

ОТЗЫВ

официального оппонента

профессора кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации доктора медицинских наук, доцента Хайрутдинова Владислава Ринатовича на диссертационную работу Артамоновой Ольги Григорьевны «Терапия больных псориазом с применением селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 типа» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. 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 избранной темы исследования

Псориаз является одним из наиболее распространенных хронических воспалительных дерматозов в мире. Характеризуется поражением кожного покрова, ногтевых пластинок и суставов, часто ассоциируется с другими заболеваниями, такими как ожирение, гиперлипидемия, гипертония, диабет. Этиопатогенез псориаза до конца не изучен. В настоящее время признано, что в основе патогенеза псориаза лежит сложное взаимодействие между кератиноцитами и иммунными клетками, вызванное воздействием на них провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, у людей с генетической предрасположенностью к развитию заболевания. Широкий спектр методов терапии позволяет контролировать и подавлять воспаление в коже. Однако, у ряда пациентов терапия псориаза сопровождается неэффективностью или снижением достигаемого терапевтического эффекта, развитием побочных явлений. Разработка персонализированного подхода, основанного на прогнозировании эффективности препарата с помощью биомаркеров (иммунологических, генетических, клинических), является актуальной задачей современной медицины. Такой подход позволяет выбрать оптимальный метод терапии, достичь длительной ремиссии заболевания, снизить экономические затраты.

Таким образом, тема диссертационного исследования Артамоновой Ольги Григорьевны, посвященная разработке подхода к персонализированной терапии больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремиласт), является актуальной и значимой для современной дерматологии.

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

В работе применены современные методики сбора и обработки исходной информации (заполнение индивидуальных регистрационных карт, определение клинических индексов (PASI, BSA, sPGA, DLQI, NAPSI, DAS28, DAPSA, динамическое наблюдение за пациентами), проведено достаточное количество наблюдений (100 больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести). Для диагностического обследования пациентов использовались современные и высокоинформативные методы исследования: молекулярно-генетические (поиск генетических ассоциаций с эффективностью системной терапии апремиластом выполнен с использованием высокопроизводительного генотипирования на микрочипах) и иммунологические (мультиплексный иммунологический анализ концентрации цитокинов в плазме крови и коже больных псориазом проводился с использованием технологии xMAP). Все пациенты обследованы согласно цели и задачам исследования. Полученные результаты подтверждены статистическим анализом. Методы статистической обработки надежны и содержательны. Выводы и практические рекомендации, полученные в ходе проведения исследования, полностью соответствуют цели и задачам работы.

Достоверность, новизна исследования и полученные результаты

Достоверность результатов обусловлена достаточным и

репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов (100 больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести). В работе применяли современные валидированные методы исследования (клинический, иммунологический, молекулярно-генетический). Полученные результаты подвергали современным математико-статистическим методам обработки информации. Данные наглядно представлены таблицами, графиками и рисунками.

Научная новизна исследования обусловлена тем, что: впервые установлено статистически значимое снижение концентраций 5 цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ФНО- α) в коже больных псориазом на фоне терапии апремиластом. Показано, что повышение уровня цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-21, ИЛ-22, ИНФ- γ и ФНО- α к 26 неделе в образцах пораженной кожи не сопровождалось клиническим ухудшением. Продемонстрировано, что эффективность терапии апремиластом не связана с носительством высоко ассоциированных с развитием псориаза однонуклеотидных полиморфизмов гена *PDE4D* (ген, кодирующий внутриклеточный фермент, за счет которого реализуется действие апремиласта) – rs152312, rs2910829, rs12153798. Впервые определены позитивные и негативные иммунологические предикторы эффективности терапии апремиластом – ИЛ-1 β и ИЛ-10.

Основные положения и выводы диссертации дополняют теоретические и научно-практические положения отечественных и зарубежных ученых в области дерматовенерологии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационного исследования Артамоновой О.Г., безусловно, имеют ценность для науки и практического здравоохранения.

Показана эффективность ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа у больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести при

неэффективности предшествующей терапии метотрексатом, в том числе у больных с поражением суставов и псориазической ониходистрофией. Разработан персонализированный подход к терапии больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа (апремиласт) с учетом иммунологических показателей. В его основу легла двухфакторная прогностическая модель на основании совместного анализа цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-10 с предсказательной ценностью положительного результата на уровне 86%, а отрицательного — 60%.

