

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по науке и
международным связям ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского, д.м.н., профессор



Какорина Е.П.

« 10 » января 2024 г

ОТЗЫВ

ведущей организации государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертации Петрова Алексея Андреевича на тему «Клиническое и прогностическое значение биомаркеров ангиогенеза у больных псориазом при применении системной терапии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология

Актуальность темы выполненной работы

Работа посвящена вопросу оптимизации проведения системной терапии у больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. В настоящее время вопрос о выделении группы больных с неблагоприятным прогнозом ответа на лечение метотрексатом имеет важное значение для своевременного принятия решения об изменении схемы лечения больного и раннего назначения генно-инженерных биологических и таргетных препаратов. В этой связи разработка новых методов оценки активности системного воспалительного процесса и прогноза ответа пациента на системную терапию псориаза, основанных на изучении патогенетических механизмов иммуноопосредованного процесса, представляется одним из перспективных подходов для оптимизации показаний для коррекции системной терапии заболевания. Учитывая важную роль патологической активации ангиогенеза в патогенезе различных клинических проявлений псориаза, оценка

возможности применения его биомаркеров в клинической практике с целью оптимизации системы прогнозирования терапевтического ответа на системную терапию является актуальной научно-практической задачей современной дерматологии.

Связь работы с планом соответствующих отраслей наук и народного хозяйства

Диссертационная работа Петрова Алексея Андреевича выполнена в полном соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Министерства высшего образования и науки Российской Федерации.

Новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе Петрова Алексея Андреевича впервые у пациентов с псориазом проведена комплексная оценка показателей ангиогенеза с параллельным изучением содержания в плазме крови фактора роста эндотелия сосудов и эндотелина-1 (ФРЭС и Эн-1), дерматоскопических и ультразвуковых характеристик ангиогенеза в области псориазических бляшек. Автором проведено изучение взаимосвязей между изменениями показателей, характеризующих выраженность ангиогенеза, и клиническими особенностями течения псориаза, тяжестью его проявлений, в том числе и степенью вовлечения в патологический процесс ногтей и костно-мышечной системы. В ходе диссертационного исследования выявлено, что вероятность достижения клинического улучшения по критериям PASI50 через 3 месяца от начала терапии метотрексатом выше у больных с отсутствием доплеровского кровотока и снижением среднего диаметра сосудистых клубочков, наблюдаемом в более ранние сроки от начала лечения (уже через 1 месяц от начала терапии); вероятность достижения клинического улучшения

поражения ногтей по критериям NAPSI50 через 6 месяцев выше при отсутствии доплеровского кровотока в ногтевом ложе через 3 месяца от начала терапии.

Впервые изучено влияние системной терапии с разным механизмом действия (метотрексата, адалимумаба и нетакимаба) на динамику дерматоскопических, ультрасонографических и лабораторных показателей ангиогенеза, выявлены особенности их влияния на показатели ангиогенеза, а также был проведен анализ взаимосвязей между скоростью наступления клинического эффекта терапии и динамикой биомаркеров ангиогенеза на протяжении 12-месячного периода. В результате исследования выявлено, что под влиянием нетакимаба отмечалось более выраженное снижение плотности и среднего диаметра сосудистых клубочков, адалимумаба - плотности сосудистых клубочков по сравнению с метотрексатом, что сопровождалось большей процентной долей достижения клинического улучшения по критериям PASI и ACR. У больных, принимавших адалимумаб, не наблюдалось снижение уровня эндотелина-1, в отличие от больных, принимавших метотрексат и нетакимаб.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В результате комплексного анализа динамики биомаркеров ангиогенеза у больных псориазом во время лечения метотрексатом, адалимумабом и нетакимабом была обоснована возможность использования в качестве дополнительных критериев активности псориаза ряда показателей: плазменная концентрация фактора роста эндотелия сосудов и ЭН-1, значение среднего диаметра сосудистых клубочков и степень повышения доплеровского кровотока кожи в области псориатической бляшки и ногтевого ложа пораженных ногтей. 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 диагностической работы отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Клинический кожно-венерологический диспансер» и поликлиники клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки КФУ им. В.И. Вернадского, в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии института «Медицинская академии им. С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

Личный вклад автора

Лично автором на основании тщательного анализа современных литературных источников по исследуемому вопросу сформулированы 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-anamnestическую оценку; получение биологического материала для последующего иммуноферментного анализа; проведение цифровой дерматоскопии, ультрасонографии и доплерографии; 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.

Рекомендаций по использованию результатов работы и выводов

Результаты диссертации могут быть использованы в работе практического здравоохранения, а именно в лечебной работе практикующих врачей-дерматовенерологов амбулаторного и стационарного звена.

Полученные результаты и основные положения диссертации могут быть включены в учебные программы профессионального и дополнительного профессионального образования по специальности «Дерматовенерология».

Печатные работы

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 свидетельствует о высоком научно-методическом уровне полученных результатов.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа изложена на 113 страницах печатного текста и состоит из разделов: «введение», «обзор литературы», «материалы и методы исследования», «результаты собственных исследований», «заклучение», «выводы», «практические рекомендации» и «список литературы». Список литературы содержит 216 источников, текст иллюстрирован 15 рисунками и 25 таблицами. «Введение» посвящено актуальности проведенного исследования, обозначены цель и задачи работы, научная новизна, практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту.

В первой главе приводится обзор литературы, в котором проанализированы 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. Литературный обзор содержит анализ достаточного количества источников как отечественных, так и зарубежных, и позволяет получить достаточно полное представление об изучаемой проблеме.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования, подробно описаны критерии включения, дизайн исследования, методы статистической обработки данных.

В третьей главе представлены результаты самостоятельно проделанной автором работы. В ходе первого этапа исследования было установлено, что лабораторные и инструментальные показатели ангиогенеза статистически значимо повышены у больных псориазом по сравнению с контрольной группой. Кроме того, отдельные биомаркеры ангиогенеза коррелировали между собой и с степенью тяжести псориаза, что позволило сделать вывод о возможности использования их для оценки активности псориаза. На втором этапе исследования была проведена оценка клинической эффективности и изучено влияние 12-месячного приема метотрексата на показатели ангиогенеза. На третьем этапе исследования было проведено изучение влияния адалимумаба и нетакимаба на изучаемые биомаркеры ангиогенеза во взаимосвязи с динамикой показателей клинической эффективности, представлены результаты сравнительного анализа результатов лечения.

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к написанию диссертаций и авторефератов (ГОСТ Р 7.0.11-2011).

Текст автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

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. Принципиальных замечаний по диссертационной работе Петрова Алексея Андреевича нет.

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, содержащей новое решение актуальной научной задачи – выявление корреляционных связей между биомаркерами ангиогенеза и показателями клинической эффективности препаратов 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.

Отзыв обсужден на совместной научной конференции сотрудников отделения дерматовенерологии и кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 10 от «12» декабря 2023 г.)

Заведующий кафедрой дерматовенерологии
и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор
(14.01.10 – кожные и венерические болезни)

 Молочков А.В.

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

Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор

 Берестень Н.Ф.

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

129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.

Тел.: 8-495-681-55-85, e-mail: moniki@monikiweb.ru

www.monikiweb.ru