

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ Львова Андрея Николаевича на диссертационную работу Маглаперидзе Майи на тему: «Оптимизация диагностики и лечения псориаза, ассоциированного со стрептококковой инфекцией» 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 темы выполненной работы

Актуальность диссертационной работы Маглаперидзе М. определяется значительной распространенностью псориаза (Пс), который оставаясь на достаточно высоком уровне характеризуется четкой тенденцией к росту тяжелых форм псориаза, что создает серьезную медико-социальную проблему. Патологический процесс нередко сопровождается не только поражением кожи, но и системными проявлениями в виде полиартритов, нефритов, гепатитов и др.. Проводимые во многих странах исследования до настоящего времени не позволили окончательно установить этиологию псориаза. Большинство исследователей указывают на участие в генезе Пс генетических, иммунных и средовых факторов. Особое внимание

обращается на, что среди разнообразных экзогенных факторов, запускающих иммунопатологические реакции при Пс, по-видимому, имеет значение частое выявляемое у данных больных нарушение микробиоты кожи, слизистой горла и кишечника. Иммунные реакции при Пс сопровождаются безудержной активацией митоза эпидермальных клеток, нарушением их кератинизации и дифференцировки, синтезом цитокинов и медиаторов, индуцирующих воспалительную реакцию в дерме. В результате этого формируются хронические бляшки с активными CD8+ Т-лимфоцитами и нейтрофилами. В сыворотке крови обнаруживают антитела к антигенам клеток рогового и зернистого слоев эпидермиса с формированием иммунных комплексов в эпидермисе псориатических элементов. В роли триггеров, запускающих патологический процесс у пациентов с генетической предрасположенностью к псориазу, выступают различные инфекционные заболевания. Так, установлена четкая связь между каплевидным псориазом и инфекцией верхних дыхательных путей, вызванной β -гемолитическим стрептококком группы А.

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

Степень обоснованности результатов проведенных исследований, выводов и рекомендаций является адекватной поставленной цели и вытекающим из нее задачам, основана на применении современных высокоинформативных методов. Объем исследованного материала (90 больным со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза) является достаточным для достижения цели исследования. Достоверность полученных результатов исследований и

представленных данных базируется на тщательном планировании дизайна диссертационной работы. Проведенный выбор групп больных для обследования и лечения полностью соответствует целям и задачам, поставленным в работе. Использованные клинические, иммунологические, аналитические и статистические исследования проведены в соответствии с нормативными требованиями и соответствующими рекомендациями по их применению. Выводы и практические рекомендации проведенной работы иллюстрируются данными, представленными в таблицах и рисунках, логически вытекают из результатов проведенных исследований и в полной мере подтверждают положения выносимые на защиту. Содержание диссертационной работы соответствует современным общемировым тенденциям, обладает актуальным значением и востребовано в клинической практике. Статистическая обработка полученных данных проведена корректно с использованием высокоинформативных и современных методов, что свидетельствует о достоверности полученных результатов.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Достоверность результатов обусловлена достаточным для объективного анализа материалом (90 со среднетяжелым, тяжелым течением псориаза), использованием современных высокоинформативных методов диагностики, оптимальных методов статистического анализа проведенных исследований.

Полученные диссертантом новые научные данные определяют теоретическую и практическую значимость работы. Впервые на основе выявленных новых звеньев этиопатогенеза при псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией разработана новая комплексная методика

лечения, включающая ПУВА-терапию в сочетании с комбинированной терапией дисбактериоза слизистой горла и кишечника. Впервые проведена оценка эффективности воздействия ПУВА-терапии на исходно нарушенный микробиоценоз кожи у пациентов с псориазом, ассоциированным со стрептококковой инфекцией методом ХМСМ.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проанализированы эпидемиологические и клинические особенности течения псориаза у наблюдаемых пациентов и выявлены факторы, которые следует учитывать при разработке комбинированной терапии больных Пс на современном этапе. С помощью метода ХМСМ при псориазе, ассоциированном со стрептококковой инфекцией, изучен расширенный спектр микроорганизмов на коже, в горле, в кишечнике, среди них выявлены виды стрептококков, ранее не описанных как этиологически значимые при псориазе: *Peptostreptoc.*, маркеры кишечных микроорганизмов на коже и в горле, а в кишечнике - повышенный уровень *Prop. Acnes* и эндотоксина, рассматриваемые как новые звенья этиопатогенеза при Пс. На основе расширенной оценки микробиоценоза на коже, в горле, кишечнике у обследованным пациентом псориазом разработан алгоритм комплексной терапии, включающий с учетом нарушения микробиоты применением: в горле - местных антисептиков и слабо-солевых растворов; в кишечнике - местных антисептиков, пробиотики; на коже - сочетание ПУВА- местных антисептиков.

Рекомендовано оценивать микробиоценоз кожи, горла, кишечника при тяжелых формах псориаза методом ХМСМ микробных маркеров и в случае выявленного дисбактериоза назначить корректирующую терапию. Рекомендуется для оценки эффективности терапии проводить исследования

ХМСМ в динамике до и после лечения. Прежде всего, на коже, при возможности – в мазке из горла и кишечника.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология и областям исследований: п. 3. «Современные клинические проявления кожных и венерических заболеваний, их роль в комплексной диагностике. Клинико-лабораторные параллели».

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По материалам диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России; 1 - иная статья, 4 – тезисы материалов конференций, 1 - учебное пособие.

