

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Хайрулдинова Владислава Ринатовича на диссертационную работу Рычковой Ирины Владимировны «Коррекция метаболических нарушений больших псориазом, находившихся на генно-инженерной биологической терапии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Актуальность темы диссертации

В последнее время отмечается рост тяжелых, распространенных, торпидных к лечению форм псориаза, увеличение числа случаев заболевания в молодом возрасте, а также коморбидной патологии, которая приводит к более тяжелому течению псориаза, ухудшению качества жизни и сокращению её продолжительности.

На основании имеющихся литературных данных известно, что у больных псориазом повышен риск развития метаболических нарушений, возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, что приводит к уменьшению продолжительности жизни. Коморбидная патология, встречающаяся при псориазе, влияет на тяжесть течения заболевания, снижает эффективность системной терапии, в том числе и таргетной. Результаты исследований свидетельствуют о наличии общих патогенетических механизмов псориаза и метаболических нарушений. Патогенетической основой псориаза, абдоминального ожирения, атеросклероза, уевента является хроническое субклиническое системное воспаление.

В настоящее время для лечения наиболее тяжелых форм псориаза и псориазического артрита используются генно-инженерные биологические препараты. Наличие коморбидной патологии у большого псориазом необходимо учитывать при выборе метода терапии. Имеются противоречивые сведения о влиянии ГИВТ на коморбидную патологию, в том числе на метаболические нарушения. Изучение патогенетических механизмов развития

псориаза и коморбидных заболеваний является актуальной задачей дерматовенерологии.

Требуется дальнейшего изучения вопрос о роли генетической предрасположенности в развитии псориаза и коморбидных заболеваний. В литературе имеются единичные сообщения о наследуемом характере ожирения, высказываются предположения о существовании общих генетических детерминант у псориаза и абдоминального ожирения.

В свете вышеизложенного диссертационная работа Рычковой И.В., посвященная повышению эффективности терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза с метаболическими нарушениями с использованием комплексной терапии, включающей генно-инженерный биологический препарат (устекинумаб), сахароснижающий препарат (метформин) и регулятор аппетита (сибутрамин), является актуальной и практически значимой.

Степень обобщенности и достоверности результатов проведенных исследований, научных положений, выводов и рекомендаций

В соответствии с поставленной целью – повышение эффективности терапии больных тяжелым и среднетяжелым псориазом с учетом коррекции метаболических нарушений, четко сформулированы и обоснованы задачи исследования.

В ходе исследования были проанализированы данные анамнеза, лабораторных методов исследования, динамики клинической картины заболевания с использованием дерматологических индексов PASI, DLQI, выполнено определение генных полиморфизмов. Проведена оценка эффективности терапии (с использованием дерматологических индексов, изменения лабораторных показателей) больных среднетяжелым, тяжелым псориазом как между группами с метаболическим синдромом и без него, получающих терапию генно-инженерным биологическим препаратом, так и внутри группы (больных псориазом с метаболическим синдромом), получающих комплексную терапию (генно-инженерные биологические препараты, сахароснижающие и регуляторы аппетита).

Использованы современные методы исследования (клинические, лабораторные, молекулярно-генетические) и корректные методы обработки статистических данных, соответствующие критериям доказательной медицины, а также результатам аналитической оценки научных трудов российских и зарубежных ученых. В ходе работы диссертантом использовано 283 литературных источника, включающих опубликованные отечественные и зарубежные монографии, статьи из периодических изданий, которые послужили основой для обобщения накопленных знаний в исследуемой области и отправной точкой для выявления актуальных задач и разработки методологии их решения.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием адекватных методов статистического анализа. В связи с этим, сформулированные выводы являются доказанными и обоснованными.

Научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Научная достоверность и новизна полученных результатов диссертационной работы

Научная новизна диссертационной работы Рычковой И.В. не вызывает сомнений, так как в современной отечественной и зарубежной литературе встречаются единичные публикации, посвященные комплексной терапии больших псориазом с коморбидной патологией, получающих генно-инженерные биологические препараты.

