

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, Коротаевой Т.В. на диссертационную работу Свищенко Светланы Игоревны «Персонализированный подход к назначению антицитокиновой терапии больным псориазом с учетом клинических и иммунологических показателей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 - кожные и венерические болезни.

Актуальность темы диссертации

В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости псориазом и увеличение количества больных с тяжелыми формами заболевания, включая поражение опорно-двигательного аппарата в виде псориатического артрита, которые характеризуются отсутствием длительных ремиссий на фоне проводимой терапии и торпидностью течения патологического процесса. В последние годы терапия псориаза также как и псориатического артрита, претерпела значительные изменения, что связано, в первую очередь, с открытием ряда цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе заболевания, в первую очередь фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкинов (IL) 12, 23, 17 и других. Полученные данные о ключевой роли этих цитокинов, легли в основу нового подхода в лечении псориаза – применение моноклональных антител, направленных на ингибирование этих цитокинов. Их характеризует высокая специфичность, обеспечивающая селективное действие на определенные звенья патогенеза иммуновоспалительных заболеваний при этом физиологические механизмы функционирования иммунной системы затрагиваются в минимальной степени. Следует отметить, что несмотря на активное применение генно-инженерных биологических препаратов, их высокую эффективность как в отношении псориаза, так и поражения суставов, в последние годы было показано, что у части пациентов не всегда удается достичь желаемого результата от терапии или с течением времени эффект от лечения снижается, то есть развивается первичная или вторичная неэффективность. Учитывая

все перечисленное, а также высокую стоимость данных лекарственных средств, что ложится значимым экономическим бременем на систему здравоохранения в целом, тема диссертационной работы Свищенко С. И., посвященная разработке персонализированного подхода к назначению антицитокиновых препаратов больным псориазом с учетом клинко-иммунологических показателей является весьма актуальной.

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

Автором сформулирована цель исследования: разработка персонализированного подхода к назначению антицитокиновой терапии больным псориазом с учетом клинко-иммунологических показателей. В соответствии с поставленной целью четко сформулированы и обоснованы задачи исследования.

В ходе проведенного исследования проанализирована клиническая эффективность антицитокиновых препаратов с различными механизмами действия (ингибиторы ФНО- α - адалимумаб и инфликсимаб, моноклональные антитела к IL 12/23 - устекинумаб), а также наиболее широко применяемого как при псориазе, так и при псориатическом артрите цитостатического препарата метотрексат.

Определены критерии включения и исключения, методы и критерии оценки результатов лечения (динамика тяжести и площади псориаза PASI и BSA), сроки наступления клинического эффекта для каждого препарата, проанализировано количество больных достигших и не достигших значительного эффекта от терапии с учетом тяжести псориаза и наличия или отсутствия поражения суставов. Это позволило автору определить клинические критерии к назначению биологических препаратов.

Подробно описаны коморбидные заболевания в исследуемой группе больных псориазом, показано, что чаще наблюдаются заболевания сердечно-сосудистой системы и метаболические нарушения.

С применением мультиплексного анализа определен уровень различных цитокинов в крови больных псориазом, в том числе в зависимости от наличия или отсутствия поражения суставов, показана динамика их изменений на фоне терапии антицитокиновыми и цитостатическим препаратами. Эти данные легли в основу определения иммунологических критериев эффективности терапии, а систематизация полученных данных позволила автору сделать грамотные выводы и представить рекомендации к назначению антицитокиновой терапии больным псориазом.

Работа характеризуется высоким современным методическим уровнем проведенных исследований, а полученные результаты информативны и подтверждены современными методами статического анализа.

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

Научная достоверность и новизна результатов диссертационной работы

Научная новизна диссертационной работы Свищенко С. И. не вызывает сомнений, так как в современной отечественной и зарубежной литературе имеются лишь единичные работы посвященные вопросам персонализированной биологической и цитостатической терапии у больных псориазом, отсутствуют столь подробные данные о цитокиновом профиле у этой категории больных, в том числе и в зависимости от наличия или отсутствия поражения суставов, мало сведений о динамике основных цитокинов в крови больных псориазом на фоне биологической и цитостатической терапии, а также о взаимосвязи между клиническими и иммунологическими параметрами. Впервые в рамках реальной клинической практики показана сходная эффективность антицитокиновых препаратов с различным механизмом действия как на активность псориаза, так и суставов, показано преимущественное влияние на активность псориаза, но не суставов биологического препарата из группы моноклональных антител к IL 12/23 по

сравнению с ингибиторами ФНО- α . Впервые на большой группе больных с псориазом показана высокая распространенность коморбидных заболеваний, особенно сердечно-сосудистой системы и метаболических нарушений.

