

## **О Т З Ы В**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора  
Бакулева Андрея Леонидовича на диссертационную работу Рычковой  
Ирины Владимировны «Коррекция метаболических нарушений  
больных псориазом, находящихся 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**

Значительная распространенность псориаза среди населения (в разных странах его частота колеблется от 0,1 до 3%), его большая доля, составляющая 12-15%, в структуре общей дерматологической заболеваемости и, что особенно важно, четко наметившийся вектор роста тяжелых и торпидных к лечению форм, приводящих к развитию функциональных нарушений (псориатический артрит), утрате трудоспособности, ухудшению качества жизни, определяют медицинскую и социальную значимость данной проблемы.

В медицинской практике достаточно давно начало формироваться представление о сочетаемости заболеваний — коморбидности. Многочисленные исследования убедительно показали наличие ассоциации между псориазом и метаболическим синдромом (МС). Кроме того, известно, что псориаз - генетически предрасположенный дерматоз, с высокой долей генетической компоненты (70-80%). Появились публикации о генетическом наследовании ожирения (30-50%). В связи с этим возникает вопрос о возможности наличия конкордантных генов, кодирующих оба заболевания. Коморбидный фон влияет на тяжесть течения заболевания, снижает

эффективность терапии и продолжительность жизни пациентов, в большей степени за счет сердечно-сосудистой патологии.

Убедительные данные последних лет указывают на общие патогенетические механизмы псориаза и метаболических нарушений. Ключевым медиатором патогенеза псориаза и метаболического синдрома (абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, дислипидемия и кардиоваскулярная патология) является хроническое субклиническое воспаление. Эффективность терапии больных псориазом с МС может быть существенно ниже за счет наличия системного воспаления, более высокого уровня провоспалительных цитокинов в крови и коже.

Несмотря на то, что причина ассоциаций указанных заболеваний остается предметом научной дискуссии, формирование обоснованного индивидуального подхода в лечении дерматологических заболеваний, ассоциированных с метаболическими нарушениями, остается важной задачей клинической дерматологии.

Целью терапии псориаза является достижение контроля над заболеванием и улучшения качества жизни, особенно это касается больных со среднетяжелым и тяжелым течением псориазом, с вовлечением опорно-двигательного аппарата, что стало возможным при появлении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Повышенная масса тела пациентов является предиктором сниженного ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами. Следовательно, для улучшения терапевтического эффекта необходима коррекция метаболических нарушений у больных псориазом, получающих системную терапию, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами. Однако в клинических рекомендациях не учитываются коморбидные состояния, существенно влияющие на эффективность любой терапии. В связи с этим

вопрос изучения коморбидной патологии и влияние ее на тяжесть течения псориаза и эффективность терапии представляется весьма актуальным.

В этой связи целью диссертационного исследования Рычковой И.В. является повышение эффективности терапии больных тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза с учетом коррекции метаболических нарушений является весьма актуальной и практически значимой.

### **Степень обоснованности и достоверности результатов проведенных исследований, научных положений, выводов и рекомендаций**

В диссертационной работе решаемые автором задачи полностью соответствуют поставленной цели. Основные положения, выводы и практические рекомендации выполненной работы четко аргументированы, сформулированы кратко и полностью соответствуют теме исследования, статистически обоснованы и доказаны.

Исследование проводилось по этапам согласно разработанному дизайну. Обследовано 68 больных среднетяжелым, тяжелым псориазом: 32 – пациенты без метаболического синдрома, 36 – с метаболическим синдромом. В качестве группы сравнения выступили 30 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

В ходе исследования проведен анализ данных анамнеза, изменения лабораторных показателей, динамики клинической картины заболевания с использованием дерматологических индексов PASI, DLQI, результатов генотипирования ДНК. Оценка эффективности терапии (с использованием дерматологических индексов, динамики лабораторных результатов) больных среднетяжелым, тяжелым псориазом между группами с и без метаболического синдрома, получающих терапию генно-инженерным биологическим препаратом.

