

ОТЗЫВ

официального оппонента

профессора образовательного отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Шаровой Натальи Михайловны на диссертационную работу Петрова Алексея Андреевича на тему «Клиническое и прогностическое значение биомаркеров ангиогенеза у больных псориазом при применении системной терапии», 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 университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Актуальность темы выполненной работы

В работе Петрова А.А. изучаются патологические изменения сосудистого русла, играющие важную роль в формировании клинических проявлений псориаза. Автором предложен комплексный подход к изучению патологии ангиогенеза, включающий применение видеодерматоскопии с визуализацией гипертрофированных капилляров в области псориазных бляшек, ультразвуковую доплерографию, демонстрирующую повышение кровотока в пораженной псориазом коже и ногтевом ложе, а также измерение концентрации в крови фактора роста эндотелия сосудов и эндотелина-1. Использование этих неинвазивных и доступных для применения в клинической практике методов изучения ангиогенеза позволило автору предложить алгоритмы контроля напряженности иммуноопосредованного процесса в динамике лечения больных псориазом с применением препаратов системной терапии.

Следует отметить, что в настоящее время клиницисты испытывают острый дефицит показателей, на которых мог бы базироваться прогноз ответа пациента на тот или иной препарат. Время ожидания оценки

терапевтического эффекта метотрексата составляет 3 месяца, в дальнейшем при его неэффективности препараты для системной терапии псориаза назначаются эмпирически. Поэтому разработка критериев ранней доклинической оценки эффективности метотрексата является актуальной задачей научных исследований в этой области. Предложенный автором алгоритм применения данных динамики значений биомаркеров ангиогенеза является перспективным для применения в клинической практике и служит важным подспорьем для решения проблемы оптимизации назначения методов системной терапии псориаза.

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

В данной научно-исследовательской работе проведено изучение динамики биомаркеров ангиогенеза у 185 пациентов с вульгарным псориазом среднетяжелого и тяжелого течения. В проведенном исследовании использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы с применением видеодерматоскопии, ультразвукового исследования кожи и доплерографии. В лечении больных применились современные методы системной терапии: метотрексат, ингибитор фактора некроза опухоли альфа адалимумаб и ингибитор интерлейкина-17 нетакимаб. Выборки больных достаточны по объему, использованные в ходе исследования методы диагностики информативны и научно обоснованы. Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью современных высокодостоверных программ. В диссертации сформулированы цель и задачи, которым соответствуют представленные в работе результаты, отраженные в выводах и практических рекомендациях.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, достаточным количеством пациентов,

наличием группы сравнения, использованием апробированных лабораторных методов, сертифицированных наборов реагентов, применением современного программного обеспечения для статистической обработки данных. О достоверности полученных результатов свидетельствует их непротиворечивость ранее проведенным исследованиям, опубликованным в научной литературе. Материалы диссертационного исследования представлены на научно-практических конференциях: «Крымские акценты в дерматовенерологии и косметологии» (Симферополь, 2022); «Медицинская наука Крыма: от истоков к современности» (Симферополь, 2022), «Крымские акценты в дерматовенерологии и косметологии» (Симферополь, 2023), «IX Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма» (Севастополь, 2023), Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2023).

Научная новизна результатов диссертационной работы Петрова А.А. основана на том, что в ней представлены результаты комплексного изучения у больных псориазом характера и выраженности нарушения ангиогенеза в разных научных срезах: морфологическом — изменения размеров и плотности капиллярных скоплений в области псориатических бляшек, функциональном — повышение уровня кровотока в пораженных псориазом коже и ногтях и системном — повышение плазменных концентраций факторов, участвующие в регуляции роста кровеносных сосудов. Автором впервые проведена оценка взаимосвязи между степенью повышения значений изучаемых параметров ангиогенеза и клиническими особенностями псориаза, характеризующими тяжесть его проявлений. В работе впервые было изучено влияние системной терапии с разным механизмом действия (метотрексата, адалимумаба и нетакимаба) на показатели ангиогенеза. На основании анализа динамики изученных биомаркеров ангиогенеза и клинических индексов, характеризующих динамику позитивных изменений поражения кожи, ногтей и суставов в процессе лечения метотрексатом автор обосновывает тот факт, что статистически значимые изменения показателей

