

Утверждаю
Врио Ректора ФГБУ ДПО «ЦГМА»
кандидат медицинских наук

Круглова Л.С.
«26» 09 2023 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации о научно – практической значимости диссертационной работы 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» по специальности 3.1.23. Дерматовенерология на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность темы диссертационной работы Аун Рами Юсефовича не вызывает сомнений. Атопический дерматит – один из наиболее распространенных хронических рецидивирующих дерматозов. 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.

В последние десятилетия прослеживается выраженная тенденция к развитию тяжелых, часто рецидивирующих форм АД, торпидных как к наружной, так и к системной терапии, что обуславливает назначение цитостатиков, кортикостероидов и фототерапии, применение которых нередко вызывает серьезные осложнения.

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.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационное исследование Аун Р.Ю. «Оптимизация терапии больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами атопического дерматита у детей с применением лекарственного препарата, связывающего рецепторы интерлейкина-4» соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология. Результаты проведенной научной работы соответствуют области исследования данной специальности.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором выявлены разнонаправленные нарушения в состоянии иммунного статуса больных атопическим дерматитом, характеризующиеся системными сбоями в интерлейкинзависимой регуляции иммунного ответа. Диссертантом показано, что у больных атопическим дерматитом прослеживается резко выраженный дисбаланс в состоянии цитокиновой системы, заключающийся в поляризации Th2-лимфоцитов с гиперпродукцией IL4, IL-10 и IL-13, повышением количественного содержания IgE, эозинофилов на фоне сниженной концентрации IL-12 в периферической крови. Впервые выявлено, что течение патологического процесса сопровождалось также повышением уровня MIF и диспропорциональным состоянием системы молекул клеточной адгезии. Полученные научные

данные показали, 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. 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 атопическим дерматитом, включавший применение дупилумаба с последующим назначением циклоспорина.

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

Степень обоснованности результатов проведенных исследований, выводов и рекомендаций базируется на значительном объеме исследованного материала (85 детей и подростков со среднетяжелым, тяжелым и очень тяжелым течением атопического дерматита) и на применении современных высокоинформативных методов, являющихся достаточными для достижения цели диссертационного исследования. Проведенный выбор групп больных для обследования и лечения адекватен целям и задачам, поставленным в работе. Клинические, клинико-иммунологические, аналитические и статистические исследования выполнены строго в соответствии с нормативными требованиями и соответствующими рекомендациями по их применению. Выводы и практические рекомендации проведенной работы подтверждаются данными, представленными в таблицах и рисунках, логически вытекают из результатов проведенных исследований и в полной мере подтверждают положения, выносимые на защиту. Содержание

диссертационной обладает актуальным значением и востребовано в клинической практике. Всесторонний анализ результатов, проведенных комплексных клинико-иммунологических исследований позволил диссертанту сформулировать аргументированные и обоснованные выводы и практические рекомендации. Автором корректно и четко обоснованы положения, выдвинутые на защиту, выводы и практические рекомендации диссертационной работы.

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 атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой, которые характеризовались системными нарушениями гуморальной регуляции иммунного ответа. Показано, что в основе иммунометаболических нарушений при атопическом дерматите лежит процесс активация Т-клеток с преимущественным вовлечением клона Th2 и гиперпродукцией IgE. То есть прослеживалась 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 среднетяжелыми, тяжелыми и очень тяжелыми формами АД, осложненного бронхиальной астмой. Впервые разработанный автором подход сочетал поэтапную иммуносупрессию дупилумабом и циклоспорином. Диссортанотом 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 явился основой для адекватного выбора селективной иммуносупрессии, учитывающей тяжесть клинического течения АД. Разработанный автором алгоритм клинико-иммунологических исследований позволяет оценить направленность иммунометаболических нарушений и имеет прогностическое значение у больных АД.

Личный вклад автора

Диссертантом самостоятельно подготовлен обзор отечественной и зарубежной литературы, в котором проведен анализ полученных сведений по изучаемой проблеме. Разработан дизайн исследования. Проведен ретроспективный анализ клинико-эпидемиологических характеристик atopического дерматита по данным медицинской документации, разработана анкета и с её помощью выполнен опрос пациентов. Автором лично отобраны больные АД с учетом показаний и противопоказаний к проведению настоящего исследования, которые были рандомизированы на 2 группы: 1А группу составили пациенты, получавшие сочетанное лечение дупилумабом и циклоспорином, 1Б группу – больные, которым проводилась монотерапия дупилумабом, 2-ю группу – пациенты, которым назначался циклоспорин. Диссертант самостоятельно проводил клиническое обследование пациентов, анализировал данные полученные при клинико-лабораторном обследовании пациентов, осуществлял мониторинг клинико-иммунологических показателей в процессе проводимого лечения, проводил сравнительную оценку клинической эффективности и безопасности использованных в настоящем исследовании лечебных методик, интерпретировал результаты динамического наблюдения за пациентами после окончания терапии. Диссертантом осуществлена статистическая обработка результатов проведенных исследований, разработаны основные положения, выносимые на защиту, и сформулированы выводы и практические рекомендации.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертационной работы

Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Аун Р.Ю. могут быть использованы в лечебной работе практикующих врачей – дерматологов как амбулаторного, так и стационарного звена. Материалы, полученные в ходе исследования и научные положения рекомендованы для включения в научно-исследовательскую работу и образовательный процесс кафедры дерматовенерологии.

