

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Бакулева А.Л. 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 настоящее время персонализированная терапия является одним из приоритетных направлений в здравоохранении, цель которого подбор наиболее оптимального лечения для каждого конкретного больного. Персонализированная терапия больных псориазом имеет особое значение в связи с учащением случаев тяжелых форм, резистентных к различным видам терапии и зачастую приводящих к инвалидизации.

Системная терапия больных псориазом включает в себя цитостатические препараты, синтетические ретиноиды, иммуносупрессивные и антицитокиновые средства. Антицитокиновые препараты являются наиболее современными средствами лечения псориаза и обладают рядом преимуществ по сравнению с остальными методами лечения, включая таргетный механизм действия, более быстрое наступление клинического ответа, возможность длительного применения, предупреждение развития тяжелых инвалидизирующих форм дерматоза.

Однако, несмотря на преимущества антицитокиновых препаратов, а также их доказанную высокую эффективность, установлено, что не у всех больных псориазом удается достичь выраженного клинического эффекта на фоне терапии этими лекарственными средствами.

Обращая внимание на высокую стоимость антицитокиновых препаратов, сходство в показаниях к назначению, диссертационная работа Свищенко С.И., посвященная разработке персонализированного подхода к

назначению антицитокиновой терапии больным псориазом, представляется весьма современной и актуальной.

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

В соответствии с поставленной целью исследования - разработка персонализированного подхода к назначению антицитокиновой терапии больным псориазом с учетом клинико-иммунологических показателей, автором сформулированы и обоснованы задачи исследования.

В ходе исследования диссертантом детально проанализирована клиническая эффективность антицитокиновых и цитостатического препаратов с учетом степени тяжести заболевания, а также наличия или отсутствия поражения суставов, что позволило сделать логичный вывод о преимуществе антицитокиновых препаратов в сравнении с метотрексатом, а также определить критерии к назначению препаратов в каждом отдельном случае.

Проведен глубокий анализ и тщательная статистическая обработка полученных в ходе изучения уровня цитокинов данных с использованием современных и адекватных поставленным цели и задачам методов медицинской статистики.

Полученные данные позволили автору сформулировать четкие рекомендации к назначению антицитокиновой терапии больным псориазом, основываясь на клинической картине заболевания и исходных уровнях циркулирующих в периферическом кровотоке цитокинов.

Научные положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и вытекают из фактических данных диссертации, полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

### **Научная достоверность новизны и результатов диссертационной работы**

Впервые, используя современные методы лабораторной диагностики, была изучена динамика уровня цитокинов в процессе антицитокиновой

терапии. В результате было убедительно показано снижение изначально повышенного уровня цитокинов на фоне терапии препаратами генно-инженерными биологическими препаратами инфликсимаб, устекинумаб, а также статистически достоверное отсутствие отчетливой динамики уровня цитокинов на фоне терапии препаратом адалимумаб.

Автором было проведено сравнительное изучение уровня цитокинов у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, а также динамики уровня цитокинов после лечения у больных тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза на фоне лечения антицитокиновыми препаратами и метотрексатом.

Проведенный анализ результатов диссертационной работы позволил выявить статистически значимую взаимосвязь между исходным уровнем цитокинов у больных псориазом и выраженностью терапевтического эффекта, что, несомненно, представляет научную новизну исследования.

### **Практическая значимость**

Значимость для науки и практики полученных автором результатов очевидна. Результаты проведенной диссертационной работы позволили разработать критерии, которые легли в основу персонализированного подхода к назначению антицитокиновой терапии больным псориазом.

Автором было показано значение особенностей клинической картины заболевания, включая степень тяжести и наличие (либо отсутствие) поражений суставов, а также исходного уровня циркулирующих цитокинов в сыворотке крови больных, в достижении выраженного эффекта от антицитокиновой терапии. Диссертантом четко сформулированы критерии, основываясь на которые следует назначать тот или иной антицитокиновый препарат конкретному больному.

### **Достоинства и недостатки содержания и формулировки диссертации**

Диссертационная работа изложена на 148 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 39 таблицами, 25 рисунками, состоит из введения, 4 глав с описанием данных литературы и результатов собственных

исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, содержащего 19 отечественных и 149 зарубежных источников.

Во **введении** автор приводит обоснование актуальности темы исследования, формулирует цель и задачи, обосновывает научную новизну и практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту.