Структура и содержание диссертации

Диссертация представлена на 112 страницах компьютерного текста, включает: введение, литературный обзор, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений и список литературы, состоящий из 247 источников, из которых 108 отечественные и 139 зарубежные. Диссертация оформлена 11 таблицами, 15 рисунками, 4 фотографиями.

Во введении представлены данные об актуальности, степени разработанности темы диссертационного исследования, сформулированы цель, задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов исследования,

личный вклад автора, апробация результатов работы, соответствие диссертации паспорту специальности, внедрение результатов исследования, публикации, объем и структура работы.

В первой главе представлен аналитический обзор современных отечественных и зарубежных научных публикации, посвященных современным представлениям об особенностях клинического течения Пс, основных этапах его патогенеза, качестве медицинской помощи пациентам Пс. На основании объективного анализа обширного литературного материала, автор приходит к заключению о целесообразности и перспективности данного исследования. Изучаемая проблематика достаточно полно представлена в обзоре литературы, он написан хорошим литературным языком. Изложение текста последовательное с использованием большого объема современных отечественных и зарубежных источников.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлены объект и предмет исследования, дана общая характеристика пациентов, подробно описаны этапы исследования, методика лечения больных Пс.

Методический уровень полностью соответствует современным стандартам клинико-иммунологических и статистических исследований в дерматовенерологии. Объектом данного исследования являлись 90 пациентов со среднетяжелом и тяжелом течением псориаза. В соответствии с поставленными задачами был использован комплекс современных методов исследования, включающих общеклинические лабораторные исследования, иммуноферментные анализ, аналитический и статистический методы. При выполнении диссертационного исследования, автором была использована

методология, базирующаяся на использовании комплекса современных адаптированных к задачам исследования методов и методических приемов клинико-лабораторного исследования с последующей статистической обработкой и научным анализом полученных данных. Объем исследованного материала и методы его статистической обработки достаточны для получения достоверных результатов и выводов.

В третьей главе автором представлена клиническая характеристика пациентов с псориазом. Диссертантом показано, что клиническая картина заболевания у наблюдавшихся пациентов характеризовалась разнообразием симптоматики, возникающей вследствие полиморфизма высыпаний. Для оценки тяжести кожного процесса использован стандартизованный метод оценки – определение индекса PASI (Psoriasis area and severity index) в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению псориаза (МЗ РФ 2020). Индекс тяжести течения Пс (PASI) составлял: у пациентов основной группы $35,3 \pm 3,65$, у пациентов контрольной группы – $37,4 \pm 2,9$. Частота рецидивов: 2 раза в году у 55,5 % (50) больных, 3 раза в году у 44,5% (40) больных.

Всем пациентам основной группы и группы сравнения ($n = 90$) проведено комплексное клинико-лабораторное обследование до начала лечения и по окончании курсовой терапии. Все наблюдаемые пациенты с псориазом в период проведения обследования методом – хромато-масс-спектрометрического анализа микробных маркеров (ХМСМ) имели жалобы на высыпания на коже. Обследования проводились до начала лечения. В клинических анализах крови у наблюдаемых пациентов среднее значение показателей составляло: лейкоцитов; СОЭ; нейтрофилов; лимфоцитов. У пациентов группы сравнения показатели клинических анализов крови были

сопоставимы. Таким образом, у всех пациентов основной группы и группы контроля были показатели общего воспаления (уровень СОЭ и общий уровень лейкоцитов у всех пациентов были на верхней границе нормы). В биохимическом анализе крови уровень общего белка, белковых фракций, мочевины, креатинина, билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы были в пределах нормы. Методом ХМСМ установлен расширенный спектр микроорганизмов на коже, в горле, в кишечнике, среди них выявлены виды стрептококков, ранее не описанных как этиологически значимые при псориазе: *Peptostreptoc.*, маркеры кишечных микроорганизмов на коже и в горле, а в кишечнике-повышенный уровень *Prop. asnes* и эндотоксина, рассматриваемые как новые звенья этиопатогенеза при Пс.

У большинства больных Пс основной группы на фоне комплексной терапии (ПУВ-терапия + комбинированное лечение дисбактериоза) ремиссия сохранялась в течение 1 года. Частота рецидивов снизилась с $2,5 \pm 0,31$ до $0,5 \pm 0,1$ с статистической достоверностью ($p < 0,01$). У больных Пс контрольной группы частота рецидивов сохранялась почти прежней с незначительным снижением с $2,3 \pm 0,25$ до $1,5 \pm 0,1$

В заключении представлено обсуждение результатов проведенного исследования, свидетельствующего о достижении цели исследования путем решения поставленных задач.

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне, все разделы проведенного исследования изложены ясно и убедительно. Выводы диссертационной работы Маглаперидзе М основанные на результатах анализа значительного объема клинико-лабораторного материала, четко аргументированы, вытекают из содержания выполненного исследования. Диссертационная работа полностью отражает положения,

выносимые на защиту. Перечень научных публикаций, представленный по теме диссертационного исследования в полной мере отражает основные результаты диссертации.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов исследования, соответствуют содержанию диссертации, цели и задачам исследования, положениям, выносимым на защиту.

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.

Достоинство и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний, влияющих на положительную оценку представленной диссертации нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Маглаперидзе М на тему: «Оптимизация диагностики и лечения псориаза, ассоциированного со стрептококковой инфекцией» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология является научно-квалификационной работой, в которой на основании результатов проведенного исследования впервые была разработана схема комплексного лечения псориаза, включающая не только коррекцию нарушенного микробиоценоза кожи и кишечника, но и лечебную и профилактическую

