

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

А.А. Свистунов



20 24 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Роль прогностических моделей персистенции тяжелого течения атопического дерматита у детей в обосновании биологической терапии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Глухова Евгения Александровна, 10.04.1994 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2018 году по специальности «Лечебное дело».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1795/Аэ от 01.10.2023 г. выдана в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2021 года работает в должности врача-дерматовенеролога Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Научные руководители:

Ревякина Вера Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением аллергологии и диетотерапии Клиники лечебного питания Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии.

Тамразова Ольга Борисовна, доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Роль прогностических моделей персистенции тяжелого течения атопического дерматита у детей в обосновании биологической терапии», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.21 Педиатрия, 3.1.23. Дерматовенерология, принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Глуховой Е.А. «Роль прогностических моделей персистенции тяжелого течения атопического дерматита у детей в обосновании биологической терапии» по специальностям 3.1.21 Педиатрия, 3.1.23. Дерматовенерология является законченным научно-квалификационным

трудом и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Результаты клинической части диссертационного исследования получены при анализе медицинской документации, строго им соответствуют. Детально описаны параметры включения и исключения из исследования. Дана характеристика клинической оценки выраженности изменений кожного покрова, на основании которой произведена оценка тяжести воспалительного процесса и классификация по клиническим формам заболевания. Теоретическая основа исследования сформирована на анализе большого списка зарубежных и отечественных источников, содержащих известные и проверяемые данные и факты. В работе выделены области, которые к настоящему моменту времени остаются не ясными или не до конца изученными.

Было проведено сравнение авторских данных с данными ранее проведенных и опубликованных исследований. В диссертационном исследовании отмечено частичное качественное совпадение с ранее опубликованными работами диссертационного исследования

В диссертационной работе применялись современные неинвазивные методики сбора образцов для исследования, с последующим применением современных методик лабораторного исследования. Полученные результаты проанализированы с применением достаточного статистического анализа, необходимого для получения представлений, отображенных в выводах и практических рекомендациях.

Актуальность темы диссертационного исследования

Атопический дерматит (АтД) – наиболее распространенное воспалительное заболевание кожи, по последним данным поражающее до 20 % детского и 2-8% взрослого населения (Wollenberg A. et al., 2019). Заболевание имеет хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности клинических проявлений и носит наследственный характер (LePoidevin, L. M. et al., 2019). По данным многочисленных продольных исследований, посвященных изучению клинических проявлений атопического АтД, было определено, что к 8 годам у 80% детей

наблюдается стойкая ремиссия, у оставшихся 20% заболевание характеризуется персистирующим течением (Chovatiya R. et al., 2022).

Гетерогенный характер патогенеза АтД, базирующийся на взаимодействии генетических дефектов, иммунной дисрегуляции, инфекционных агентов и факторов внешней среды, приводит к разнообразию клинических форм и вариантов течения АтД (Sroka-Tomaszewska J., Trzeciak M., 2021, Kim J. et al., 2019). Каждый пациент требует индивидуального подхода в изучении анамнестических данных, истории заболевания и ее симптомов, сопутствующих состояний и отягощающих факторов, что создает определённые трудности для лечащего врача (Kim Y. et al., 2019). Так, раннее выявление детей из группы высокого риска способствовало бы подбору персонализированной фармако – и диетотерапии, профилактических программ и разработке диспансерного наблюдения за данными пациентами.

На сегодняшний день в мире неоднократно предпринимались попытки решение проблемы прогнозирования тяжести течения АтД путем выделения различных эндотипов и фенотипов заболевания. Так, изначально была предложена концепция деления на «внешний» и «внутренний» АтД, основанная на показателе уровней общего и специфических IgE (Tokura Y. et al., 2010). Позже, в поисках биомаркеров, отражающих степень воспаления при АтД, было проведено исследование с изучением 147 маркеров сыворотки крови у пациентов со средне-тяжелым и тяжелым течением и у пациентов без АтД. Однако такой подход не учитывал различий между клиническими проявлениями, наследственностью, этническим происхождением и другими анамнестическими данными (Thijs J. L. et al., 2017). Изучение биомаркеров АтД у различных этнических групп (азиатов, европейцев, афроамериканцев) также выявило различия иммунных нарушений (Liu P. et al., 2016, Margolis D. J. et al., 2014, Torrelo A., 2014). В 2020 году было опубликовано 2 работы, проведенными учеными из Германии и Дании, по ретроспективному анализу динамики клинической картины АтД от момента рождения до 7 лет, в результате которых были выдвинуты предположения о возможных предикторах и отягощающих факторах тяжелого течения заболевания, отслеживаемых в раннем детском возрасте (Gerner T. et al., 2021, Lauffer F. et al.,

