

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой дерматовенерологии и косметологии Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» на диссертационную работу Никурадзе Виктории Олеговны на тему: «Патогенетическое обоснование применения моноклональных антител к ИЛ-17А у пациентов с рефрактерным псориазом», представленную к защите 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 научного исследования

Целью лечения псориаза является, в первую очередь, подавление пролиферативной активности кератиноцитов, нормализация их дифференцировки, снижение иммунного воспаления в дерме и устранение дисбаланса цитокинов [Christophers и др., 2014]. Определенная революция терапии тяжелых форм псориаза произошла с появлением «биологических препаратов» [Rønholt, 2017]. На сегодняшний день стандартом измерения конечной точки клинических исследований стали PASI 90 и PASI 100 именно благодаря генно-инженерным биологическим препаратам. [Daudén, 2016]. Секукинумаб, изучению которого посвящена данное исследование, представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело к человеческому иммуноглобулину G1к (IgG1к) и обладает селективным действием в отношении ИЛ-17А [Кунгуров, 2017]. Препарат селективно связывает и ингибирует ИЛ-17А, уменьшая также степень взаимодействия с

рецепторами ИЛ-17. В настоящее время европейскими коллегами проведено 11 масштабных клинических исследований, участниками которых стали более 4500 пациентов с различными клиническими формами псориаза. Однако в России подобные исследования по применению секукиумаба для лечения рефрактерного вульгарного псориаза с учетом определения циркулирующих цитокинов и морфологических изменений в пораженной коже не проводились, что послужило основой для проведения данной работы.

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

В данной работе проводится анализ 50 больных вульгарным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести со статистической обработкой полученных данных и иллюстрацией материалов исследований.

Все больные обследованы согласно существующим критериям ВОЗ. Методы статистической обработки в данной работе надежны и содержательны. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным задачам и целям исследования, подтверждаются достаточным количеством клинических наблюдений.

Новизна исследования, полученных результатов

1. Впервые в России для терапии больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени изучена эффективность монотерапии генно-инженерным биологическим препаратом секукиумаб (ингибитор ИЛ-17-А) и его комбинация с метотрексатом. При наблюдении пациентов обеих групп в течение года отмечалась незначительная тенденция к снижению эффективности (эффект ускользания), при этом в первой группе PASI 90 сохранялся у 70%, PASI 100 – 30%, во второй группе PASI 90 - у 74%, PASI 100 – 26% соответственно.
2. При оценке эффективности терапии выявлено достоверное снижение индекса NAPSI больных вульгарным псориазом в первой группе с $20,05 \pm 1,4$ до $9,2 \pm 1,2$, во второй – с $21,09 \pm 1,4$ до $11,1 \pm 1,3$ в конце терапии.

3. Впервые изучена динамика сывороточных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-22, ФНО- α , ИНФ- γ) ($p < 0,01$) у больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени в процессе лечения секукинумабом и проведена корреляция между абсолютными значениями провоспалительных цитокинов (ИЛ-8/ФНО- α , ИЛ-22/ИНФ- γ) в крови. Показано ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов в виде статистически значимого снижения их исходно повышенного уровня.

4. Впервые доказано, что применение секукинумаба в виде монотерапии и в сочетании с метотрексатом значительно улучшает качество жизни пациентов с вульгарным псориазом средней и тяжелой степени: в первой группе - с $25,6 \pm 3,7$ до $3,5 \pm 3,1$ ($p < 0,01$), во второй группе – с $23,3 \pm 3,7$ до $3,1 \pm 2,6$.

5. Впервые в России иммуногистохимическое исследование на фоне терапии секукинумабом зафиксировало существенное снижение пролиферативной активности кератиноцитов– Ki-67+-клеток (в 4 раза), а также подавление интенсивности воспалительной реакции в виде снижения экспрессии CD3, CD45RO, CD68.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

1. С учетом клинико-лабораторных показателей и динамики уровня цитокинов разработан и внедрен в практику здравоохранения новый патогенетически обоснованный метод комбинированного лечения пациентов с вульгарным псориазом средней и тяжелой степени с применением секукинумаба в сочетании с метотрексатом, позволившими в конце терапии достичь PASI 90 у 69% пациентов первой группы, у 68% пациентов второй группы, PASI 100 – у 31% и 32% больных соответственно.

2. В ходе исследования установлено, что комбинированный метод терапии псориаза с применением секукинумаба и метотрексата позволяет вдвое уменьшить поддерживающую дозу секукинумаба до 150 мг и добиться

выраженного клинического эффекта, сопоставимого с монотерапией секукинумабом.

Основные научные положения, выводы и рекомендации внедрены и используются в лечебном процессе, Акт №116 от 03.08.2022, кафедры и клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Основные научные положения, выводы и рекомендации внедрены и используются в учебном процессе, Акт №117 от 03.08.22, кафедры и клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)

Выписка из протокола №33-20 заседания Локального этического комитета от 25.11.2020; принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы «Патогенетическое обоснование применения моноклональных антител к ИЛ-17А у пациентов с рефрактерным псориазом» (исполнитель - Никурадзе Виктория Олеговна).

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы из 167 источников (11 - на русском и 156 - на иностранных языках). Работа иллюстрирована 32 рисунками, 10 таблицами.

Работа традиционно состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственного исследования,

заклучения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Результаты собственных исследований представлены в главе 3, которая подробно отражает каждый этап научной работы. Кроме того, даны практические рекомендации по терапии вульгарного псориаза Секукинумабом. Выводы работы обоснованы и полностью вытекают из ее содержания. Диссертационная работа является законченным научным исследованием.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основные положения, изложенные в диссертации, и выполнен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Заключение

Таким образом, на основании изучения диссертационной работы Никурадзе В.О. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Патогенетическое обоснование применения моноклональных антител к ИЛ-17А у пациентов с рефрактерным псориазом», выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Олисовой Ольги Юрьевны, можно сделать вывод, что диссертация является законченной научно-квалификационной работой в которой решена научная задача - применение моноклональных антител у пациентов с тяжёлыми формами псориаза, имеющая существенное значение для дерматовенерологии. По своей актуальности, объему проведенных исследований, новизне полученных результатов, их теоритической и практической значимости, диссертация полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении учёных 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 №0692/Р от 06.06.2022 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Никурадзе Виктория Олеговна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23 Дерматовенерология.

Официальный оппонент:

профессор, заведующая кафедрой
дерматовенерологии и косметологии
Федерального государственного автономного
учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского», Института «Медицинская академия
им. С.И. Георгиевского» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук



Притуло Ольга Александровна

295007, Республика Крым, г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4.

Тел. +79787133979, e-mail: 55550256@mail.ru



Притуло О.А.
Ученый секретарь
Института «Медицинская академия
им. С.И. Георгиевского»
Федерального государственного автономного
учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского»
февраль 20 23 г.

А.М. Митрофанов