

Отзыв

Официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский биотехнологический университет» Соколовой Татьяны Вениаминовны 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 выполненной работы

Атопический дерматит (АтД) – является одним из наиболее часто встречающихся дерматологических заболеваний, которое имеет важное междисциплинарное значение. Ежегодно отмечается рост заболеваемости аллергодерматозами, среди которых лидирующее место принадлежит АтД. Для заболевания характерны хроническое течение, частые рецидивы, клинический полиморфизм, выраженное снижение качества жизни пациентов, недостаточная эффективность существующих методов терапии. Анализ частоты и структуры больных дерматозами, госпитализированных в стационары, свидетельствует о стабильном преобладании больных тяжелыми формами АтД.

Доказано, что в основе патогенеза АтД лежит генетически детерминированная особенность иммунного ответа на различные аллергены,

что сопровождается выраженным активированием Th2 лимфоцитов и, как следствие, гиперпродукцией IgE антител. Возникновение в настоящее время тяжелых, часто рецидивирующих форм АД, торпидных как к наружной, так и к системной терапии, обосновывает целесообразность применения в клинической практике цитостатиков, кортикостероидов и фототерапии. Их использование нередко способствует возникновению серьезных осложнений.

В патогенезе АД ключевым звеном является развитие иммунопатологической реакции с участием интерлейкина-4 (IL-4RA). В соответствии с этим перспективными являются лекарственные средства, избирательно связывающие его, что блокирует выработку Th2 лимфоцитами цитокинов: IL-4 и IL-3. Оценка эффективности препаратов с данным механизмом действия указывает на необходимость проведения научных исследований в данном направлении. Одним из таких препаратов является дупилумаб, который блокирует рецепторы IL-4RA при использовании его как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими видами иммунотерапии.

Вышеизложенное определило актуальность диссертационной работы. Ее цель: 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.

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

При выполнении диссертационного исследования автором использован системный подход, базирующийся на принципах доказательной медицины. Обоснованность и достоверность результатов диссертационной работы базируется на качественном анализе 158 литературных источников: 43 отечественных и 115 зарубежных авторов. Число выводов соответствует 4 поставленным задачам. Автором лично обследовано 85 детей и подростков в возрасте от 7 до 17 лет со среднетяжелым, тяжелым и очень тяжелым течением

АтД, в том числе дермато-респираторным синдромом. Дана сравнительная оценка монотерапии допилумаба (25 больных), циклоспорина (40) и их комбинации (25) через 2, 12, 14, 16 и 18 недель.

Использованы современные методы обследования пациентов: клинические (степень тяжести АтД оценивалась с использованием индекса EASI; комплекс общеклинических и биохимических исследований; иммуноферментный анализ; энзимсвязанный иммуносорбентный анализ (ELISA). Проведена качественная статистическая обработка материала с использованием современных методов.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, базируются на грамотном методологическом подходе к решению поставленных задач, последовательности их решения. Выводы аргументированы, логично вытекают из результатов проведенных исследований, соответствуют цели и задачам диссертационной работы. Результаты работы базируются на данных собственных клинико-иммунологических исследований. Положения, выносимы на защиту, четко сформулированы, соответствуют задачам исследования и отражают их результаты. Конкретные практические рекомендации позволяют использовать их в клинической практике.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов базируется на достаточном клиническом материале (85 больных АтД, в том числе с дермато-респираторным синдромом), использовании современных информативных методов диагностики (клинические и иммунологические), качественной статистической обработки материала и профессиональной трактовке полученных результатов.

Научная новизна и практическая значимость работы несомненны. Выявлены разнонаправленные изменения в состоянии иммунного статуса больных АтД, характеризующиеся системными нарушениями гуморальной регуляции иммунного ответа. Установлен резко выраженный дисбаланс в