2021). Не смотря на многочисленные работы, на сегодняшний день до сих пор не разработан алгоритм определения прогноза степени тяжести заболевания в будущем с целью формирования групп высокого риска.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Вклад автора является определяющим на всех этапах исследования и состоит в выборе направления исследования, постановке цели и задач, разработке плана исследования, выборе методов для его реализации. Автором самостоятельно проведен отбор пациентов, сбор анамнестических данных, определение клинико-диагностических исследований, наблюдение больных в динамике, участие в лечении. Автор самостоятельно обработал клинические данные, провел статистический анализ результатов исследований, обобщил полученные результаты, сравнил выводы собственной работы с имеющимися данными в литературе и изложил результаты исследования в тексте диссертации. Лично автором исследования систематизированы, проанализированы и статистически обработаны результаты анализа диагностики 335 пациентов с диагнозом атопический дерматит, проходивших лечение на клинических базах отделения аллергологии и диетотерапии Клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы» и Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования: от постановки задач до обсуждения результатов и формулировки аргументированных выводов.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Высокая степень достоверности результатов работы подтверждается репрезентативным объемом выборки, использованием адекватных методов

исследования и применением современной математико-статистической обработки полученных результатов (методы параметрической и непараметрической статистики). Используемые автором методы информативны, своевременны и соответствуют цели и задачам исследования. Научные выводы и положения обоснованы. Результаты, полученные автором, свидетельствуют о решении поставленных задач. Достоверность выполненных исследований подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем анамнестических, клинических, лабораторных исследований.

Научная новизна результатов проведенных исследований

В работе проведен анализ рисков и предикторов развития персистирующего тяжелого течения с учетом клинических особенностей и спектра сенсibilизации к различным группам аллергенов. Установлено, что у детей с персистирующим тяжелым течением АТД наблюдается поливалентная сенсibilизация к пищевым, бытовым, пыльцевым, плесневелым и эпидермальным аллергенам, у детей с легким течением атопического дерматита – моносенсibilизация к пищевым аллергенам. Выявлены и обоснованы факторы риска (возраст манифестации заболевания ранее 5 месяца жизни, гиперлинеарность ладоней и подошв, наличие поливалентной сенсibilизации, коморбинных атопических заболеваний и течение АТД в возрасте 3-х и 7 лет по шкале IGA $\geq 3,0$ баллов), предикторы (наличие поливалентной сенсibilизации и гиперлинеарности ладоней и подошв, тяжесть течения в возрасте 7 лет по шкале IGA $\geq 3,0$ баллов) персистирующего тяжелого течения атопического дерматита. Определена диагностическая значимость биомаркера воспаления CCL17/TARC при атопическом дерматите: для пациентов с тяжелым течением значение показателя составляем не менее 560 пг/мЛ, для пациентов с легким течением – не более 113 пг/мЛ. Разработана и предложена прогностическая математическая модель персистенции тяжелого течения атопического дерматита, которая может быть основанием для выбора метода терапии и раннего назначения генно-инженерной биологической терапии. В работе показана эффективность генно-инженерной биологической терапии препаратом Дупилумаб у больных со

среднетяжелым течением заболевания, для которых характерны наличие факторов риска и предикторов тяжелого персистирующего атопического дерматита.

Практическая значимость проведенных исследований

Практическая значимость работы заключается в расширении знаний о факторах риска, предикторах и клинико-лабораторной характеристике течения АТД в раннем периоде как проявление тяжелого течения в подростковом возрасте. Доказана эффективность и безопасность раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов из группы ингибиторов ИЛ-4/13 в лечении пациентов с среднетяжелым течением АТД и высоким риском персистенции тяжелого течения. Практическая значимость заключается в разработке диагностического алгоритма, который поможет расширить возможности врача в ведении пациентов с АТД и наличием факторов риска и предикторов тяжелого течения. Полученные данные об эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов из группы ингибиторов ИЛ-4/13 могут также использоваться при составлении программ терапии пациентов с высоким риском тяжелого течения АТД в возрасте старше 8 лет. Получены новые данные о возможности использования биомаркера атопического воспаления в сыворотке крови, которые возможно использовать в качестве оценки степени тяжести течения АТД и эффективности проводимой терапии.

