи пациентам с АД. На основании объективного анализа обширного литературного материала, автор приходит к заключению о целесообразности и перспективности данного исследования. Изучаемая проблематика достаточно полно представлена в обзоре литературы, он четко структурирован, обзор написан хорошим литературным языком, изложение текста последовательное с использованием большого объема современных отечественных и зарубежных источников.

Во второй главе представлена материалы и методы исследования, объект и предмет исследования, дана общая характеристика пациентов, подробно описаны этапы исследования, методики лечения больных АД. Методический уровень работы полностью соответствует современным стандартам клинико-иммунологических и статистических исследований в дерматовенерологии. Объектом данного исследования являлись 85 детей и подростков со среднетяжелым, тяжелым и очень тяжелым течением атопического дерматита, находившихся на стационарном лечении в дерматологическом отделении Российской детской клинической больницы г. Москвы, а также получавших амбулаторную терапию на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФНМО МИ РУДН, Лечебно-реабилитационном клиническом центре, медицинском центре «Личный Доктор». В соответствии с поставленными задачами был использован комплекс современных методов исследования, включающих общеклинические лабораторные исследования, иммуноферментный анализ, аналитический и статистический методы. При выполнении диссертационного исследования, автором была использована методология, базирующаяся на

использовании комплекса современных адаптированных к задачам исследования, методов и методических приемов клинико-иммунологического исследования с последующей статистической обработкой и научным анализом полученных данных. Объем исследованного материала и методы его статистической обработки достаточны для получения достоверных результатов и выводов.

В третьей главе автором представлена клиническая характеристика детей с атопическим дерматитом, осложненным бронхиальной астмой. Диссертантом показано, что клиническая картина заболевания у наблюдавшихся пациентов характеризовалась разнообразием клинической симптоматики, возникающей вследствие полиморфизма высыпаний. Согласно индексу EASI, у детей и подростков, включенных в исследование, атопический дерматит у 30 пациентов (35,3%) протекал как среднетяжелый, у 35 (41,1%) больных – в виде тяжелой разновидности заболевания и у 20 (23,6%) – в виде очень тяжелой разновидности дерматоза. Среднетяжелое течение заболевания у наблюдавшихся детей характеризовалось средними значениями EASI равными $18,5 \pm 0,9$ балла, частотой обострений АД до 4-х в год и резистентностью к рутинным методам лечения

В четвертой главе исследования Аун Р. Ю. дан анализ клинической эффективности и безопасности проведенного лечения детей и подростков с АД. Показано, что наибольшая степень угасания зуда достигнута у пациентов, находившихся на сочетанном лечении дупилумабом и циклоспорином. Наиболее благоприятные результаты лечения получены в группе пациентов, получавших сочетанное лечение дупилумабом и циклоспорином, так же, как и наиболее длительные периоды полной клинической ремиссии заболевания. Диссертантом выявлено, что сочетанное лечение и монотерапия дупилумабом оказывают выраженное положительное влияние на течение бронхиальной астмы у наблюдавшихся пациентов.

В пятой главе работы диссертантом представлены данные по изучению влияния дупилумаба и циклоспоринона на регуляции иммунного ответа у

больных АД. Определено нормализующее действие дупилумаба на функциональные характеристики Th2-лимфоцитов больных АД. Впервые выявлено, что при длительном применении дупилумаба более 12 недель монотерапии формируются признаки активации Th1-ответа, что способствует замедлению регресса воспалительного процесса, либо его активацию.

Диссертантом впервые показано, что присоединение после 12 недельного курса монотерапии дупилумабом циклоспорина позволило нормализовать функциональную активность клонов Т-лимфоцитов хелперов Th1 или Th2, способствуя длительной ремиссии заболевания.

В заключении представлено обсуждение результатов проведенного исследования, свидетельствующего о достижении цели исследования путем решения поставленных задач.

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне, все разделы проведенного исследования изложены ясно и убедительно. Выводы диссертационной работы Аун Р.Ю., основанные на результатах анализа значительного объема клинико-иммунологического материала, четко аргументированы, вытекают из содержания выполненной работы. Диссертационная работа полностью отражает положения, выносимые на защиту. Перечень научных публикаций представленный по теме диссертационного исследования в полной мере отражает основные результаты диссертации.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов исследования, соответствуют содержанию диссертации, цели и задачам исследования, положениям, выносимым на защиту.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат написан в соответствии с требованиями к его оформлению и полностью отражает основные положения и выводы диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний, влияющих на положительную оценку представленной диссертации, нет. Можно лишь отметить отдельные стилистические недостатки и опечатки, не носящие принципиального характера и не влияющие на общую оценку данного исследования.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Аун Рами Юсефовича на тему: «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 по специальности 3.1.23. Дерматовенерология является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи - Патогенетическое обоснование клинической эффективности сочетанного применения дупилумаба и циклоспорина у детей и подростков с тяжелыми формами атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой, имеющей существенное значение для Дерматовенерологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Аун Рами Юсефович заслуживает присуждения

диссертациям, а ее автор Аун Рами Юсефович заслуживает присуждения
искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
3.1.23.Дерматовенерология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (3.1.23.
Дерматовенерология), профессор,
профессор кафедры дерматовенерологии
и косметологии академия постдипломного
образования Федерального
государственного бюджетного учреждения
«Федеральный научно-клинический центр
специализированных видов медицинской
помощи и медицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства»
Матушевская Елена Владиславовна

Подпись



Подпись доктора медицинских наук,
профессора Елены Владиславовны Матушевской заверяю

Ученый секретарь Академии постдипломного образования
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, к.м.н., доцент

Ольга Олеговна Курзанцева

«25» 09 2023 г.

Адрес организации :125371, г. Москва , Волоколамское ш.,91 тел:
+7(495)617-10-50



Подпись

