

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по науке и
международным связям

ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского,

доктор медицинских наук, профессор


Какорина Е.П.

« 22 » февраля 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» о научно – практической значимости диссертационной работы Никурадзе Виктории Олеговны на тему: «Патогенетическое обоснование применения моноклональных антител к ИЛ-17А у пациентов с рефрактерным псориазом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность темы диссертационной работы не вызывает сомнений, поскольку проблема рефрактерного псориаза обусловлена его выраженным влиянием на качество жизни пациентов и представляет собой труднорешаемую терапевтическую задачу как с клинической, так и с научной точки зрения, что говорит о важности поиска новых методов лечения. Целью лечения псориаза является, в первую очередь, подавление пролиферативной активности кератиноцитов, нормализация их дифференцировки, снижение иммунного воспаления в дерме и устранение дисбаланса цитокинов.

Определенная революция терапии тяжелых форм псориаза произошла с появлением «биологических препаратов», благодаря которым золотым стандартом измерения конечной точки клинических исследований стали PASI 90 и PASI 100.

На сегодняшний день имеются убедительные данные, подтверждающие центральную роль ИЛ-17А в патогенезе псориаза и важность биологической терапии, нацеленной на него. Секукинумаб, изучению которого посвящено данное исследование, представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело к человеческому иммуноглобулину G1к (IgG1к) и обладает селективным действием в отношении ИЛ-17А. Изучение эффективности и безопасности секукинумаба у больных псориазом средней и тяжелой степени тяжести как нового метода лечения псориаза, оказывающего воздействие на патогенетические звенья системного процесса является актуальной задачей, а полученные результаты имеют важное теоретическое и практическое значение.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Никурадзе Виктории Олеговны выполнена в полном соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научная новизна исследования и полученных результатов

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.

В ходе терапии у пациентов было выявлено снижение показателей дерматологического индекса качества жизни ($p < 0,01$). Показано, что применение ингибитора ИЛ-17А значительно улучшило качество жизни пациентов вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести.

В ходе диссертационного исследования выявлено, что лечение пациентов с вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести препаратом ингибитором ИЛ-17А продемонстрировало высокую эффективность и безопасность, и позволило достичь полной клинической ремиссии на протяжении года наблюдения PASI 90 и PASI 100 при проведении монотерапии и в комбинации с метотрексатом у 31% и 32% пациентов соответственно. Лечение ингибитором ИЛ-17А пациентов с вульгарным псориазом привело к сокращению степени пролиферативной активности кератиноцитов, а также уменьшению степени выраженности воспалительной реакции в коже.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Установлено, что терапия ингибитором ИЛ-17А оказывает иммуносупрессивный эффект в виде снижения изначально высокого уровня ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-22, ФНО- α , ИНФ- γ , показатели которых коррелируют с положительной кожной динамикой.

С учетом клинико-лабораторных показателей и динамики уровня цитокинов разработана новая патогенетически обоснованная методика комбинированного лечения пациентов с вульгарным псориазом средней и тяжелой степени тяжести с применением секукиумаба в сочетании с метотрексатом. Данная методика позволила вдвое уменьшить поддерживающую дозу секукиумаба до 150 мг и добиться выраженного клинического эффекта, сопоставимого с монотерапией секукиумабом.

Проведенное иммуногистохимическое исследование на фоне терапии секукиумабом 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.

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую и педагогическую работы кафедры и клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственных медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Степень обоснованности и достоверности

Автором было проведено исследование, включающее 50 пациентов с вульгарным псориазом. Использованные методы диагностики информативны и имеют высокую научную обоснованность. Все пациенты обследованы согласно цели и задачам исследования. Полученные результаты научно обоснованы и подтверждены проведенным статистическим анализом. Выводы, полученные в ходе проведения исследования, полностью соответствуют поставленным целям и задачам

Личный вклад автора

Автором сформированы цель 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 клинико-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.

Публикации научных статей и участие автора в научно-практических конференциях подтверждают значительный вклад в проведение исследований.

Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования: от постановки задач до обсуждения результатов и формулировки аргументированных выводов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Никурадзе Виктории Олеговны могут быть использованы в лечебной работе практикующих врачей-дерматовенерологов как амбулаторного, так и стационарного звена. Полученные результаты и основные положения диссертации могут быть использованы в учебной программе профессионального и дополнительного образования по специальности «дерматовенерология».

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

Результаты диссертационной работы отражены в 6 печатных работах включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 107 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает

217 источников, в том числе 87 отечественных и 130 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 2 таблицами и 24 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, изложена степень ее разработанности на современном этапе, четко обозначены цели и задачи, методология исследования, положения, выносимые на защиту, сформулированы научная новизна и практическая значимость результатов диссертационного исследования.

В обзоре литературы дается полное представление о значимости проблемы изучения роли ИЛ-17А в патогенезе заболевания и лечения больных вульгарным псориазом. Проводится анализ отечественной и зарубежной литературы по данной тематике.

Во второй главе представлены основные этапы исследования, материалы и методы.

В третьей главе представлены результаты самостоятельно проделанной автором работы. В ходе исследования установлено, что применение секукинумаба значительно улучшает качество жизни пациентов вульгарным псориазом, что подтверждается достижением клинической ремиссии или значительного улучшения кожного процесса и может служить критерием эффективности проведенной терапии. Кроме того, определение уровня цитокинов в крови у больных псориазом после проведения лечения показало значительное снижение ИНФ- γ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-22, ФНО- α , что является важным патогенетическим обоснованием применения секукинумаба. Нормализация уровня цитокинов соответствовала клиническому улучшению течения кожного процесса, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии. В результате проведенной терапии секукинумабом в гистологической картине пациентов с вульгарным псориазом наблюдалось исчезновение паракератоза, сглаживание сосочков, уменьшение воспалительного инфильтрата, отсутствие нейтрофильных лейкоцитов в нем. Иммуногистохимическое исследование на фоне терапии выявило существенное уменьшение пролиферативной активности кератиноцитов Ki-

67+- клеток, а также уменьшение интенсивности воспалительной инфильтрации в виде снижения экспрессии CD3, CD45RO, CD68.

В заключении подведены итоги диссертационной работы и сформулированы основные выводы по результатам исследования.

Выводы и практические рекомендации соответствуют результатам диссертационной работы. Список литературы оформлен в соответствии с требованиями действующего ГОСТа.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, отражает основное содержание диссертации, раскрывает основные положения, выносимые на защиту.

Исследование проведено на высоком методическом уровне, выполнен достаточный анализ и детальная интерпретация полученных результатов. Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Никурадзе Виктории Олеговны «Патогенетическое обоснование применения моноклональных антител к ИЛ-17А у пациентов с рефрактерным псориазом» является научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – совершенствование диагностики и терапии больных вульгарным псориазом.

По объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, диссертация полностью соответствует всем критериям и требованиям, изложенных в п. 16 Положения о присуждении ученых 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 диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук,

а ее автор, Никурадзе Виктория Олеговна, достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Отзыв обсужден на совместном заседании отделения дерматовенерологии и кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (протокол № 6 от 20.02.2023).

Заведующий кафедрой
дерматовенерологии и дерматоонкологии
ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор

Молочков Антон Владимирович

Подпись д.м.н., профессора Молочкова А.В. заверяю.

Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук,
профессор



Берестень Наталья Фёдоровна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Адрес организации: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, дом 61/2, корпус 1.
Тел: +7(499) 674-07-09; e-mail: moniki@monikiweb.ru