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 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и представлены в курсе читаемых лекций врачам и ординаторам, обучающимся по программам переподготовки врачей и подготовке кадров высшего образования в ординатуре по специальности «Дерматовенерология».

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

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.

Структура и оценка содержания диссертация

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 Аун Р.Ю. аргументировано обосновывает целесообразность проведения данного исследования, четко излагает цель и задачи диссертационной работы. Формулировка задач диссертационной работы свидетельствует о конструктивном подходе автора к решению данной проблемы. Диссертантом представлены так же 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 представлен литературный обзор с анализом большого объема современных отечественных и зарубежных источников. Автор дает определение atopического дерматита, приводит данные о распространенности atopического дерматита. Представлены данные о классификации atopического дерматита и особенностях клинического течения заболевания. В обзоре литературы автором проведен анализ уровня оказания медицинской помощи больным atopическим дерматитом, на основании которого диссертант обосновывает необходимость совершенствования методов медикаментозного лечения больных со среднетяжелым, тяжелым и очень тяжелым формами atopического дерматита.

Во второй главе представлены основные этапы исследования. Автором подробно описываются использованные в диссертационной работе современные клинические, иммунологические, аналитические и статистические методы. Исследованиями охвачено 85 детей и подростков со среднетяжелым, тяжелым и очень тяжелым течением atopического

дерматита, находившимися на стационарном и амбулаторном лечении. Для определения тяжести атопического дерматита использовались индексы площади и тяжести экземы (EASI), интенсивности кожного зуда; качество жизни пациентов с атопическим дерматитом изучалось с помощью исследования индекса DLQI. Для анализа результатов проведенного исследования диссертантом были использованы адекватные методы статистической обработки. В третьей главе диссертантом дается детальная клиническая характеристика детей и подростков с атопическим дерматитом, осложненным бронхиальной астмой. Анализируется возрастной и гендерный состав участников диссертационного исследования. Проводится углубленный анализ особенностей клинического течения атопического дерматита и результатов ранее примененных лечебных методик. Диссертантом сформированы две группы для изучения клинической эффективности и безопасности примененных в работе методов лечения. В четвертой главе исследования Аун Р. Ю. представлен детальный анализ эффективности и безопасности примененных в диссертационной работе методов лечения детей и подростков со среднетяжелым, тяжелым и очень тяжелым течением атопического дерматита, осложненного бронхиальной астмой. Сравнительное изучение результатов исследований позволило диссертанту прийти к обоснованному выводу о том, что сочетанный метод терапии АД, включающий дупилумаб и циклоспорин, обладает высокой клинической эффективностью, позволяя при отсутствии побочных действий и осложнений быстро купировать клинические проявления АД и предотвратить развитие рецидивов. В пятой главе диссертантом приводятся результаты изучения влияния дупилумаба и циклоспорина на состояние адаптивного иммунитета у больных АД, осложненным бронхиальной астмой. Впервые автором установлено, что применение дупилумаба у детей и подростков с тяжелыми формами атопического дерматита, способствовало нормализации процессов интерлейкинзависимой клеточной кооперации. Сочетанное применение дупилумаба и циклоспорина позволило избежать поляризации иммунного

клеточного ответа по Th1 пути. В заключении автор в обобщенном виде представляет результаты проведенной работы, интерпретирует полученные факты. Диссертант обосновывает итоги проведенных исследований, достоверность выводов и значимость практических рекомендаций, которые свидетельствуют об оригинальности и новизне исследования. Диссертация по структуре и оформлению соответствует современным требованиям и написана хорошим литературным языком. Выводы и практические рекомендации соответствуют содержанию диссертации, цели и задачам исследования, положениям, выносимым на защиту и научно аргументированы. Автореферат написан в соответствии с требованиями к его оформлению и полностью отражает основные положения и выводы диссертационной работы. Диссертационная работа Аун Рами Юсефовича характеризуется значимым практическим потенциалом. Исследование проведено на высоком методическом уровне, выполнен достаточный анализ и детальная интерпретация полученных результатов. Принципиальных замечаний к работе нет.

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

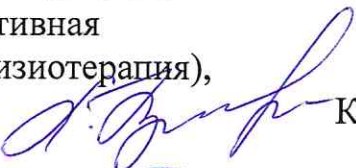
Заключение

Таким образом, диссертационная работа Аун Рами Юсефовича на тему: «Оптимизация терапии больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами atopического 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 atopического 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 искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Отзыв на диссертацию Аун Р.Ю. обсужден и утвержден на заседании кафедры дерматовенерологии и косметологии 26.09.2023 г. № Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Заведующий кафедрой дерматовенерологии
и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА»
доктор медицинских наук
(14.00.51- восстановительная медицина,
лечебная физкультура и спортивная
Медицина, курортология и физиотерапия),
профессор

Круглова Лариса Сергеевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Кругловой Л.С.
«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГБУ ДПО «ЦГМА»
доктор медицинских наук,
профессор


Зверков Игорь Владимирович

Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Адрес организации: 121359, ул. Маршала Тимошеко д. 19, с. 1А
, Тел: +7(499)149-58-27, info@cgma.su