ангиогенеза наступают раньше, чем происходит улучшение клинической картины. Этот важный элемент новизны проведенного исследования послужил основанием для обоснования предложенных алгоритмов оценки раннего прогноза терапевтического ответа пациента на метотрексат. Также в работе получены данные об однородности характера изменений биомаркеров ангиогенеза при лечении различными методами системной терапии. Было показано, что применение генно-инженерной биологической терапии, в частности, ингибиторов фактора некроза опухоли альфа и, в большей степени, ингибиторов ИЛ-17, позволяет достичь большего воздействия на исходно завышенные показатели ангиогенеза, что сопровождается улучшением клинических результатов лечения.

Значимость для науки и практики полученных результатов

На основании проведенных исследований автор предложил критерии прогноза клинического эффекта метотрексата, основанные на оценке динамики значений биомаркеров ангиогенеза (плазменная концентрация фактора роста эндотелия сосудов и Эп-1, значение среднего диаметра сосудистых клубочков и степень повышения доплеровского кровотока кожи в области псориатической бляшки и ногтевого ложа пораженных ногтей) у больных псориазом через 1 месяц от начала лечения. Также были разработаны критерии прогноза достижения клинического эффекта метотрексата, адалимумаба и нетакимаба, основанные на оценке динамики значений предложенных биомаркеров ангиогенеза в ранние сроки лечения (1 и 3 месяца).

Основные положения, выводы и рекомендации научной работы внедрены в практику работы ведущих региональных лечебно-профилактических учреждений здравоохранения: ГБУЗ Республики Крым «Клинический кожно-венерологический диспансер» и поликлиники клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности: 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки), в соответствии с пунктами 1 и 3 паспорта научной специальности.

Полнота освещения результатов в печати

По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы, отражающие основные результаты диссертации, из них 4 статьи в изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Министерства наук и высшего образования Российской Федерации, 1 статья в журнале, включенном в международную базу цитирования Scopus, что свидетельствует о высоком научно-методическом уровне полученных результатов.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 113 страницах печатного текста и состоит из разделов: «введение», «обзор литературы», «материалы и методы исследования», «результаты собственных исследований», «заключение», «выводы», «практические рекомендации» и «список литературы». Список литературы содержит 216 источников, текст иллюстрирован 15 рисунками и 25 таблицами.

В разделе «Введение» приводятся сведения, обосновывающие актуальность диссертационного исследования, сформулирована цель и обозначены задачи работы, представлены данные о научной новизне и практической значимости исследования, методах исследования и основных положениях, выносимых на защиту.

В первой главе представлен обзор литературы, который хорошо структурирован и содержит данные о роли патологического ангиогенеза в патогенезе псориаза, лабораторных и инструментальных методах оценки его выраженности и возможном применении этих методов для оценки клинической эффективности системных препаратов для лечения псориаза. В

литературном обзоре также проводится анализ механизмов действия и клинических результатов методов системной терапии псориаза, данные изучения их воздействия на патологический ангиогенез. Литературный обзор содержит анализ достаточного количества источников как отечественных, так и зарубежных авторов, и позволяет получить достаточно полное представление об изучаемой проблеме.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования, подробно описана методика воспроизведения применявшихся методов изучения ангиогенеза, а также описаны критерии включения, дизайн исследования, методы статистической обработки данных.

В третьей главе представлены результаты самостоятельно проделанной автором работы. Диссертационное исследование состоит из трех последовательно выполненных и связанных между собой частей. На первом этапе проводилось изучение клинических данных и показателей ангиогенеза у 132 больных вульгарным псориазом среднетяжелого и тяжелого течения. Все больные исследовались с целью изучения особенностей поражения кожи, ногтей и костно-мышечных проявлений заболевания с консультацией ревматолога. На основании проведенных исследований автором были изложены морфологические характеристики сосудов, полученные при видеодерматоскопии псориазных бляшек в сравнении с непораженной кожей, результаты проведения ультразвукового исследования кожи, дополненного доплерографией, а также значения концентрации фактора роста эндотелия сосудов и эндотелина-1 в плазме крови. Автор выявил прямую корреляционную связь между значениями показателей напряженности ангиогенеза, полученными с помощью разных методов, а также корреляционные связи между некоторыми показателями и значениями клинических индексов, оценивающих тяжесть псориаза. Были обоснованы данные о том, что плотность и диаметр сосудистых клубочков, выявляемых при видеодерматоскопии, уровень кровотока, определяемый при доплеровском ультразвуковом исследовании и значения концентрации

плазменных биомаркеров выше у больных с более высокой клинической активностью.

