

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент

Д.В. Бутнару

20 22 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

на основании решения заседания кафедры 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).

Диссертация «Патогенетическое обоснование применения моноклональных антител к ИЛ-17А у пациентов с рефрактерным псориазом» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре 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).

Никурадзе Виктория Олеговна, 1992 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2015 году по специальности «Лечебное дело». В 2018 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на заочную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки

Н.В. Склифосовский

научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.01.10 - Кожные и венерические болезни.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1536/Аз от 13.09.2022 года выдана ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

Олисова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой 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).

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Патогенетическое обоснование применения моноклональных антител к ИЛ-17А у пациентов с рефрактерным псориазом», на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23 Дерматовенерология, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Никурадзе Виктории Олеговны на тему «Патогенетическое обоснование применения моноклональных антител к ИЛ-17А у пациентов с рефрактерным псориазом» на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23 Дерматовенерология является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Псориаз – хронический иммунозависимый дерматоз, характеризующийся поражением кожи, ногтей и суставов в результате девиации цитокинового профиля и аномального усиления пролиферации кератиноцитов.

По имеющимся данным, распространенность заболевания у взрослых находится в диапазоне от 0,51% до 11,43%, а у детей от 0 до 1,37%. Псориаз отличается не только эстетическими проблемами из-за поражения кожи, но и сопровождается зудом и возникновением болезненных ощущений. Он значительно ухудшает качество жизни заболевшего человека. Пациенты, имеющие тяжелые формы псориаза (около 10% от всех больных), особенно часто страдают от депрессии и тревоги.

Для псориаза также характерны многие сопутствующие и коморбидные заболевания, включающие сердечно-сосудистые и метаболические заболевания, воспалительные заболевания кишечника, злокачественные новообразования, хронические заболевания почек, пародонтит и депрессию. Общая смертность среди больных, страдающих тяжелыми и средней тяжести формами псориаза на 74% больше, чем среди здоровых людей того же возраста. Основными причинами смертности среди таких пациентов являются, в порядке убывания, рак, гастроэнтерологические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и инфекции.

Отличительной особенностью патогенеза является активация Т-лимфоцитов после стимуляции различными триггерами дендритных антигенпрезентирующих клеток, которые продуцируют значимые количества ИЛ-12 и ИЛ-23. Далее следует пролиферация Т-лимфоцитов с их последующим дифференцированием и экспрессией генов, которые обеспечивают синтез цитокинов, формирующих профиль клеток Th-1 и Th-17. ИЛ-1 стимулирует активность дендритных клеток, а высвобождение ИЛ-17 поддерживает воспаление тканей на высоком уровне не только в коже, но и в соединительнотканых структурах. Избыточное количество хемокинов и цитокинов начинают вырабатывать и кератиноциты, что провоцирует развитие в коже акантоза и нарушение дифференцировки клеток эпидермиса. Соответственно, основной целью терапии псориаза является подавление пролиферативной активности кератиноцитов, нормализация их дифференцировки, снижение иммунного воспаления в дерме и устранение

дисбаланса цитокинов. Появление «биологических препаратов» привело к определенной революции в лечении псориаза. Лечение биологическими препаратами является достаточно дорогостоящим и имеет ряд побочных эффектов, однако, благодаря внедрению генно-инженерных биологических препаратов PASI 90 и PASI 100 стали новым стандартом измерения конечной точки в клинических испытаниях. Секукинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело к человеческому иммуноглобулину G1к (IgG1к) и обладает селективным действием в отношении ИЛ-17А. Он селективно связывает и ингибирует ИЛ-17А, сокращая также степень взаимодействия с рецепторами ИЛ-17. Стоит отметить, что среди результатов многочисленных исследований является высокая скорость ответа на проводимую терапию, что можно считать значительным преимуществом этого препарата.

Все вышесказанное стало обоснованием проведения исследования по изучению эффективности и безопасности секукинумаба у больных псориазом средней и тяжелой степени тяжести как нового метода лечения псориаза, оказывающего воздействие на патогенетические звенья системного процесса.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автором сформированы цели и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту; выводы и практические рекомендации. При личном участии автора был проведен анализ и систематизация критериев включения в исследование; дерматологическое обследование, включающее клиничко-anamнестическую оценку; получение биологического материала для последующих гистологических, иммуногистохимических исследований; обработка полученных данных с применением математико-статистического анализа; интерпретация полученных результатов; подготовка материалов диссертации, публикаций и докладов. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным количеством пациентов группы исследований, наличием групп сравнения, современными методами исследования (клинические, гистологические, иммуногистохимические, применением методов статистической обработки). Результаты исследования научно обоснованы. Добровольное участие пациентов в исследовании подтверждалось их письменным согласием. Проверена первичная документация (истории болезней, таблицы первичных данных, протоколы исследований, фотографии пациентов до и в процессе лечения).

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Для терапии больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени изучена эффективность и переносимость монотерапии генно-инженерным биологическим препаратом секукиумаб (ингибитор ИЛ-17-А) и его комбинация с метотрексатом, позволяющих сохранить полную клиническую ремиссию (PASI 100) у 87,2% больных на протяжении двух лет.

При оценке эффективности терапии выявлено достоверное снижение индекса NAPSI больных вульгарным псориазом в первой и второй группах с $17,05 \pm 1,40$ до $4,60 \pm 1,20$ ($p < 0,05$) у 91,7 % больных.

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 тяжести в процессе лечения секукиумабом и показано ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов в виде снижения их исходно повышенного уровня. Доказано, что применение секукиумаба в виде монотерапии и в сочетании с метотрексатом значительно улучшает качество жизни пациентов с вульгарным псориазом средней и тяжелой степени (87,3%).

- **Практическая значимость проведенных исследований**

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 секукиумаба в сочетании с метотрексатом, позволяющий достичь клиническую ремиссию при достижении (PASI 100 – у 82% и 89,4% больных соответственно на протяжении двух лет).

В ходе исследования установлено преимущество комбинации секукиумаба и метотрексата по сравнению с монотерапией секукиумабом, которая позволяет быстрее достичь клинического эффекта и, соответственно, уменьшить количество процедур с минимальным количеством побочных эффектов.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Ценность научных работ заключается в том, что в них подробно раскрыта тема научного исследования. Данная научная работа развивается и дополняет теоретические и практические положения по исследуемым вопросам. Предложенные автором рекомендации по лечению рефрактерного псориаза определяют перспективы широкого их использования в дерматологической практике. Основные положения диссертационного исследования и авторские разработки служат развитию научных основ и практических навыков в повседневной практике врача-дерматолога. Ценность полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что в научной работе предложено эффективное лечение тяжелых форм псориаза.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации внедрены и используются в лечебном процессе 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), Акт №116 от 03.08.2022.

Основные научные положения, выводы и рекомендации внедрены и используются в учебном процессе 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), Акт №117 от 03.08.22.

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

Постановили: 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). Выписка из протокола №33-20 заседания Локального этического комитета от 25.11.2020г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа Никурадзе Виктории Олеговны «Патогенетическое обоснование применения моноклональных антител к ИЛ-17А у пациентов с рефрактерным псориазом» соответствует специальности 3.1.23 Дерматовенерология.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 4 научных статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 2.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России:

1) Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Белоусова Т.А., Никурадзе В.О. Случай псориазической эритродермии и тяжелого коморбидного псориазического артрита// **Российский журнал кожных и венерических болезней**; 2019; Том 22 №1-2; стр.15-23.

2) Олисова О.Ю., Никурадзе В.О. Секукинумаб при лечении пациентов с рефрактерным псориазом// **Российский журнал кожных и венерических болезней**; 2019; Том 22 №1-2; стр. 51-55.

3) Олисова О.Ю., Никурадзе В.О. Эффективность применения секукинумаба при лечении пациентов с тяжелым псориазом// **Эффективная фармакотерапия**; 2020; Том 16; №9; стр. 6–10.

4) Олисова О.Ю., Никурадзе В.О., Королева М.А. Ингибиторы ИЛ-17А в лечении псориаза ногтей// **Российский журнал кожных и венерических болезней**; 2021; Том 24; №4; стр. 347-354.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) XXI Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов Москва 7–10 сентября 2021 года; Изменение ИЛ-17А в процессе лечения моноклональными антителами пациентов с вульгарным псориазом; Олисова О.Ю., Рагимов Г.А., Дашкова Н.Г., Никурадзе В.О.

2) XXXVI научно-практическая конференция с международным участием 24-25.01.2019; Применение моноклональных антител к ИЛ-17А у больных с рефрактерный псориазом; Олисова О.Ю., Смирнова Л.М., Никурадзе В.О.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) Научно-практическая конференция кафедры и клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) от 22.12.20 «Системный подход к лечению пациентов с рефрактерным псориазом».

2) 1137-е заседание Московского Общества Дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова от 17.03.2020 «Ингибирование ИЛ-17А в терапии средне-тяжелого и тяжелого псориаза».

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени 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 авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Никурадзе Виктории Олеговны «Патогенетическое обоснование применения моноклональных антител к ИЛ-17А у пациентов с рефрактерным псориазом» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23 Дерматовенерология.

Заключение принято на заседании 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).

Присутствовало на заседании 15 чел.

Результаты голосования: «за» – 15 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол №1 от 30.08.2022г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор
кафедры 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)



К.М. Ломоносов