

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

**УРАЛЬСКИЙ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ  
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ  
И ИММУНОПАТОЛОГИИ  
(ФГБУ «УрНИИДВиИ»  
Минздрава России)**

620076, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, 8  
Тел.: (343) 218-33-71, 218-95-70  
Факс: (343) 218-33-71  
n.kungurov@gmail.com

от 30.04.14 № 296

на № \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ:  
Директор ФГБУ «УрНИИДВиИ»

Минздрава России  
д. м. н., профессор  
Н.В. Кунгуров  
«30» апреля 2014 г.



## ОТЗЫВ

**ведущей организации о научно-практической ценности диссертации  
Петровой Елены Александровны «Клиническая характеристика и  
прогнозирование течения вульгарного псориаза у пациентов с  
полиморфизмом генов toll-рецепторов 4 и 9 типов», представленной  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни**

Актуальность избранной темы определяется достаточно высоким уровнем заболеваемости псориазом в России, его хроническим рецидивирующим течением, часто сопровождающимся временной нетрудоспособностью, в ряде случаев инвалидностью, значительным удельным весом этих больных среди госпитализированных в стационары дерматовенерологических учреждений, преобладанием больных активного трудоспособного возраста.

Лечение псориаза представляет собой значительные трудности из-за нерешенности многих вопросов патогенеза заболевания. Существует много методов терапии, но не один из них не гарантирует полного излечения.

Формирование клинической картины псориаза и его течения определяется влиянием большого числа генетических и средовых факторов, при этом генетические факторы доминируют, играя значительную роль в развитии заболевания.

Кожа обладает врожденным иммунитетом, в норме обеспечивая защиту от воспаления с помощью многих систем, включающих

чувствительные патоген-ассоциированные виды молекул, а также Toll-подобных и других видов рецепторов распознавания. В системе иммунной защиты кожи семейство Toll-подобных рецепторов (TLRs) играет центральную роль. Возможная роль TLR в активации врожденного иммунитета при псориазе остается неизвестной. Недостаточно изученной является роль полиморфизма С6898А гена TLR4 и А2848G гена TLR9 в формировании клинической картины и прогнозировании течения псориаза у пациентов.

С этих позиций диссертационная работа Е.А. Петровой представляется своевременной и актуальной.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ОмГМА, номер государственной регистрации 01201151569.

**Научная новизна и ценность исследований полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Главным научным достижением диссертанта является обоснование подходов к вероятностной оценке клинически значимой информации о пациенте для определения риска частого рецидивирования и прогнозирования эффекта от назначаемого лечения, базирующиеся на байесовской оценке информативности анамнестических данных, клинических симптомов в совокупности с данными генотипирования.

Новыми для дерматологии являются данные о том, что носительство аллеля А полиморфизма 6898С/А гена TLR4 у пациентов с псориазом ассоциировано с наличием псориаза у близких родственников, с сопутствующими инфекционными заболеваниями, развитием каплевидной формы вульгарного псориаза, частым рецидивированием патологического процесса, низкими показателями дерматологического индекса качества жизни, в то время как носительство аллеля G полиморфизма А2848G гена TLR9 ассоциировано со склонностью к экссудации псориатических элементов, большим показателем индекса PASI до начала лечения и менее выраженной динамикой его снижения в период лечения.

По результатам научных исследований Е.А. Петровой для повышения эффективности терапии и снижения частоты рецидивов разработан алгоритм ведения пациентов с вульгарным псориазом. Алгоритм включает генотипирование TLR4 (С6898А) и TLR9 (А2848G) в целях объективизации прогнозирования течения псориатического процесса, выявления риска

частого рецидивирования и вероятности низкой эффективности стандартной терапии, что позволяет обоснованно провести коррекцию индивидуальной тактики ведения пациента и внести необходимые изменения в программу его диспансерного наблюдения.

Совокупность этих результатов исследования обусловила новизну исследования.

**Обоснованность и достоверность результатов** диссертационного исследования подтверждается значительным объемом данных: в исследовании участвовали 425 пациентов основной группы, 225 человек составили контрольную группу в медико-генетическом блоке исследований.

Для решения задач исследования автор применяла клинические, молекулярно-генетические методы, а также целый спектр методов статистического анализа. Четко сформулированные критерии включения и исключения позволили сформировать однородную группу пациентов и получить репрезентативные данные.

Разработанный алгоритм прогнозирования течения вульгарного псориаза показал достаточно высокий уровень диагностической чувствительности (80,4-97,4 %) и специфичности (67,5-89,6 %). Это дает основания врачу принимать в большей степени объективные решения по назначению или изменению терапии.

Материалы исследования, наглядно представленные в таблицах и рисунках диссертации, подвергнуты корректной и многовариантной статистической обработке, достаточно апробированы, обсуждены и опубликованы в рекомендуемых ВАК рецензируемых научных журналах.

Достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнений. Логически выстроенный план исследования, достаточный объем наблюдений, адекватные методические подходы, современные методы исследования, позволившие получить информацию о клинико-генетических ассоциациях у больных псориазом, использование современных статистических методов – всё это заслуживает позитивной оценки.

