

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Корсунской Ирины Марковны на кандидатскую диссертацию
Абдухаликовой Марии Леонидовны «Анализ эффективности и безопасности
различных форм и доз изотретиноина при среднетяжелой и тяжелой форме
acne vulgaris», по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни

Актуальность избранной темы. Среди хронических воспалительных дерматозов неинфекционного генеза *acne vulgaris* является одной из наиболее частых причин обращения к дерматологу. Акне и их последствия нередко вызывают психосоциальные проблемы у пациентов различных возрастных групп. В связи с этим в настоящее время вопросы совершенствования лечения акне продолжают оставаться актуальными. Для лечения больных средней тяжести и тяжёлыми акне, особенно в случае образования рубцов или склонности к психоэмоциональным расстройствам, показана пероральная терапия изотретиноином. Однако прийти к общему мнению относительно эффективной дозы системного изотретиноина до сих пор не удается.

Диссертация Абдухаликовой М.Л. посвящена, несомненно, актуальной проблеме дерматологии – анализу эффективности и безопасности использования изотретиноина в различных формах и режимах дозирования при среднетяжелой и тяжелой форме *acne vulgaris* на основании комплекса объективных методов исследования (УЗИ кожи, себуметрия, корнеометрия) для повышения результативности лечения, улучшения переносимости терапии и предотвращения возникновения побочных эффектов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Название диссертации соответствует ее содержанию и отражает суть проведенных исследований. Диссертация оформлена согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011, ее структура отвечает классическим требованиям и включает введение, обзор литературы по изучаемому вопросу, главы «Материал и методы», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов исследования», выводы, практические рекомендации.

Список литературы представлен 153 источниками, из которых 101 – зарубежных авторов. Проведен тщательный анализ и сравнение полученных результатов с данными других исследователей по рассматриваемой тематике.

В работе применены адекватные поставленным задачам методы статистического анализа. Результаты, полученные в ходе статистического анализа, отражены в виде 49 таблиц и 48 рисунков.

Все положения, выводы и практические рекомендации основаны на фактах, полученных лично автором. Основные результаты диссертации опубликованы в 14 печатных работах автора, в том числе 3 – в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендуемых для публикаций результатов исследования.

Результаты исследования апробированы, представлены на: 79, 81, 82, 83-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (Иркутск, 2012, 2014, 2015, 2016), областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии» (Иркутск, 2014, 2018).

Таким образом, обоснованность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе М.Л. Абдухаликовой, сомнений не вызывает.

Достоверность и новизна полученных автором результатов, выводов и рекомендаций. Степень достоверности результатов диссертационной работы определяется достаточным количеством обследованных пациентов: 120 мужчин и женщин, страдающих среднетяжелой и тяжелой формой *acne vulgaris*, и 30 практически здоровых пациентов, составивших контрольную группу. Для сбора исходной информации использован комплекс современных методов исследования. Обоснованность полученных данных базируется на поставленной цели и задачах исследования. В работе применены адекватные поставленным задачам методы статистического анализа. Научные выводы объективно и полноценно отражают результаты проведенного исследования.

В диссертационной работе Абдухаликовой М.Л., несомненно, полученные данные отражают новизну исследования. Впервые проведен сравнительный анализ клинической эффективности и безопасности различных доз и форм

изотретиноина на основании комплекса объективных методов исследования (УЗИ кожи, себуметрия, корнеометрия) при лечении среднетяжелой и тяжелой формы *acne vulgaris*. С помощью ультразвукового исследования кожи в динамике лечения изотретиноином показано выраженное уменьшение толщины эпидермиса с ростом его акустической плотности, увеличение акустической плотности и толщины дермы под влиянием различных форм и доз препарата, что отражает усиление пролиферативных возможностей дермы. При этом отмечена более выраженная и значимая динамика морфометрических показателей кожи при использовании стандартных доз двух форм изотретиноина.

Показан выраженный дозозависимый себосупрессивный эффект различных форм изотретиноина.

С помощью корнеометрии получены данные, касающиеся уровня влажности кожи у пациентов, получавших различные дозы и формы изотретиноина. Показано, что при правильно подобранном увлажняющем уходе назначение системных ретиноидов не усугубляет изначально низкий уровень показателей корнеометрии у пациентов с акне.

Показано, что стандартные дозы изотретиноина в форме LIDOSE активнее воздействуют на ретиноидные рецепторы кожи, чем стандартные дозы обычной формы изотретиноина, а также малые дозы обеих форм препарата.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Значимость полученных автором результатов исследования заключается в том, что в ходе проведенной работы на основании результатов объективных методов исследования (УЗИ кожи, себуметрия, корнеометрия) были получены новые знания о влиянии различных схем дозирования изотретиноина и изотретиноина в форме LIDOSE не только на клиническое течение среднетяжелой и тяжелой формы *acne vulgaris*, но и на морфометрические показатели кожи. Проведен подробный анализ объективных данных, полученных в ходе настоящего исследования, что позволяет объяснить достижение более быстрого и стойкого результата при использовании стандартных доз препаратов: более выраженное уменьшение толщины эпидермиса с ростом его акустической плотности,

уменьшение толщины дермы с одновременным ростом акустической плотности.