состоянии цитокиновой системы выражающейся поляризацией Th2-лимфоцитов с гиперпродукцией IL-4, IL-10 и IL-13, повышением уровня IgE, числа эозинофилов на фоне сниженной концентрации IL-12 в периферической крови. Впервые при АтД выявлено повышение уровня фактора ингибирования миграции макрофагов и диспропорции в системе молекул клеточной адгезии. Впервые показано, что при длительном применении дупилумаба происходит смещение акцента в межклеточных ассоциациях в сторону активации цитокиноопосредованных процессов в виде повышение уровня ФНО- α и IFN- γ , связанных с Th1-фазой, что способствует либо перманентному течению воспалительного процесса, либо в ряде случаев вызывает его активацию. Впервые при АтД предложен с обоснованием клинической и иммунологической эффективности комбинированный метод терапии АтД, основанный на последовательном использовании допилумаба и циклоспорина. Такой подход способствует нормализации функциональной активности клонов Т-лимфоцитов (Th1 и Th2), что является предиктором длительной ремиссии заболевания.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Работа имеет большое практическое значение для клинической практики. Существенно, что для набора материала автор использовал несколько клинических баз: дерматологическое отделение Российской детской клинической больницы (г. Москва), клиника «Личный Доктор» и медицинский центр «Эскулап».

Исследования, выполненные автором, позволили расширить представления о процессах, приводящих к развитию клинической симптоматики тяжелых форм АтД, осложненного бронхиальной астмой, заключавшихся в системных нарушениях гуморальной регуляции иммунного ответа. Выявленные иммунометаболические нарушения при АтД влияют на процесс активация Т-клеток с преимущественным вовлечением клона Th2 и гиперпродукцией IgE, что базируется на поляризации Т зависимого

иммунного ответа, с гиперпродукцией определенного набора интерлейкинов, определяющих в конечном итоге направление развития иммунного процесса. Полученные данные дали возможность доказать причину положительного терапевтического эффекта дупилумаба на течение АтД, связанное с его селективным иммуносупрессивным действием на нормализацию функциональных характеристик Th2 и Th1 -лимфоцитов. Наряду с этим, впервые установлено, что при длительном применении дупилумаба происходит смещение иммунопатологической реакции в сторону активации процессов, связанных с Th1-фазой, что способствует либо сохранению воспалительного процесса, либо в ряде случаев ведет к его активации. Комбинированная терапия, состоящая в последовательном назначении сначала дупилумаба, а затем циклоспорина позволила нормализовать функциональную активность клонов Т-лимфоцитов (хелперов Th1 и Th2), что способствовало существенному удлинению сроков ремиссии АтД.

Разработанный впервые адекватный режим поэтапной иммуносупрессивной терапии дупилумабом и циклоспорином положен в основу повышения клинической эффективности терапии АтД при среднетяжелой и тяжелой форме, что характеризуется увеличением продолжительности безрецидивного периода, уменьшением тяжести клинических манифестаций как АтД, так и бронхиальной астмы. Такой подход позволил снизить лекарственную нагрузку и, соответственно, стоимость курсовой терапии.

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. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

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; учебное пособие – 1.

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 отечественных и 115 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами и 29 рисунками.

Во введении автор убедительно обосновывает целесообразность проведения данного исследования, четко излагает цель и задачи диссертационной работы. Формулировка задач диссертационной работы свидетельствует о конструктивном подходе автора к решению проблемы, выбранной для исследования и логичном алгоритме ее разработки. Четко сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, уровень достоверности проведенной работы, личный вклад автора, апробация результатов диссертационной работы, соответствие диссертации паспорту специальности, внедрение результатов исследования, данные о публикациях, объеме и структуре диссертационной работы.

В первой главе дан обзор литературы, включающий анализ достаточное число публикаций современных отечественных и зарубежных авторов,

позволяющий доказать распространенность АтД у детей, актуальность и новизну проводимых исследований. Приведены данные о классификации АтД, особенностях его клинического течения, характеризующегося резким увеличением числа пациентов с тяжелыми формами заболевания на современном этапе и частым формированием дермато-респираторной патологии.

Существенно, что автор анализирует современный уровень оказания медицинской помощи больным АтД. Это определило целесообразность совершенствования медикаментозной терапии при среднетяжелом, тяжелом и очень тяжелом течении АтД. Обзор литературы свидетельствует об умении автора анализировать и систематизировать материал публикаций.