В диссертационном исследовании впервые были выявлены особенности клинической картины и течения псориаза у больных с МС: поздняя манифестация заболевания, непрерывно-рецидивирующее течение, торпидность к системной иммуносупрессивной терапии, приверженность выпаданиям к крупным складкам, гениталиям, более редкое поражение ногтевых пластинок, высокая частота коморбидных состояний. Также установлены критерии, влияющие на степень тяжести псориаза и снижающие

эффективность терапии: индекс массы тела (ИМТ), артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, дислипидемия.

В работе впервые выявлена ассоциация между риском развития абдоминального ожирения у пациентов с псориазом и носительством генотипа АА аллеля А полиморфизма G(-2548)A гена лептина, а также генотипа АА и аллеля А гена рецептора адипонектина-2 A(+219)T. Данные варианты могут являться предикторами развития ожирения у больных псориазом, что необходимо учитывать при выборе тактики ведения пациентов.

На основании выявленных клинико-биохимических показателей впервые разработан и научно обоснован метод комплексного лечения больных псориазом с метаболическим синдромом, получающих генно-инженерные биологические препараты, с включением метформина и сибутрамина, позволяющий эффективность терапии больных со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза.

О научной достоверности полученных результатов свидетельствует использование современных методов исследования, соответствующих поставленным задачам, адекватная статистическая обработка полученных данных, непосредственное участие соискателя в получении и анализе экспериментальных данных, достаточное количество наблюдений. Сформулированные научные положения и выводы данного исследования аргументированы, обоснованы и вытекают из полученных фактов.

Практическая значимость

Практическая значимость полученных автором результатов очевидна. Комплексная терапия, включающая применение генно-инженерной биологической терапии, сахароснижающих препаратов и регуляторов аппетита (метформин и релуксин соответственно) показала высокую эффективность у больных псориазом с метаболическим синдромом, подтвержденную оценкой клинической картины с помощью дерматологических индексов и анализом изменений биохимических показателей, что позволило оптимизировать терапию, привести к нормализации биохимические показатели, участвующие в атерогенезе (индекс

агерогенности и инсулинорезистентность), а также увеличить выживаемость терапии.

Оценка структуры содержания и оформления работы

Диссертационная работа И.В. Рычковой изложена на 152 страницах машинописного текста, оформлена в классическом стиле, состоит из введения, пяти глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, собственных результатов исследования, отраженных в двух главах, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Изложенный в диссертации материал соответствует поставленной цели и задачам исследования. Диссертация носит законченный характер, иллюстрирована 31 рисунком и 34 таблицами.

Основные положения диссертации опубликованы в 10 печатных работах в журналах, из них 7 в рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

В разделе «Введение» автором четко формулирована и обоснована актуальность темы диссертации, сформулирована цель исследования, определены задачи, указаны научная новизна, практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

В первой главе, посвященной обзору основных современных и отечественных зарубежных источников литературы, отображены эпидемиология, значение генетической предрасположенности в развитии псориаза и коморбидной патологии, в частности метаболического синдрома, современные взгляды на патогенетические механизмы этих двух заболеваний, а также перспективные направления в терапии псориаза и метаболического синдрома.

Во второй главе приводится описание основных методов и материалов исследования. Автором определены критерии включения/исключения в исследование. Дана общая характеристика 68 больным среднетяжелым, тяжелым псориазом, получавших терапию генно-инженерным биологическим препаратом устекинумаб. Детально описаны методы исследования, способы статистической обработки полученных результатов. Статистические методы

использованы грамотно, выборка проверялась на нормальность распределения, использование параметрических и непараметрических критериев достоверности зависело от характера выборки.

Третья глава посвящена результатам собственных клинических исследований и характеристике больных псориазом. В данной главе подробно описана клиническая картина псориаза на момент госпитализации в зависимости от тяжести заболевания и наличия коморбидной патологии (метаболического синдрома). Проанализированы данные анамнеза с анализом гендерного распределения, дебюта заболевания, возраста его возникновения, роли провоцирующих факторов, наличия коморбидной патологии, длительности заболевания, частоты обострений и эффективности предшествующей иммуносупрессивной терапии. Также глава содержит результаты генотипирования – встречаемость генотипов и аллелей полиморфизма G(-2548)A гена лептина, гена адипонектина G(+276)T и полиморфного гена рецептора адипонектина-2 A(+219)T у больных псориазом с абдоминальным ожирением и без него.

В четвертой главе представлены результаты оценки эффективности терапии больных среднетяжелым, тяжелым псориазом с метаболическим синдромом и без него, получавших лечение генно-инженерным биологическим препаратом устекинумаб (по индексам PASI и DLQI), а также подробно представлены результаты лабораторных исследований, в частности изменение биохимических показателей в двух группах (с МС и без) на фоне терапии препаратом устекинумаб. В группе больных псориазом с метаболическим синдромом установлены корреляционные связи и тренды между следующими показателями: абдоминальным ожирением, индексом атерогенности, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией и индексом PASI ($p < 0,001$).

В пятой главе подробно описаны результаты оценки эффективности комплексной терапии, включающей генно-инженерный биологический препарат устекинумаб, сахароснижающие препараты и регуляторы аппетита больных среднетяжелым, тяжелым псориазом с метаболическим синдромом.

Заключение диссертации отображает краткое содержание проделанной автором работы. В данном разделе подведены итоги проведенных исследований, из которых логично и четко сформулированы подходы к комплексному лечению больных среднетяжелым, тяжелым псориазом с коморбидной патологией, находящихся на генно-инженерной биологической терапии.

Выводы диссертационной работы вытекают из результатов проделанной работы, достоверны, логичны и полностью соответствуют поставленным целям.

В автореферате отражены основные положения диссертации, он написан четко и ясно, иллюстрирован таблицами и рисунками.

В целом, принципиальных замечаний по работе нет. Имеются отдельные недостатки, которые носят стилистический характер и не влияют на общую оценку работы, ее научную и практическую ценность.

Вопросы к диссертанту:

1. Было ли отмечено влияние терапии препаратом устекинумаб на течение имеющихся у пациентов с псориазом заболеваний сердечно-сосудистой системы?
2. Можете ли Вы объяснить механизм развития абдоминального ожирения у пациентов с псориазом, имеющих изученные полиморфизмы гены лептина и рецептора адипонектина-2?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Рычковой Ирины Владимировны «Коррекция метаболических нарушений больных псориазом, находящихся на генно-инженерной биологической терапии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни, является самостоятельной законченной научно-исследовательской работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача дерматовенерологии, заключающаяся в повышении эффективности терапии больных тяжелым и

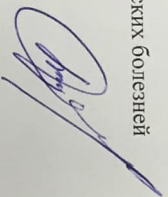
средствительным размером с метаболическими нарушениями, с использованием комплексного метода лечения, включающего генно-инженерные биологические препараты, сахароснижающие препараты и регуляторы аппетита.

Представленная диссертационная работа по актуальности, научной новизне, практической значимости и объему выполненных исследований полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 года, с изменениями, внесенными 21.04.2016 г. № 335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Рыжкова Ирина Владимировна, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Официальный оппонент:

Доцент кафедры кожных и венерических болезней
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская
академия им. С.М.Кирова» МО РФ
доктор медицинских наук, доцент

В.Р. Хайруллин



« 18 » 01 2021 г.

Подпись д.м.н., доцента Хайруллина В.Р. заверяю:
Ученый секретарь ФГБВОУ «Военно-медицинская
академия им. С.М.Кирова» МО РФ
Заслуженный деятель науки РФ,
д.м.н., профессор

В.Н. Цыган



« 18 » 01 2021 г.

Адрес организации: 194044, Санкт-Петербург,
улица Академика Лебелева, дом 6.
Тел.: 8 (812) 292-32-06,
E-mail: vmeda-nio@mil.ru
Сайт организации: <https://www.vmeda.org>