

ОТЗЫВ

официального оппонента Разнатовского Константина Игоревича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой дерматовенерологии терапевтического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на диссертационную работу Аль-Хаватми Ахмада Абдель-Хамид Махмуда на тему «Алгоритм применения генно-инженерной биологической и цитостатической терапии при псориатической ониходистрофии», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология

Актуальность темы диссертационного исследования

Среди многообразия задач, возникающих перед врачами-дерматовенерологами, достаточно остро встает вопрос лечения и профилактики псориаза. Рост числа случаев, снижение возраста дебюта, утяжеление течения болезни с развитием тяжелых форм. Термин «трудные локализации» приобрел особенное значение именно при псориазе. Одной из «трудных» локализацией является ногтевая пластина. Актуальность проблемы терапии псориатической ониходистрофии обусловлена ее торпидностью к проводимому лечению. На сегодняшний день существует множество терапевтических опций, которые предполагают положительное влияние на псориатическое поражение ногтей, однако, пациенты зачастую отмечают неудовлетворенность результатами терапии из-за низкой эффективности топической терапии или множества побочных эффектов при применении системных препаратов. В практической медицине метотрексат может рассматриваться в качестве препарата первой линии при системной терапии псориаза как с вовлечением в процесс ногтевого аппарата, так и без, при развитии суставных поражений, а его внутриочаговое применение может рассматриваться как возможность избежать развития некоторых системных побочных эффектов. К сожалению, эти преимущества нивелируются рядом проблем, с которыми сталкиваются как пациенты, так и дерматологи в

процессе лечения пациентов с псориазом ногтей: болезненные ощущения при проведении внутриочаговых инъекций, невозможность точного расчета скорости и глубины проникновения препарата в ногтевую пластину и околоногтевые структуры, нарушения пациентом режима терапии, регулярный мониторинг при применении метотрексата и развитие побочных эффектов. Повышение эффективности и безопасности терапии псориаза ногтей стало возможно при внедрении в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Однако относительно непродолжительный отечественный и зарубежный опыт лечения псориаза ногтей с использованием ГИБП требует постоянного анализа и систематизации. Это важно в отношении применения цитостатической и биологической терапии в рамках определения этапности терапии псориаза ногтей.

Все вышеизложенное подтверждает, что исследование Аль-Хаватми Ахмада Абдель-Хамид Махмуда, посвященное разработке дифференцированного подхода к системной терапии псориаза ногтей, является актуальным и имеет большое научное и практическое значение.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Дизайн исследования и отбор групп обследованных участников тщательно спланирован. Методологический подход к проведению исследований адекватный, в работе представлен современный и информативный выбор методик. Достоверность полученных результатов, обоснованность выводов и положений подтверждаются достаточным количеством клинического материала, использованием адекватных поставленным задачам методов исследования, а также применением современных методов статистической обработки анализируемых данных. Полученные в работе данные статистически достоверны и согласуются с трудами известных отечественных и зарубежных исследователей.

Научную новизну диссертационной работы определяют ключевые результаты, полученные автором в ходе ее выполнения: получены данные о распространенности псориазической ониходистрофии среди амбулаторных

больных псориазом. Установлено, что ониходистрофия встречается у 69,3% пациентов с псориазом, находящихся на диспансерном наблюдении.

Второй элемент научной новизны связан с определением взаимосвязи структуры и клинических проявлений псориазической ониходистрофии и тяжести основного процесса. Соискателем проведена оценка частоты субъективных ощущений при псориазической ониходистрофии

В ходе научного исследования была выявлена достоверная корреляция между индексами PASI и NAPSИ, что позволило определить взаимосвязь клинических проявлений ониходистрофии и основного процесса. Продемонстрирована сравнительная эффективность системной терапии ИЛ-17 (нетакимабом и секукинумабом) и метотрексатом у пациентов с псориазической ониходистрофией.

На основании полученных данных автором была определена взаимосвязь развития признаков дистрофии ногтевых пластин и степенью тяжести псориаза и предложен алгоритм выбора системной (генно-инженерной биологической и/или цитостатической) терапии псориазической ониходистрофии.

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

Положения и выводы диссертации базируются на фундаментальных подходах к научному исследованию, представленных в классических и современных работах российских и зарубежных ученых. Работа Аль-Хаватми Ахмада Абдель-Хамид Махмуда выполнена на высоком научно-методологическом уровне, с разработкой программы научного исследования.

Все результаты исследования подвергались анализу и статистической обработке. При сравнении показателей между группами использовался критерий Стьюдента для нормальных выборок и критерий Манна-Уитни для негауссовских. Описательная статистика для нормальных выборок включала размер выборки, средние значения и стандартные отклонения $M (SD)$, для негауссовских – расчет среднего межквартильного размаха IQR . Учитывалась разница (медиана) между

первым и третьим квартилем $Me (Q1;Q3)$. Выявление корреляционных связей в выборках с нормальным распределением проводилось по коэффициенту корреляции Пирсона (r), а в выборках с негауссовским распределением при помощи коэффициента Спирмена. Вероятность ошибки первого рода считалась статистически значимой при менее 5% ($p < 0,05$). Таким образом, автором использованы современные методы статистического анализа исследуемых переменных и полученных данных.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным в работе цели и задачам. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно отражены в таблицах, графиках и рисунках. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов.

