

ОТЗЫВ

официального оппонента

профессора кафедры кожных и венерических болезней Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.И. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, доктора медицинских наук, доцента Хайрутдинова Владислава Ринатовича 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

Псориаз и подходы к его лечению в течение многих лет остаются в центре внимания дерматологов. Несмотря на достигнутый прогресс в лечении этого заболевания и возможность с помощью современных методов лечения достичь полного отсутствия псориазических высыпаний на коже, вопросы оптимизации терапии псориаза являются актуальным предметом научных исследований. Так, в качестве системной терапии первой линии согласно действующим клиническим рекомендациями используется метотрексат. Только по истечению трехмесячного срока при неэффективности этого препарата врач-дерматовенеролог может принять решение о назначении генно-инженерной биологической и таргетной терапии. Между тем, в настоящее время практически отсутствуют прогностические маркеры, оценивающие вероятность и возможность достижения стабильного клинического эффекта при лечении метотрексатом, также как и критерии выбора препаратов с разным механизмом действия у конкретного больного псориазом, исходя из особенностей клинической картины, вовлечения в

патологический процесс ногтевых пластин и костно-мышечной системы.

Автором диссертационного исследования использован перспективный подход к разработке критериев прогноза ответа пациента на системную терапию, который основан на изучении выраженности патологического ангиогенеза. С целью изучения ангиогенеза у больных псориазом был применен комплексный подход, включающий визуализацию капилляров при проведении цифровой дерматоскопии, изучении кровотока в коже с помощью ультразвуковой доплерографии и определение фактора роста эндотелия сосудов и эндотелина-1 в крови. Таким образом исследование Петрова А.А. посвящено изучению актуальной проблемы и базируется на современных методах изучения ангиогенеза.

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

Диссертационное исследование Петрова А.А. основано на изучении показателей ангиогенеза у 185 пациентов с вульгарным псориазом среднетяжелого и тяжелого течения. В работе применяются информативные методы исследования: изучение плазменных концентраций основных активаторов ангиогенеза, таких как фактор роста эндотелия сосудов и эндотелин-1, адекватные методы неинвазивной визуализации капилляров кожи в области псориатической бляшки, а также исследование кровотока в области бляшки при помощи ультразвуковой доплерографии. В ходе работы было изучено влияние на показатели ангиогенеза ряда широко используемых методов системной терапии псориаза: метотрексата, ингибитора фактора некроза опухоли-альфа адалимумаба и ингибитора ИЛ-17 нетакимаба.

Выборки больных достаточны по объему, сформированы в соответствии с четкими критериями включения и невключения в исследование. Полученные результаты обработаны с применением адекватных методов статистики и могут считаться достоверными. В диссертации сформулированы цель и задачи, которым соответствуют

представленные в работе результаты, отраженные в выводах и практических рекомендациях.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

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 работы Петрова А.А. состоит в том, что автор предпринял комплексное изучение напряженности ангиогенеза одновременно с помощью различных методов, исследуя процесс ангиогенеза на морфологическом и функциональном уровне. На основании изучения воздействия метотрексата, адалимумаба и нетакимаба, автору удалось выявить общие закономерности влияния системной терапии на изучаемые показатели ангиогенеза и установить, что изменение этих показателей опережает наступление клинического эффекта препаратов. Эти изменения были использованы автором для поиска наиболее информативных маркеров, коррелирующих с будущим развитием клинического эффекта, среди которых следует отметить изменения диаметра капиллярных клубочков в области псориатической бляшки, достижение отсутствия доплеровских сигналов в проекции псориатической бляшки и снижение плазменного уровня фактора роста эндотелия сосудов. Петровым А.А. впервые изучены особенности влияния метотрексата, адалимумаба и нетакимаба на показатели ангиогенеза.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Автором предложены прогностические критерии достижения клинического эффекта метотрексата в ранние сроки лечения, основанные на динамике плазменной концентрации фактора роста эндотелия сосудов и эндотелина-1, морфологических особенностей капиллярных скоплений в области псориазных бляшек и степени повышения кровотока в коже и ногтевом ложе пораженных ногтей. Было показано, что уже через 1 месяц по этим показателям можно судить о вероятности достижения клинического эффекта при применении метотрексата, адалимумаба и нетакимаба.