Практическая значимость работы обусловлена реализацией основных положений диссертационного исследования в работе: КДЦ ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер», ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. проф. А.Г.Ге»; а также внедрением в учебный процесс образовательного отдела ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Основные результаты диссертационного исследования доложены на Всероссийских и международных научных конференциях и конгрессах.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация «Терапия больных псориазом с применением селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 типа» соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология: п.1 «Различные аспекты патогенеза кожных болезней и заболеваний, передающихся половым путем (клинические, патоморфологические, генетические, иммунологические, биохимические, функциональные, серологические исследования в динамике болезни)», п.3 «Современные клинические проявления кожных и

венерических болезней, их роль в комплексной диагностике. Выявление связи поражений кожи с заболеваниями других органов и систем. Клинико-лабораторные параллели при кожных и венерических болезнях. Совершенствование диагностики дерматозов с использованием клинических, лабораторных, функциональных и других методов исследования. Дифференциальный диагноз дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем».

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 7 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; из них 6 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, Springer); 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и содержание диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле и изложена на 162 страницах машинописного текста, включает в себя введение, 3 главы, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, состоящий из 45 русскоязычных и 143 зарубежных источников. Текст иллюстрирован 13 таблицами и 42 рисунками.

Введение содержит стандартные разделы. Обоснованна актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, определены научная новизна и практическая значимость, изложены основные положения, выносимые на защиту, представлены сведения о реализации и апробации

работы.

Глава «Обзор литературы» обобщает научно-практические данные отечественных и зарубежных авторов по теме исследования, подробно охватывая современные представления о патогенезе псориаза, методах его терапии и их эффективности, в частности эффективности апремиласта (селективного ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа), рассматриваются вопросы, посвященные поиску возможных предикторов эффективности терапии псориаза.

Вторая глава посвящена объектам исследования и применяемым методам. Представленный дизайн исследования полностью соответствует поставленным целям и задачам. Выделены критерии включения, невключения и исключения, позволившие получить выборку больных, соответствующую поставленной цели и задачам исследования. Подробно описаны методы исследования, использованные в работе, включающие в себя иммунологические (мультиплексный иммунологический анализ концентрации цитокинов в плазме крови и коже больных среднетяжелым и тяжелым псориазом с помощью технологии xMAP) и молекулярно-генетические (поиск генетических ассоциаций с эффективностью системной терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы 4 типа с использованием высокопроизводительного генотипирования на микрочипах).

В главе «Результаты собственных исследований» диссертант дает подробную характеристику больных псориазом, включенных в исследование: приводятся демографические и антропометрические показатели, данные клинических индексов BSA, PASI, sPGA, DLQI, NAPSI, DAPSA, DAS28. Подробно представлены результаты терапии больных псориазом с помощью метотрексата и апремиласта. Описана динамика уровня цитокинов в образцах крови и кожи больных псориазом на фоне терапии апремиластом. Проведена оценка возможных генетических предикторов эффективности терапии апремиластом с помощью полногеномного анализа однонуклеотидных полиморфизмов. По результатам работы были определены наиболее

перспективные предикторы эффективности терапии апремиластом (селективный ингибитор фосфодиэстеразы-4 типа). Приведены статистические данные.

В заключении приводится детальное обсуждение полученных результатов исследования.

Выводы и практические рекомендации обоснованы и вытекают из данных проведенного диссертационного исследования. Список литературы оформлен в соответствии с требованиями действующего ГОСТа.

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 Артамоновой Ольги Григорьевны на тему: «Терапия больных псориазом с применением селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 типа» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая важное народнохозяйственное значение – разработан персонализированный подход к

терапии селективным ингибитором фосфодиэстеразы-4 типа (апремиласт) больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести с недостаточной эффективностью предшествующей терапии метотрексатом.

По своей актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа 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 Артамонова Ольга Григорьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Официальный оппонент:

профессор кафедры кожных и венерических болезней
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ

доктор медицинских наук, доцент

Хайрутдинов В.Р.

« 25 » 03 2023г.

Подпись профессора Хайрутдинова В.Р. заверяю:

Начальник отдела организации научной работы
и подготовки научно-педагогических кадров
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ

полковник медицинской службы

« 15 » 3 2023г.



Овчинников Д.В.

Адрес организации: 194044, Санкт-Петербург,
улица Академика Лебедева, дом 6.

Тел.: 8 (812) 292-32-06,

E-mail: vmeda-nio@mil.ru

Сайт организации: <https://www.vmeda.org>