Показан дозозависимый себосупрессивный эффект, который объясняет причину более низких результатов клинической эффективности малых доз препаратов, даже несмотря на набор курсовой кумулятивной дозы, что может повлечь за собой опасность развития быстрого рецидива заболевания.

В ходе исследования показано, что при лечении среднетяжелой и тяжелой формы *acne vulgaris* предпочтение следует отдавать назначению стандартных доз различных форм изотретиноина. При этом результаты объективных методов исследования морфометрических показателей кожи позволяют рекомендовать приоритетное использование изотретиноина в форме LIDOSE.

Исследование показало, что безопасность использования малых доз системных ретиноидов, по сравнению со стандартными дозами, преувеличена: достоверных различий в частоте возникновения побочных эффектов со стороны лабораторных показателей крови не выявлено. Также исследование показало, что назначение стандартных доз препаратов не приводит к значительному увеличению степени выраженности нежелательных явлений со стороны кожи и слизистых оболочек и не ухудшает переносимость терапии.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Совокупность полученных результатов исследования Абдухаликовой М.Л. может явиться теоретической основой для дальнейших экспериментальных и клинических исследований, необходимых для разработки новых подходов к терапии *acne vulgaris*. Предложенные практические рекомендации и выводы могут быть использованы врачами практического здравоохранения.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность. Диссертационная работа Абдухаликовой М.Л. изложена на 176 страницах машинописного текста и содержит все необходимые разделы (главы).

Во введении автором подчеркивается актуальность выбранной темы, определяются вопросы, которые будут рассмотрены в диссертации. Цель исследования соответствует теме и заявленной специальности.

В главе «Обзор литературы» на основании анализа отечественной и

зарубежной литературы в полном объеме отражены современные данные об этиопатогенезе заболевания, а также о механизме действия системных ретиноидов и их роли в терапии акне.

В главе «Материал и методы» описаны критерии включения пациентов в исследование, методы клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Автор дает подробную характеристику групп исследования. Статистический анализ проведен грамотно, с использованием параметрического t-критерия Стьюдента, непараметрического U-критерия Манна – Уитни, нормально распределенные показатели приведены в их среднем значении со средней квадратической ошибкой: $M \pm m$. Для классификации полученных результатов и выбора наиболее информативных признаков применен дискриминантный анализ с пошаговым включением переменных, оценка различий между исследуемыми группами выражена расстоянием Махаланобиса.

В главе «Результаты собственных исследований» подробно анализируется эффективность воздействия и безопасность использования различных форм и доз системного изотретиноина при среднетяжелой и тяжелой форме *acne vulgaris* на основании комплекса объективных методов исследования (УЗИ кожи, себуметрия, корнеометрия). Исследование показало преимущество использования стандартных доз изотретиноина как в традиционной форме, так и в форме LIDOSE, что выражается в более высокой клинической эффективности, выраженном себосупрессивном эффекте и более активном воздействии на морфометрические показатели кожи. При этом изотретиноин в форме LIDOSE по данным статистического анализа совокупности морфометрических показателей превосходил обычную форму изотретиноина по эффективности воздействия на ретиноидные рецепторы кожи на 43,3 %. Также исследование показало, что назначение стандартных доз препаратов не приводит к значительному увеличению степени выраженности нежелательных явлений со стороны кожи и слизистых оболочек и не ухудшает переносимость терапии. Проведенная подробная сравнительная оценка эффективности разных схем дозирования изотретиноина и изотретиноина в форме LIDOSE имеет несомненную ценность для практического здравоохранения.

Глава «Обсуждение результатов исследования» написана с учетом современных сведений, касающихся темы диссертационной работы.

Результаты диссертации могут быть использованы в работе практикующих врачей дерматовенерологов, а также в учебном процессе на соответствующих кафедрах медицинских ВУЗов.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

В диссертационной работе 6 выводов, основанных на объективных данных, полученных лично автором, хорошо сформулированных и достоверных. Не вызывает сомнения современная статистическая обработка полученных результатов и использование точных методов исследования.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации, в полном объеме отражает суть проведенного исследования. Результаты исследования неоднократно доложены на конференциях различного уровня и получили одобрение ведущих специалистов.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Абдухаликовой М.Л. нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Абдухаликовой Марии Леонидовны на тему «Анализ эффективности и безопасности различных форм и доз изотретиноина при среднетяжелой и тяжелой форме *acne vulgaris*», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования решена актуальная научно-практическая задача, заключающаяся в обосновании эффективной схемы дозирования системных ретиноидов, подтвержденная данными комплекса современных методов исследования, что имеет существенное значение для развития клинической медицины, а именно дерматовенерологии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов диссертационная работа Абдухаликовой

Марии Леонидовны соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Официальный оппонент:
заведующий лабораторией
физико-химических и генетических проблем
ЦТП ФХФ РАН
доктор медицинских наук, профессор

Корсунская

Корсунская Ирина Марковна

Подпись Корсунской И.М. заверяю- помощник директора *И.П. Соколова*



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (ЦТП ФХФ РАН)
119991, г. Москва, ул. Косыгина, д.4;
тел. 8 (495) 938-2533; e-mail: a_balandina@inbox.ru