Основные положения, выводы и рекомендации научной работы внедрены в практику работы 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 печатные 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 соответствует высокому научно-методическому уровню 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.

Раздел «Введение» содержит сведения, обосновывающие актуальность диссертационного исследования, сформулированную цель и обозначенные задачи работы, представлены данные о научной новизне и практической значимости исследования, методах исследования и основных положениях, выносимых на защиту.

В первой главе (обзор литературы) автором диссертационной работы проведен анализ имеющихся данных о патогенезе псориаза, участии различных про- и противовоспалительных факторов в механизме развития заболевания. Достаточно полно отражены сведения о роли патологического ангиогенеза в развитии клинических проявлений болезни, методах его изучения, представлены данные о работах, в которых изучалось влияние системной терапии псориаза на его показатели. Литературный обзор содержит анализ достаточного количества источников как отечественных, так и зарубежных авторов, и полностью раскрывает накопленные знания о существе изучаемой проблемы.

Во второй главе (материалы и методы исследования) представлены методы изучения ангиогенеза, характеристика больных, критерии включения и невключения больных в исследование, описаны дизайн исследования и методы статистической обработки полученных данных.

В третьей главе представлены результаты самостоятельно проделанной автором работы. Диссертационное исследование проводилось на основе изучения маркеров ангиогенеза у больных вульгарным псориазом среднетяжелого и тяжелого течения. Автором были изучены характеристики

капиллярных скоплений у больных псориазом при помощи видеодерматоскопии. Было показано, что размер и плотность этих скоплений значительно повышены в коже, пораженной псориазом. При изучении уровня кровотока в псориазных бляшках и ногтевом ложе ногтей с псориазной ониходистрофией были установлены особенности повышения кровотока. Также отмечено повышение содержания фактора роста эндотелия сосудов и эндотелина-1 в плазме крови у больных псориазом по сравнению с лицами контрольной группы. В дальнейшем были изучены взаимосвязи между изменением показателей ангиогенеза и выраженностью и площадью поражения кожи, вовлечением ногтей и суставов.

У 82 больных псориазом Петровым А.А. была изучена динамика данных видеодерматоскопии, ультразвуковой доплерометрии, плазменных концентраций фактора роста эндотелия сосудов и эндотелина-1 при лечении метотрексатом, были получены данные о существенном изменении среднего диаметра расширенных капилляров, степени повышения кровотока в бляшках и ногтевом ложе при ультразвуковой доплерографии и уровня фактора роста эндотелия сосудов к концу первого месяца терапии метотрексатом. Автором продемонстрированы корреляционные связи между значениями показателей клинической эффективности по динамике общепринятых индексов оценки эффективности лечения PASI, NAPSИ и DAS28 через три месяца от начала лечения метотрексатом и изменениями значений показателей ангиогенеза.

В дальнейшем в работе представлены данные о влиянии адалимумаба и нетакимаба в сравнении с метотрексатом на клинические показатели и значения биомаркеров ангиогенеза. Определены особенности влияния этих препаратов на патологический ангиогенез и установлен факт корреляции между достигаемым клиническим эффектом и силой влияния этих препаратов на показатели ангиогенеза.

В разделе «Заключение» изложены основные результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. 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.

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 актуальной 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 кафедры кожных и венерических болезней
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
доктор медицинских наук (3.1.23. – Дерматовенерология), доцент

Хайрутдинов Владислав Ринатович

Подпись

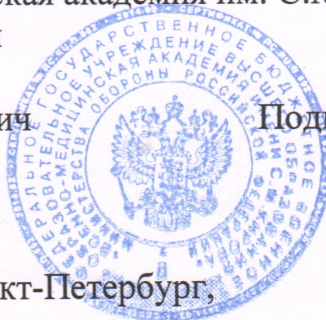
«15» 01 2024

Подлинность подписи профессора Хайрутдинова В.Р. заверяю:
Начальник отдела организации научной работы
и подготовки научно-педагогических кадров
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ
полковник медицинской службы

Овчинников Дмитрий Валерьевич

Подпись

«23» 01 2024



Адрес организации: 194044, Санкт-Петербург,
Ул. Академика Лебедева, дом 6.
Тел.: 8 (812) 292-32-06, e-mail: vmeda-nio@mail.ru
<https://www.vmeda.org>