На втором этапе исследования у 82 больных автором была прослежена и сопоставлена динамика значений изучаемых биомаркеров ангиогенеза и клинических индексов, оценивающих тяжесть и распространенность поражения кожи, качество жизни, вовлеченность ногтей и суставов, в процессе лечения больных метотрексатом в дозе 15 мг в неделю в виде подкожных инъекций на протяжении 12 месяцев. В работе представлен подробный анализ корреляции между изменениями значений биомаркеров ангиогенеза и показателей клинической эффективности в разные временные промежутки от начала терапии. В этом разделе была продемонстрирована корреляционная связь между уменьшением среднего диаметра сосудистого клубочка, степени повышения доплеровского кровотока и концентрации фактора роста эндотелия сосудов и эндотелина-1 у больных псориазом в ранние сроки терапии (к концу первого месяца) и достижением клинического ответа по PASI75 через 3 месяца от начала терапии метотрексатом. Были обоснованы практические рекомендации по оценке вероятности достижения клинического эффекта метотрексата.

На третьем этапе исследования были изучены особенности влияния ингибитора фактора некроза опухоли альфа адалимумаба и ингибитора ИЛ-17 нетакимаба на показатели ангиогенеза в сопоставлении с динамикой клинических индексов у больных псориазом на протяжении 6 месяцев исследования, в которое вошли 92 пациента. В диссертационной работе представлены данные сравнения динамики показателей биомаркеров ангиогенеза у больных, принимавших адалимумаб, нетакимаб и метотрексат. Было показано, что генно-инженерные биологические препараты превосходят метотрексат по воздействию на биомаркеры ангиогенеза, что сопровождается повышением частоты достижения клинического улучшения по критериям PASI75.

В разделе «Заключение» суммированы результаты исследований, изложенных в третьей главе. Цель и задачи исследования четко сформулированы и отражены в тексте диссертации, изложенные выводы диссертационной работы логично вытекают из задач и не вызывают возражений, практические рекомендации обоснованы проведенным исследованием. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертаций и авторефератов (ГОСТ Р 7.0.11-2011).

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат написан в соответствии с требованиями к его оформлению и полностью отражает основные положения диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Петрова Алексея Андреевича нет. Имеются стилистические погрешности, опечатки, которые не влияют на общую положительную оценку работы. В процессе ознакомления с работой возникли два вопроса:

- Вы проводили ультразвуковое исследование с доплерографией, какие изменения в пораженной по сравнению с непораженной кожей вам удалось обнаружить?

- Имеются ли отличия изучаемых показателей, в том числе и кровотока, в зависимости от локализации выбранного для исследования участка?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Петрова Алексея Андреевича «Клиническое и прогностическое значение биомаркеров ангиогенеза у больных псориазом при применении системной терапии» является научно-

квалификационной работой, предлагающей новое решение научной задачи - создание научно-обоснованной системы мониторинга активности, прогноза и выбора методов системной терапии псориаза, имеющей существенное значение для дерматовенерологии, что соответствует требованиям п. 16 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 ректора № 0692/Р от 06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными приказом №1179 от 29.08.2023г.), а ее автор Петров Алексей Андреевич заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. – Дерматовенерология.

Официальный оппонент:

профессор образовательного отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук (3.1.23. – Дерматовенерология), профессор

Шарова Наталья Михайловна

Подпись 

Подлинность подписи д.м.н., профессора Шаровой Н.М. «заверяю»

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, доктор медицинских наук

Плахова Ксения Ильинична

Подпись 

12.01.2024г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России 107076, г. Москва, ул. Короленко, дом 3, стр. 2. Тел.: (499) 885-20-40, e-mail: info@cnikvi.ru