**ГЛАВА 1 - обзор литературы** посвящен анализу отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации. Автор подробно описывает роль каждого цитокина в патогенезе псориаза, всесторонне раскрывает существующие проблемы эффективности и безопасности современных методов системной терапии псориаза. Диссертантом были подробно изучены и приведены примеры исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности антицитокиновой терапии у больных псориазом и псориатическим артритом. Проанализировав полученные в ходе изучения литературы данные, автор обозначил проблемы связанные с назначением антицитокиновых препаратов и определил возможные пути их решения.

**ГЛАВА 2 – материалы и методы** содержит информацию о пациентах, включенных в исследование, в том числе гендерные и возрастные признаки, длительность и тяжесть заболевания, наличие или отсутствие поражения суставов. В главе приводятся критерии включения пациентов в исследование для назначения антицитокиновой и цитостатической терапии. С целью объективной оценки полученных результатов автором сформированы сходные по полу, возрасту, длительности и тяжести заболевания группы. Диссертантом приведены данные о значении индекса PASI у каждого больного до начала терапии. Описаны методы статистической обработки данных, использованные в ходе выполнения работы.

**ГЛАВА 3 - клинические результаты лечения больных псориазом антицитокиновыми (адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб) и**

**цитостатическим (метотрексат) препаратами** посвящена оценке эффективности терапии по каждому препарату. Автором подробно изучена эффективность антицитокиновых препаратов на различных этапах лечения с расчетом индекса PASI. Определены недели терапии, когда регистрируются первые случаи достижения пациентами клинического выздоровления.

Диссертантом проанализированы группы пациентов с выраженным и недостаточным клиническим эффектом терапии по каждому препарату, что позволило сделать заключение о целесообразности назначения каждого препарата с учетом степени тяжести заболевания и наличия поражения суставов.

Проведен сравнительный анализ эффективности антицитокиновой и цитостатической терапии на основании количества больных, достигших клинического выздоровления, значительного улучшения, улучшения и незначительного улучшения. Выявлены особенности терапии антицитокиновыми и цитостатическим препаратами.

**В ГЛАВЕ 4 - динамика уровня цитокинов в процессе лечения больных псориазом антицитокиновыми и цитостатическим препаратами** автор проводил изучение уровня цитокинов у больных псориазом в сравнении со здоровыми лицами. Было показано статистически достоверное повышение большинства уровней цитокинов в периферической крови у больных псориазом по сравнению со здоровыми лицами. Также была изучена динамика уровня цитокинов на фоне проводимой терапии. В результате предпринятого лечения было установлено достоверное снижение уровня цитокинов на фоне терапии инфликсимабом и устекинумабом, и отсутствие достоверных изменений на фоне терапии адалимумабом у наблюдавшихся больных.

Диссертантом проводилось изучение уровня цитокинов у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, в результате была показана однонаправленная тенденция к повышению ряда цитокинов у больных

тяжелыми формами псориаза в сравнении со среднетяжелыми. Также был проведен корреляционный анализ, по результатам которого выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем IL11 и степенью тяжести псориаза.

С целью определения иммунологических критериев персонализированного подхода к назначению антицитокиновой терапии больным псориазом, проведено сравнительное изучение уровня цитокинов до лечения в крови больных с выраженным и с недостаточным клиническим эффектом терапии для каждого препарата в отдельности, а также корреляционный анализ между выраженностью клинического эффекта и уровнем цитокинов до лечения для каждого препарата в отдельности. Результаты проведенных исследований позволили автору определить иммунологические критерии персонализированного подхода к назначению антицитокиновой терапии.

В разделе **заключение** приводится краткое описание всех проведенных исследований и результатов, систематизация полученных данных, с акцентом на наиболее значимые результаты работы.

Выводы, сделанные автором логичны, обоснованы и достоверны, соответствуют результатам проведенного исследования, отвечают на поставленные задачи и представляются существенными для дерматовенерологической практики.

Принципиальных замечаний по работе нет, имеющиеся отдельные недостатки 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, заключающейся в разработке персонализированного подхода к назначению антицитокиновой терапии больным псориазом с учетом клинико-иммунологических показателей.

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:**

Профессор кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

*Саратов 2015*  
410028, г. Саратов,  
ул. Провиантская, 22  
Тел. 8452223855

А.Л. Бакулев