В работе оценено влияние комплексной терапии больных псориазом с метаболическим синдромом, включающей генно-инженерные биологические

препараты, сахароснижающие и регуляторы аппетита на изменение биохимических показателей (индекс атерогенности, инсулинорезистентности) и дерматологических индексов (PASI, DLQI).

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

Научные положения, выносимые на защиту, практические рекомендации и выводы, сформулированные автором, обоснованы, достоверны и документально подтверждены. Поставленные задачи решены.

### **Научная достоверность и новизна полученных результатов диссертационной работы**

Научная новизна и достоверность полученных данных не вызывает сомнений. При анализе клинической картины и течения заболевания у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом с метаболическим синдромом были выявлены следующие особенности: позднее начало заболевания, непрерывно-рецидивирующее течение, торпидность к системной иммуносупрессивной терапии, локализация высыпаний в крупных складках, в области гениталий, более редкое поражение ногтевых пластинок, высокая распространенность коморбидных состояний. Впервые установлены корреляционные взаимосвязи между индексом массы тела, артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью, дислипидемией и индексом PASI.

Впервые доказана роль аллеля А полиморфизма G(-2548)A гена лептина, генотипа AA и аллеля А гена рецептора адипонектина-2 A(+219)T в формировании риска развития ожирения у больных псориазом. Данные варианты могут являться предикторами развития ожирения у больных псориазом, что необходимо учитывать при выборе тактики ведения пациентов.

Результаты клинико-биохимических исследований позволили обосновать комплексный подход в терапии больных среднетяжелым, тяжелым псориазом с коморбидной патологией, находящихся на лечении генно-инженерными биологическим препаратами, с включением сахароснижающих препаратов (метформин) и регуляторами аппетита (сибутрамин) и разработать практические рекомендации, повышающие эффективность терапии данных больных.

Достаточный объем полученного фактического материала, адекватные методы статистической обработки обусловили получение достоверных данных. Научные положения, выносимые на защиту, практические рекомендации и выводы, сформулированные автором, обоснованы, достоверны и документально подтверждены. Поставленные задачи решены.

### **Практическая значимость**

Полученные в проведенном исследовании новые данные имеют несомненную практическую значимость, поскольку представляют собой существенный вклад в изучение патогенеза псориаза и метаболических нарушений, в частности абдоминального ожирения и разработку комплексного подхода в лечении больных среднетяжелым, тяжелым псориазом с коморбидной патологией, получающих генно-инженерные биологические препараты, что, несомненно позволит повысить эффективность терапии и тем самым значительно улучшить качество жизни данной категории пациентов. Практические рекомендации, разработанные автором, могут быть использованы в практике врачей-дерматовенерологов с целью увеличения выживаемости терапии.

### **Оценка структуры содержания и оформления работы**

Представленная диссертация изложена в классической форме и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения (3-х глав),

заклучения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Объем, включая рисунки и таблицы, составляет 152 машинописных страниц. Список литературы состоит из 283 источников, в том числе 90 отечественных и 193 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 31 рисунком и 34 таблицами.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, отражена степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, изложена новизна и практическая значимость, положения, выносимые на защиту исходя из современных представлений о патогенезе, клинике и лечении псориаза, количестве публикаций по теме работы и личном вкладе автора в ее выполнение.

Первая глава посвящена литературному обзору. Она состоит из 6 подглав, в которых представлена подробная информация об этиологии, роли генетической предрасположенности в развитии псориаза и абдоминального ожирения, иммунопатогенезе этих двух заболеваний, клинической картине, а также подробно освещены современные методы терапии больных псориазом и абдоминальным ожирением. Приведенные данные современной научной литературы систематизированы и логически отражают актуальность проведенного исследования.

Во второй главе (материалы и методы исследования) содержится информация о пациентах, включенных в исследование, приводятся критерии включения и исключения пациентов из исследования. Подробно описаны используемые методы и методологии исследования, показаны способы статистической обработки. Примененные в работе методы статистической обработки позволяют считать полученные диссертантом результаты исследований достоверными.