Ценность для науки и практики результатов работы

Научно-практическая значимость проведенного исследования состоит в разработке алгоритма, в основу которого легла оценка тяжести основного псориатического процесса, оценка клинических проявлений ониходистрофии и индекс оценки тяжести поражения ногтей. Полученные автором данные об особенностях клинического течения псориатической ониходистрофии имеют практическую ценность для персонализации и объективизации определения тяжести поражения ногтевых пластин при основном процессе с целью терапевтической коррекции не только поражения ногтей, но и псориатического процесса в целом. Для этого в процессе исследования была показана статистическая достоверная взаимосвязь между этими показателями

Научно-практическая значимость работы также состоит в том, что автором оценена распространенность псориатической ониходистрофии среди пациентов с псориазом, наблюдающихся амбулаторных условиях.

Полученные результаты могут лечь в основу дальнейших перспективных исследований по оптимизации терапии псориаза ногтей, увеличить

эффективность и безопасность системной терапии, оптимизировать расходы на лечение пациентов и снизить нагрузку на медицинский персонал.

Структура и содержание работы

Диссертация Аль-Хаватми Ахмада Абдель-Хамид Махмуда представлена на 107 страницах компьютерного текста и оформлена согласно существующим требованиям, содержит 21 таблицу и 21 рисунок. Работа состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, содержащего 178 источников, из них отечественных – 40 и зарубежных – 138.

Во **введении** доказательно обоснована актуальность выбранной темы диссертационного исследования, чётко сформулированы цели и задачи, изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, определены положения, выносимые на защиту.

Первая глава включает в себя обширный обзор научной литературы, посвящённый тематике псориатической ониходистрофии, и раскрывает проблемы, связанные с диагностикой, описывает современные подходы к проведению лечения псориатической ониходистрофии. Анализ данной главы позволяет отметить, что автор владеет изучаемой проблемой и хорошо ориентирован в научных трудах отечественных и зарубежных исследователей, посвящённых теме диссертационной работы.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследований. В главе подробно изложена программа исследования, описаны применяющиеся методики, оборудование, материалы и объём исследования. Следует отметить, что все использованные методы исследований современны и адекватны поставленным задачам.

В **третьей главе** представлены результаты собственных исследований и разработанный алгоритм, в основу которого легла оценка тяжести основного псориатического процесса, оценка клинических проявлений ониходистрофии и

индекс оценки тяжести поражения ногтей. Для этого в процессе исследования была показана статистическая достоверная взаимосвязь между этими показателями.

В результате проведенных исследований была определена частота встречаемости симптомов поражения ногтевых пластин в амбулаторной практике: наиболее распространенными проявлениями при легком течении псориаза являлись точечные вдавления (67,8%), продольные гребни (87,8%) и онихолизис (26,1%). Часто встречающимися симптомами поражения ногтевых пластинок при псориазе среди пациентов со значениями $BSA \geq 20\%$, $PASI > 20$ оказались онихолизис, обнаруженный у 18,3% больных, масляные пятна и подногтевой гиперкератоз. Выявлено статистически значимое превалирование встречаемости этих симптомов у пациентов с $PASI > 20$. Высокие показатели чувствительности и специфичности для каждого из симптомов позволяют рекомендовать назначение ГИБП. В ходе сравнения сроков наступления лечебных эффектов трех препаратов для лечения псориатической ониходистрофии было выявлено значимое превосходство ГИБП над метотрексатом.

В заключении проводится обсуждение полученных результатов, их сопоставление с результатами отечественных и зарубежных исследований. Данный анализ логично подчеркивает научную и практическую новизну проведенного исследования и обобщает основные полученные результаты и логично подводит к выводам, которыми диссертант завершает свою работу.

Выводы полностью дают ответы на вопросы, поставленные в цели и задачах диссертации.

Основные положения, выводы и рекомендации по использованию результатов проведенного исследования научно обоснованы, достоверны и обеспечены достаточным количеством данных. Содержание диссертационной работы Аль-Хаватми Ахмада Абдель-Хамид Махмуда полностью соответствует заявленной специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертационного исследования в научной печати

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 4 в журналах, индексируемых в международных базах данных (Scopus) / Перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в иных изданиях – 4.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание и оформление автореферата Аль-Хаватми Ахмада Абдель-Хамид Махмуда на тему «Алгоритм применения генно-инженерной биологической и цитостатической терапии при псориазической ониходистрофии» полностью соответствует диссертации, достаточно полно отражает её разделы и положения и резюмирует полученные результаты.

Замечания по диссертационной работе

Работа несколько перегружена рисунками, присутствуют орфографические ошибки и опечатки, что, однако, не умаляет научной и практической значимости работы.

Заключение по работе

Диссертационное исследование Аль-Хаватми Ахмада Абдель-Хамид Махмуда на тему «Алгоритм применения генно-инженерной биологической и цитостатической терапии при псориазической ониходистрофии» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи разработки алгоритма подбора терапии псориазической ониходистрофии с учетом комплексной оценки таких параметров, как симптомы поражения ногтей, оценка индексов тяжести поражения ногтей в совокупности с оценкой тяжести основного псориазического процесса, что имеет важное

значение для дерматовенерологии. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук согласно п. 2.2 раздела II (кандидатская) Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Аль-Хаватми Ахмад Абдель-Хамид Махмуд, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой дерматовенерологии
терапевтического факультета
ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»
Минздрава России,
д.м.н. (14.01.10 Кожные и венерические болезни),
профессор

К.И. Разнатовский

Дата: 06.05.2024

Подпись д.м.н., профессора К.И. Разнатовского заверяю
Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»
Минздрава России,
д.м.н., доцент



Е.А. Трофимов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Почтовый адрес: 191015, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.
Телефон: +7 (812) 303-50-00.
Адрес электронной почты: rectorat@szgmu.ru
Адрес сайта организации: <https://szgmu.ru/>