

## ОТЗЫВ

### официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, профессора образовательного отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России 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

Новой эпохой в терапии рефрактерного псориаза, устойчивого к стандартным методам лечения, стало появление «биологических препаратов». Именно благодаря внедрению генно-инженерных биологических препаратов стандартом измерения конечной точки в клинических исследованиях стали PASI 90 и PASI 100. 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. 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 секукинумаба 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 секукинумаб (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 NAPSИ 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- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ ) ( $p < 0,01$ ) у больных вульгарным псориазом средней и тяжелой степени в процессе лечения секукинумабом и проведена корреляция между абсолютными значениями провоспалительных цитокинов (ИЛ-8/ФНО- $\alpha$ , ИЛ-22/ИНФ- $\gamma$ ) 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, заключения, 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**

Диссертационная работа 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», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Олисовой Ольги Юрьевны, 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 теоретической 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:**

доктор медицинских наук, профессор,  
профессор образовательного отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России,

 Шарова Наталья Михайловна

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России

Адрес: 107076, г. Москва, ул. Короленко, дом 3 стр. 6

Тел. (499) 785-20-40

E-mail: [info@cnikvi.ru](mailto:info@cnikvi.ru)

Подпись д.м.н., профессора Шаровой Натальи Михайловны удостоверяю

Ученый секретарь

д.м.н.





К.И. Плахова

27.02.2023г.