**Значимость полученных результатов для медицинской науки и клинической практики.**

Научная ценность диссертационной работы определяется получением новых знаний о частоте аллелей полиморфизмов С6898А (TLR4) и А2848G (TLR9) у больных вульгарным псориазом. Принципиально важным является установленный факт отсутствия статистически значимых отличий частоты генотипов и аллелей изучаемых TLRs у больных псориазом и здоровых, что

не позволяет сделать однозначный вывод о роли наличия данных ОНП в этиологии псориаза и свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения с проведением эпидемиологических исследований.

Теоретически интересными и важными для практической дерматологии являются данные о наличии ассоциативных связей однонуклеотидных полиморфизмов 6898C/A гена TLR4 и 2848G/A гена TLR9 с формированием таких особенностей клинической картины и течения псориаза, как склонность к частому рецидивированию, экссудации, формированию псориатической артропатии, увеличению площади поражения кожного покрова, меньшей динамике индекса PASI в процессе лечения. Это позволяет прогнозировать особенности течения псориаза и учитывать их при оказании медицинской помощи пациентам.

Автором предложен комплекс дополнительных прогностических клиничко-генетических критериев оценки тяжести вульгарного псориаза, включающий и данные генотипирования Toll-подобных рецепторов.

Важно отметить, что автор не ограничился оценкой только научной составляющей предмета исследования, но и предложил реальное внедрение своих наработок в виде компьютерной программы и методических рекомендаций, нацеленных на решение задачи интеграции науки и практики в части уточнения и анализа прогноза течения псориаза. Петровой Е.А. на основе изучения информативности анамнестических и клинических признаков у пациентов с вульгарным псориазом в зависимости от результатов генотипирования генов TLR4 (C6898A) и TLR9 (A2848G), разработан алгоритм вычислений, позволяющий оценивать риск развития патологического процесса с частым рецидивированием и недостаточной эффективностью лечения, который может использоваться в виде компьютерной программы. Этот алгоритм и программа вполне могут использоваться врачами-дерматовенерологами в повседневной практике. В этом заключается высокая практическая значимость рецензируемой диссертационной работы.

В рецензируемой диссертации удачно применены клинический подход к изучению проблемы, а также комплекс современных молекулярно-генетических и статистических методов исследования. Все проведенные исследования полностью соответствуют паспорту научной специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни, по которой представлена диссертация Е.А. Петровой.

## **Оценка языка и стиля диссертации**

Представленная диссертационная работа изложена литературным профессиональным языком на 135 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, отражающей материалы и методы исследования, 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 12 рисунками.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Разработанные методические рекомендации могут быть внедрены в практику дерматовенерологических учреждений, а также в лекционный курс последипломной подготовки по специальности «дерматовенерология», в целях повышения информированности специалистов о роли и значении Toll-подобных рецепторов в этиопатогенезе псориаза. Предложенные автором методические подходы по оценке прогноза течения псориаза могут быть использованы с применением зарегистрированной авторской компьютерной программы, что соответствует современным тенденциям доказательной медицины.

Полученная в исследовании информация является основанием для организации дальнейших поисковых исследований в области оценки роли полиморфизма Toll-подобных рецепторов в патогенезе и особенностей клинической картины псориаза.

## **Заключение**

Диссертация Петровой Елены Александровны на тему «Клиническая характеристика и прогнозирование течения вульгарного псориаза у пациентов с полиморфизмом генов toll-рецепторов 4 и 9 типов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на современном методологическом уровне решена актуальная задача дерматовенерологии, заключающаяся в оценке влияния полиморфизма генов толл-подобных рецепторов на формирование у пациентов клинической картины, течение и прогноз вульгарного псориаза, что позволяет прогнозировать его течение, индивидуализировать терапевтическую тактику и диспансерное наблюдение. Это способствует повышению эффективности терапии и снижению частоты рецидивов.

В диссертационной работе сформулированы и обоснованы научно-

практические положения, совокупность которых имеет существенное значение для дерматовенерологии. Материалы работы освещены в имеющихся 5 публикациях автора, в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, доложены и обсуждены на научно-практических конференциях регионального и окружного уровня. Автореферат полностью отражает содержание работы.

Все указанное выше позволяет считать диссертационную работу Петровой Е.А. полностью соответствующей требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации (Постановление Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, и рекомендовать к публичной защите на заседании Диссертационного Совета Д 208.062.06, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании Ученого Совета ФГБУ «УрНИИДВиИ» Минздрава России (протокол № 6 от 29 апреля 2014 года).

Заведующий научно-организационным отделом  
ФГБУ «Уральский научно-исследовательский  
институт дерматовенерологии и  
иммунопатологии» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор



Н.П. Малишевская

Подпись профессора Н.П. Малишевской  
ЗАВЕРЯЮ

Начальник отдела кадров  
ФГБУ «Уральский научно-исследовательский  
институт дерматовенерологии и  
иммунопатологии» Минздрава России



Л.С. Петрунина