Ценность научных работ соискателя ученой степени состоит в том, что в опубликованных работах по теме диссертации отражены результаты исследования, создающие теоретические и практические основы совершенствования организационного механизма улучшения оказания медицинской помощи пациентам с атопическим дерматитом.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (Акт от 20.04.2023г), в лечебный процесс отделения

аллергологии и диетотерапии Клиники лечебного питания ФГУБН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Акт от 17.04.2023г.), педиатрического отделения ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (Акт от 24.04.2023г.)

Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы по теме «Роль прогностических моделей персистенции тяжелого течения атопического дерматита у детей в обосновании биологической терапии». Выписка из протокола №23-23 от 01.12.2023г.

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационная работа соответствует специальностям:

3.1.21. Педиатрия, в частности п. 1 (изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений, роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития, состояния функциональных систем детей в различные периоды жизни: внутриутробного периода, новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста), п.3 (оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности.);

3.1.23. Дерматовенерология, в частности п. 3. (вариабельность клинических проявлений дерматозов и ИППП. Изучение системных проявлений заболеваний кожи, ее придатков и ИППП. Связь поражений кожи с заболеваниями других органов и систем. Клиниколабораторные параллели при кожных заболеваниях и ИППП), п. 4. (диагностика дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи и ИППП с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования), п.7. (разработка

диагностических критериев, дифференциальный диагноз дерматозов и ИППП, разработка и совершенствование организационных направлений и методов оказания медицинской помощи пациентам с дерматозами, лимфопролиферативными заболеваниями кожи, новообразованиями кожи и инфекциями, передаваемыми половым путем, включая диспансерное наблюдение и повышение качества жизни).

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского университета / ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, ChemicalAbstracts, Springer), 4 – иные публикации по теме диссертационного исследования.

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

1. Глухова, Е. А. Опыт применения дупилумаба у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом / Е. А. Глухова, Е. Д. Кувшинова, В. А. Ревякина // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022. – № 3(70). – С. 14-23.

2. Успешное применение ингибитора янус-киназ для лечения атопического дерматита / В. А. Ревякина, В. А. Мухортых, И. А. Ларькова [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2022. – № 25(4). – С. 225–229.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Scopus.

1. Тамразова, О. Б. Уникальная молекула филаггрин в структуре эпидермиса и ее роль в развитии ксероза и патогенеза атопического дерматита / О. Б. Тамразова, Е. А. Глухова // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 102-110.

2. Тамразова, О. Б. Особенности течения атопического дерматита с поражением кожи лица и шеи (head and neck) / О. Б. Тамразова, Е. А. Глухова, А. В. Тамразова // Медицинский совет. — 2022. — № 16(13). — С. 47–53.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1. Изменённый микробиом кожи — важнейший признак атопического дерматита / О. Б. Тамразова, Е. А. Глухова, А. В. Тамразова, Н. Ф. Дубовец // Российский аллергологический журнал. — 2021. — № 18(4). — С. 107–115.

2. Предикторы тяжелого течения атопического дерматита / Е. А. Глухова, В. А. Мухортых, О. Б. Тамразова, А. В. Таганов, В. А. Ревякина // Вопросы питания. — 2022. — № 91(1). — С. 76–85.

3. Ларькова, И. А. Эффективность и безопасность иммунобиологической терапии атопического дерматита у детей / И. А. Ларькова, Е. А. Глухова, В. А. Ревякина // Российский педиатрический журнал. — 2022. — Т. 25. — № 1. — С. 46-51.

4. Рецидивирующее течение атопического дерматита: терапевтические возможности контроля за заболеванием и продление ремиссий / О. Б. Тамразова, А. С. Стадникова, Е. А. Глухова Е.А. [и др.] // Медицинский совет. — 2023. — Т.17. — №6. — С. 193–200.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1. Всероссийский научно-практический форум с международным участием «Педиатрия сегодня». 14-15.09.21. г. Москва

2. XXI Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов. 7-10.09.21. г. Москва

3. XXII Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов. 20-23.22. г. Москва

4. Онлайн школа «Безграничные проблемы педиатрии». 02.12.2021

5. V-ая Научно - практическая Ассамблея по эстетической медицине и трихологии. 2-3.09.21. г. Воронеж

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 Глуховой Евгении Александровны «Роль прогностических моделей персистенции тяжелого течения атопического дерматита у детей в обосновании биологической терапии» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.21. Педиатрия и 3.1.23 Дерматовенерология.

Заключение принято на заседании кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 31 чел.

Результаты голосования: «за» – 31 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 6 от 25 декабря 2023 г.

Председательствующий на заседании
Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой детских болезней
Клинического института детского
здоровья имени Н. Ф. Филатова
ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(Сеченовский Университет)



Н.А. Геппе