Третья глава посвящена результатам собственных клинических исследований и клинической характеристике больных псориазом, находящихся на генно-инженерной биологической терапии. Подробно

представлена характеристика групп пациентов, учитывая наличие коморбидной патологии (метаболического синдрома). Проведен анализ данных анамнеза, включая: гендерное распределение, дебют заболевания, возраста его возникновения, роль провоцирующих факторов, наличие коморбидной патологии, длительность заболевания, частоту обострений и эффективности, предшествующей иммуносупрессивной терапии. Также глава содержит результаты генотипирования образцов ДНК: анализ распределения генотипов и аллелей полиморфного гена лептина G(-2548)A, гена адипонектина G(+276)T, гена адипонектина G(+276)T.

В четвертой главе автором представлены данные по изучению корреляционных взаимосвязей между абдоминальным ожирением, индексом атерогенности, инсулинорезистентностью, артериальной и индексом PASI в группе пациентов больных псориазом с абдоминальным ожирением. Дана оценка эффективности терапии больных среднетяжелым, тяжелым псориазом с и без метаболического синдрома, получавших лечение генно-инженерным биологическим препаратом устекинумаб, учитывая дерматологические индексы 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 пятой главе подробно описаны результаты эффективности комплексной терапии больных среднетяжелым, тяжелым псориазом с метаболическим синдромом, включающей генно-инженерный биологический препарат устекинумаб, сахароснижающие препараты (метформин) и регуляторы аппетита (сIBUTрамин).

В заключении обсуждаются результаты, полученные при решении задачи, связанной со снижением эффективности терапии у больных среднетяжелым, тяжелым псориазом с коморбидной патологией. Необходимость и

целесообразность применения комплексной терапии у данной группы пациентов с целью повышения терапевтической эффективности.

Выводы закономерно вытекают из обоснованных и достоверных фактических результатов, отражают суть исследования, соответствуют названию, цели и поставленным задачам.

Основные результаты диссертационной работы достаточно полно отражены в 10 печатных работах, из них 7 в рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

В целом, диссертационная работа Рычковой И.В. актуальна, выполнена на высоком методическом уровне и достаточном материале. Полученные результаты достоверны. Текст диссертации изложен хорошим литературным языком последовательно и логично. Основные положения научной работы четко обозначены, результаты наглядно иллюстрированы.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации.

Имеются ряд вопросов по сути работы.

1. Почему при оценке эффективности терапии применялся индекс PASI, а не были использованы другие специальные индексы, позволяющие более точно оценить эффективность предпринятой терапии в отношении «проблемных» зон, которые часто вовлекаются в патологический процесс при псориазе и коморбидных состояниях?
2. Были ли случаи стойкого снижения терапевтической эффективности устекинумаба при долгосрочном его применении (так называемый феномен «ускользания терапевтического ответа»)?



3. Какие нежелательные явления были зафиксированы в процессе долгосрочной комбинированной терапии устекинумабом, метформином и сибутрамином?

Принципиальных замечаний по работе нет, имеющиеся отдельные недостатки носят стилистический характер и не влияют на общую оценку работы, ее научную и практическую ценность.

### **Заключение**

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-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение научной задачи, заключающейся в обосновании и разработке комплексного подхода к терапии больных тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза с метаболическими нарушениями, получающих генно-инженерные биологические препараты, а также выявлена ассоциация между развитием абдоминального ожирения у больных псориазом, что позволит повысить эффективность терапии данных пациентов.

Представленная работа своей актуальности, новизне, научно-практической значимости и объему выполненных исследований полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства российской Федерации №842 от 24.09.2013г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а сам автор, Рычкова Ирина Владимировна, заслуживает

присуждения ей искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни.

**Официальный оппонент:**

**Заведующий кафедрой дерматовенерологии  
и косметологии ФГБОУ ВО Саратовский  
ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор**

**А.Л. Бакулев**

*14 января 2021г.*

Адрес: 410012, Приволжский федеральный округ,  
Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

<http://www.sgmu.ru/>, e-mail: [al\\_ba05@mail.ru](mailto:al_ba05@mail.ru)

тел.+7(8452)-22-38-55