Научная достоверность результатов подтверждается применением современных методик сбора и обработки информации, достаточным числом представленных наблюдений, применением современных методов иммунологического обследования образцов крови и статистической обработки данных.

Практическая значимость

Значимость полученных результатов для практики очевидна, так как разработанный с учетом клинических и иммунологических показателей персонализированный подход к назначению антицитокиновой терапии больным псориазом позволяет оптимизировать терапию, свести к минимуму случаи отсутствия эффекта, тем самым уменьшить фармако-экономические затраты связанные с назначением антицитокиновых препаратов. Практические рекомендации, разработанные автором, могут быть использованы в практике врачей-дерматовенерологов и позволят персонализировано назначать биологические препараты, сократив случаи неэффективности лечения.

Достоинства и недостатки содержания и формулировки диссертации

Диссертационная работа изложена на 148 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 39 таблицами, 25 рисунками, состоит из введения, главы с описанием данных литературы, главы материалы и методы, 2-х глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, содержащего 19 отечественных и 149 зарубежных источников.

Во **введении** подробно изложены актуальность диссертационной работы, научная новизна, практическая значимость, сформулированы цель и задачи, основные положения, выносимые на защиту.

В ГЛАВЕ I (обзор литературы) приводится обзор литературных источников, посвященных роли цитокинов в патогенезе псориаза, современным методам лечения псориаза и псориатического артрита, а также современным зарубежным и отечественным исследованиям эффективности антицитокиновых препаратов в лечении больных псориазом и псориатическим артритом.

В ГЛАВЕ II описываются использованные автором материалы и методы исследования. Приводится подробная характеристика включенных в исследование пациентов. Описываются методы лечения в каждой исследуемой группе больных. Материал в данной главе иллюстрирован большим количеством таблиц и рисунков, приведены методы статической обработки данных.

ГЛАВА III посвящена подробному анализу полученных собственных результатов изучения клинической эффективности препаратов адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб в сравнении с метотрексатом. Автором описаны изменения в течение кожного процесса больных псориазом на разных сроках терапии в зависимости от ее вида, подтвержденные изменениями индекса PASI. Проведен анализ клинико-иммунологических данных больных в зависимости от степени ответа на терапию.

В ГЛАВЕ IV подробно изложены результаты широкого изучения уровня цитокинов у больных псориазом. Приведены сравнительные данные об уровне цитокинов у больных псориазом и здоровых лиц, у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, у больных с поражением и без поражения суставов. Проведен глубокий анализ результатов изучения динамики уровня цитокинов у больных под влиянием препаратов адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб и метотрексат, а также определена корреляционная взаимосвязь между исходным уровнем цитокинов и выраженностью клинического эффекта по каждому антицитокиновому препарату.

В главе **заключение** автор приводит краткое описание проведенных исследований и результатов, обобщает полученные данные.

Выводы, сделанные автором, обоснованы, достоверны и логичны, отвечают на поставленные задачи и соответствуют результатам проведенного исследования.

В качестве обсуждения результатов исследования хотелось бы уточнить следующее: 1. Какие параметры в рамках предложенной Вами персонифицированной биологической терапии необходимо учитывать в первую очередь - клинические или иммунологические? 2. Влиял ли фактор коморбидности, в частности, наличие метаболических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний или активность суставного процесса на результаты терапии? 3. Нет необходимости сравнивать результаты динамики цитокинов под влиянием лечения с группой контроля. 4. Как Вы объясните положительные результаты терапии при использовании сравнительно низких доз метотрексата?

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

Заключение

Диссертационная работа Свищенко Светланы Игоревны «Персонализированный подход к назначению антицитокиновой терапии больным псориазом с учетом клинических и иммунологических показателей», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи, посвященной персонализации антицитокиновой терапии больных псориазом. По научной новизне, практической значимости полученных результатов и объему выполненных исследований, диссертационная работа Свищенко С.И. полностью соответствует требованиям п. 9 Положения «О Порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24. 09. 2013г., предъявляемым к кандидатским

диссертациям, а автор, Свищенко Светлана Игоревна, присуждения ей ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – «кожные и венерические болезни».

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук,
старший научный сотрудник отдела
ранних артритов
ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт ревматологии
им. В. А. Насоновой»

Корова

Т. В. Коротаева

115522, г. Москва,
ул. Каширское шоссе, 34а
тел. 84996144490

23.04.2015

Подпись д.м.н., Коротаевой Т.В. заверяю:

