

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель проректора по науке и
международным связям
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
Д.м.н., профессор




Какорина Е.П.

«10»  2025г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» о научно-практической значимости диссертации Вовденко Ксении Андреевны на тему: «Клинико-патогенетическое обоснование применения азатиоприна в комплексной терапии больных несегментарным витилиго», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология

Актуальность темы выполненной работы

Витилиго является хроническим заболеванием кожи, характеризующимся формированием отграниченных участков депигментации молочно-белого цвета, значительно влияющим на качество жизни пациентов и их психосоциальную адаптацию. Этиопатогенез витилиго до сих пор остается недостаточно изученным, однако считается, что аутоиммунные нарушения занимают лидирующую позицию. При этом, согласно современным данным, при разрушении меланоцитов происходит активное высвобождение белка S100, который потенциально может использовать в качестве биомаркера активности витилиго.

Современная терапия витилиго направлена на коррекцию воспалительных и иммунных нарушений, конечной целью которой является остановка прогрессирования кожного процесса, а также стимуляция репигментации очагов. В качестве основных методов широко применяются глюкокортикостероиды и узкополосная фототерапия (УФБ) 311 нм, которая

считается «золотым стандартом» лечения. Однако глюкокортикостероиды могут вызывать побочные эффекты при длительном применении, что формирует необходимость поиска новых перспективных препаратов. Азатиоприн, производное 6-меркаптопурина, является многообещающим лекарством прежде всего с учетом его способности угнетать функцию Т-лимфоцитов, подавлять синтез ДНК и РНК в лимфоцитах и снижать уровень иммуноглобулинов, тем самым подавляя иммунный ответ при витилиго. Однако интеграция азатиоприна в широкую клиническую практику, а также оценка его безопасности и эффективности в лечении витилиго, его воздействия на иммунный профиль, требуют дополнительных исследований.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Вовденко Ксении Андреевны «Клинико-патогенетическое обоснование применения азатиоприна в комплексной терапии больных несегментарным витилиго» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Новизна исследования и полученных результатов

Впервые в России разработана схема лечения больных прогрессирующим несегментарным витилиго, включающая комбинацию азатиоприна и УФБ-терапии 311 нм, с обоснованием ее эффективности и оценкой влияния на прогрессирование витилиго и процессы репигментации.

Впервые изучена динамика уровней цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ , ФНО- α), а также белка S100 у больных прогрессирующим несегментарным витилиго в процессе лечения азатиоприном в сочетании с УФБ-терапией 311 нм и доказан иммуносупрессивный эффект комбинированной терапии в виде нормализации и тенденции к нормализации

уровня исследуемых провоспалительных цитокинов, показатели которых коррелировали с положительной динамикой кожного процесса.

Впервые проведен анализ экспрессии патогенетического биомаркера активности витилиго белка S100 в сыворотке крови больных прогрессирующим несегментарным витилиго и выявлена прямая корреляционная связь между активностью кожного процесса и повышенным уровнем данного биомаркера в сыворотке крови больных витилиго.

Проведен сравнительный анализ эффективности азатиоприна в терапии несегментарного витилиго в комбинации с УФБ-терапией 311 нм и монотерапии УФБ-311 нм. Выявлено, что медиана снижения показателя VASI составила – 61,7 %, что говорит о снижении распространённости и тяжести кожного процесса. Медиана снижения показателя ДИКШ составила – 55,83%, что доказывает положительное влияние терапии на качество жизни больных с витилиго.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Комбинированный подход с применением азатиоприна и УФБ-терапии 311 нм позволяет достигнуть более ранней стабилизации кожного процесса, репигментации очагов витилиго, а также значительно улучшить качество жизни пациентов с витилиго. Преимущество данного подхода позволяет быстрее достичь клинического эффекта, соответственно, уменьшить количество фотопроцедур и суммарную дозу ультрафиолетовых лучей. Определена оптимальная минимальная доза азатиоприна для предоставления специализированной помощи пациентам с витилиго. Определена роль белка S100 как диагностического биомаркера активности витилиго, продемонстрирована динамика основных показателей цитокинового статуса до и после лечения, которые могут служить маркерами эффективности проводимой терапии.

Основные положения, выводы и рекомендации научной работы внедрены в практическую деятельность клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова УКБ №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Степень обоснованности и достоверности результатов

Диссертационная работа выполнена на достаточном клиническом материале (проанализировано лечение 60 пациентов с прогрессирующим несегментарным витилиго и 20 здоровых респондентов), что позволяет рассматривать полученные результаты как значимые. Для формирования группы пациентов использовались анамнестические данные, данные клинических наблюдений, объективных клинических оценок дерматовенерологического статуса, а также результатов инструментальных исследований. Статистическая обработка данных позволила автору получить достоверные результаты и обоснованные, имеющие научную новизну выводы, сформировать рекомендации по ведению и лечению больных с витилиго.

Личный вклад автора

Автором диссертационного исследования проведены изучение и анализ отечественной и зарубежной литературы по проблеме, обоснована её актуальность, определены цель и задачи исследования. Автор непосредственно участвовал в разработке дизайна исследования и проведении всех его этапов, самостоятельно проводил клинический осмотр и лечение пациентов с витилиго, анализировал результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Соискателем лично проведена статистическая обработка данных, сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации. Во время проведения диссертационного исследования автором были проведены подготовка научных статей по теме диссертации, автор неоднократно участвовал с докладами по теме диссертации во всероссийских и международных научных медицинских конференциях.

Печатные работы

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus, PubMed), 1 иная публикация, 1 патент, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференции).

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы из 179 источников (26 - на русском и 153 - на иностранных языках). Работа иллюстрирована 20 рисунками, 19 таблицами.

Во введении подробно описана актуальность темы исследования, четко сформулированы цель и задачи, обоснована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, обозначены положения, выносимые на защиту.

Первая глава представлена обзором литературы, включающим в себя определение, классификацию и эпидемиологию витилиго, описание особенностей иммунных нарушений в развитии заболевания, роль цитокинов и белка S100 при витилиго, значение белка S100 как потенциального маркера активности заболевания. Особое внимание уделяется актуальным методам терапии витилиго, значению азатиоприна в лечении заболевания, в том числе в комбинации с фототерапией, механизм его действия, а также опыт применения данного препарата в различных областях медицины.

Во второй главе изложены материалы и методы исследования. Указаны критерии включения, невключения и исключения из исследования, описан дизайн исследования, инструментальные и лабораторные методы диагностики, методы терапии, которые использовались в исследовании, методы оценки эффективности проводимой терапии и дерматологического индекса качества жизни, а также методы статистической обработки данных.

Третья глава содержит результаты работы. Автор представляет данные о клинической характеристике больных витилиго, анализирует изменения клинической картины заболевания до и после проведенного лечения с помощью индекса VASI и ДИКЖ, проводит взаимосвязь между распространенности кожного процесса с качеством жизни больных. Далее происходит оценка иммунного статуса больных витилиго до и после лечения, а также оценка белка S100 как возможного патогенетического биомаркера активности кожного процесса при витилиго, его зависимость с

распространенностью кожного процесса и длительностью заболевания. Оценена безопасность применения азатиоприна для лечения несегментарного витилиго, приведены клинические примеры.

Заключение обобщает результаты диссертационного исследования. Представленные выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам и цели исследования. Данные рекомендации обоснованы и не вызывают возражений.

Работа является научным трудом, грамотно оформленным, с необходимыми таблицами и рисунками, способствующими лучшему восприятию материала. Автореферат и печатные работы полно отражают основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы, выводы и практические рекомендации диссертации могут быть использованы в лечебной работе практикующих врачей-дерматовенерологов как амбулаторного, так и стационарного звена с целью улучшения лечения витилиго.

Основные положения диссертационной работы могут быть использованы для обучения и подготовки ординаторов, аспирантов, специалистов дерматовенерологического профиля в образовательной деятельности учреждений высшего и дополнительного профессионального образования.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Вовденко Ксении Андреевны на тему: «Клинико-патогенетическое обоснование применения азатиоприна в комплексной терапии больных несегментарным витилиго» является научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – разработки комбинированной схемы лечения прогрессирующего несегментарного витилиго с учетом клинико-патогенетического обоснования, что имеет существенное значение для дерматовенерологии.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и методическому уровню диссертация полностью соответствует требованиям,

изложенным в п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени ИМ. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Вовденко Ксения Андреевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

Отзыв обсужден на совместной научной конференции сотрудников отделения дерматовенерологии и кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 4 от « 10 » июня 2025г.)

Заведующий кафедрой
дерматовенерологии и дерматоонкологии
ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор

Молочков А.В.

Подпись д.м.н., профессора Молочкова А.В. заверяю.

Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н., профессор



Берестень Н.Ф.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Адрес организации: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, дом 61/2, корпус 1. Тел: +7(499) 674-07-09; e-mail: mz_moniki_info@mosreg.ru