Во второй главе «Материалы, методы исследования и лечения» представлены этапы выполнения: клиническая характеристика больных АтД, методы их обследования, с акцентом на иммунодиагностику, использованные схемы лечения и методы статистической обработки материала. Выборка пациентов (85) адекватна для получения достоверных данных. Для определения тяжести АтД использован индекс площади и тяжести экземы (EASI) Интенсивность кожного зуда, рассчитывали по шкале Pruritus VAS score. Качество жизни пациентов с АтД изучалось с помощью индекса DLQI «Дерматологический индекс качества жизни». Для оценки достоверности результатов использованы методы современного статистического анализа.

В третьей главе «Клиническая характеристика детей с АтД, осложненным бронхиальной астмой» представлен детальный анализ особенностей клинического течения заболевания, осложненного бронхиальной астмой, у детей и подростков, данные возрастных и гендерных характеристик участников диссертационного исследования. Дан углубленный анализ особенностей клинического течения АтД с помощью современных индексов (EASI, Pruritus VAS score, DLQI), а также результатов ранее проведенной терапии. Диссертантом аргументировано сформированы группы пациентов с АтД для изучения клинической эффективности и безопасности

выбранных методов лечения (1А группа – 20 пациентов, получавших дупилумаб + циклоспорин; 1Б группа – 25 больных, получавших дупилумаб, 2-я группа – 40 пациентов, которым проводилась терапия циклоспорином).

В четвертой главе «Клиническая эффективность проведенного лечения у больных АтД» представлен детальный анализ эффективности и безопасности использованных схем лечения заболевания у детей и подростков со среднетяжелым, тяжелым и очень тяжелым течением АтД, осложненного бронхиальной астмой. Сравнительное трех методов терапии свидетельствует, что сочетание дупилумаба и циклоспорина отличается высокой клинической эффективностью и дает возможность без побочных действий и осложнений быстро купировать клинические проявления АтД и в 67% случаев предотвратить развитие рецидивов данного дерматоза. С другой стороны, достаточно аргументированы терапевтические возможности монотерапии дупилумабом. При среднетяжелых формах АтД, осложненного бронхиальной астмой, препарат обладает хорошим профилем эффективности и безопасности.

В пятой главе «Влияние дупилумаба и циклоспорина на регуляцию иммунного ответа у больных АтД» отражены результаты изучения влияния дупилумаба и циклоспорина на состояние адаптивного иммунитета у больных АтД, осложненным бронхиальной астмой. Автором впервые доказано, что применение дупилумаба у детей и подростков с тяжелыми формами АтД, осложненного бронхиальной астмой, способствовало нормализации процессов интерлейкинзависимой клеточной кооперации, оптимизируя соотношение провоспалительных (ФНО- α , IFN- γ), противовоспалительных (IL-4, IL-13) и регуляторных (IL-12, IL-10) цитокинов на фоне снижения продукции фактора ингибирования миграции макрофагов и уровня растворимых ICAM-3 (в скобках напишите расшифровку данного сокращения, в Вашем списке этого нет) и ICAM-1. Сочетанное применение дупилумаба и циклоспорина позволило избежать поляризации иммунного клеточного ответа по Th1 пути.

В заключении в обобщенном виде представлен итог проведенной работы, интерпретация полученных результатов, привлекая данные других исследователей. Подведен итог проведенных исследований, указана достоверность выводов и значимость практических рекомендаций, которые свидетельствуют об оригинальности и новизне исследования.

Диссертация по структуре и оформлению соответствует современным требованиям, написана хорошим литературным языком.

Выводы и практические рекомендации соответствуют содержанию диссертации, цели и задачам исследования, положениям, выносимым на защиту и научно аргументированы.

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, не имеется.

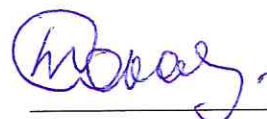
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 АД, 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 искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23.Дерматовенерология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (3.1.23 Дерматовенерология), профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский биотехнологический университет».



Соколова Т.В.

ПОДПИСЬ

Подпись Соколовой Т.В. «Удостоверяю»

Ученый секретарь Ученого Совета

ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ»



Новикова Ж.В.

ПОДПИСЬ

«25» 09 2023 г.

Адрес организации: 125080, г. Москва, Волоколамское ш., дом 11

тел: +7 (499) 750-00-05