

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, главного врача Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер» Махневой Наталии Викторовны на диссертационную работу Тавитовой Аланы Руслановны на тему: «Клинико-патогенетическая оценка эффективности терапии метотрексатом несегментарного витилиго» по специальности 3.1.23. Дерматовенерология в Диссертационный совет ДСУ 208.001.17 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

### Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность проведенного исследования обусловлена ростом заболеваемости витилиго, недостаточной изученностью этиологии и патогенеза заболевания, а также отсутствием схем терапии, которые бы обеспечивали стабилизацию кожного процесса и репигментацию очагов витилиго. Данное заболевание не является жизнеугрожающим, однако может приводить к нарушению психоэмоциональной адаптации, оказывая влияние на различные системы организма, что в последующем может служить причиной соматических заболеваний и снижения качества жизни. По мнению большинства авторов, одно из основных мест в патогенезе витилиго занимают иммунные нарушения. В соответствии с современными клиническими руководствами иммуносупрессивная терапия является основной в лечении прогрессирующего витилиго. К иммуносупрессорам, упомянутым во всех рекомендациях, относятся кортикостероиды, но ввиду общеизвестных противопоказаний и побочных эффектов целесообразен поиск препаратов, которые бы послужили достойной альтернативой кортикостероидной терапии.

Метотрексат, как известно, является антиметаболитом и применяется в лечении онкопатологии, аутоиммунных заболеваний. В основе его механизма действия лежит супрессия ФНО- $\alpha$  индуцированной активации NF- $\kappa$ B (нуклеарный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла).

Согласно данным литературы, в настоящее время существует немногочисленное количество исследований, демонстрирующих значительную положительную динамику при применении метотрексата у больных витилиго, не чувствительных к терапии системными кортикостероидами (Anna Cristina Garza-Mayers и соавт., 2017). Однако исследования проводились на небольшой выборке пациентов без контроля уровня показателей иммунного статуса. Все это требует дальнейшего изучения и обоснования схем лечения с применением метотрексата при витилиго.

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

Достоверность полученных результатов определяется объемом фактического материала. В исследование включено 77 пациентов, страдающих несегментарным типом витилиго. Используемые в процессе исследования методы диагностики, лечения и статистической обработки данных являются современными, информативными и высокодостоверными.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность исследования определяется достаточным количеством материала (77 пациентов). Степень достоверности исследования определена высокоточным статистическим анализом: описательным, корреляционно-регрессионным и сравнительным. Используются современные универсальные рандомизационно - перестановочные алгоритмы построения доверительных интервалов и статистических сравнений.

Автором проведен комплексный анализ динамики цитокинов с выявлением патогенетически значимых. Изучена роль хемокинов CXCL9 и CXCL10, которые могут служить предикторами динамики кожного процесса и ответа на проводимую терапию ввиду своей корреляции с площадью очагов поражения. Разработана безопасная и эффективная схема лечения метотрексатом несегментарного витилиго. Впервые изучено влияние метотрексата на клиническую картину витилиго и иммунный статус пациента при витилиго.

## **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Автором предложена новая методика терапии витилиго метотрексатом в комбинации с УФБ-311нм. Данная схема лечения позволяет достичь стабилизации процесса и репигментации очагов витилиго в более ранние сроки и у большего количества пациентов. Определена эффективная и безопасная доза метотрексата для достижения положительной динамики у пациентов с витилиго.

Результаты научно-квалификационной работы внедрены в деятельность кафедры и клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственных медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

## **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности: 3.1.23. Дерматовенерология, отрасли наук, в соответствии с пунктом 4 и 7 паспорта научной специальности.

## **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

По теме исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, 1 статья в научном издании, включенном в базу данных Scopus, 2 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

## **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста. Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, использованных в исследовании, собственных результатов, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, что

соответствует установленным требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Список литературы включает 134 источника, в том числе 12 отечественных и 122 зарубежных. Работа иллюстрирована 27 таблицами, 11 рисунками, 4 графиками.

Диссертация содержит совокупность новых научных результатов и положений, имеет внутреннее единство, и свидетельствует о личном вкладе в науку.

«Введение» представлено стандартными разделами. Обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, определена научная новизна и практическая значимость, представлены основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования. Даны представления об этиологии и патогенезе витилиго, описаны существующие методы терапии и подчеркнута отсутствие достоверных научных данных о применении метотрексата в лечении витилиго.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования. В рамках исследования было проведено анкетирование пациентов для оценки влияния витилиго на качество жизни, тщательное клинико-иммунологическое обследование пациентов. Современные клинические, лабораторные и статистические методы исследования позволили диссертанту изучить проблему.

Третья глава посвящена результатам исследования. Диссертантом выделены 2 группы пациентов: 1 группа пациентов получала комплексную терапию метотрексатом и УФБ-311нм, пациенты 2 группы - монотерапию УФБ-311нм. Представлены подробные статистические данные о клинической эффективности, динамике показателей иммунного статуса и дерматологического индекса качества жизни. Проведен корреляционный анализ лабораторных показателей, ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни), VES (Vitiligo Extent Score – оценка степени выраженности витилиго), продолжительности заболевания. Выявлены цитокины, наиболее тесно коррелирующие с активностью патологического процесса на коже при витилиго: СХС1.9, СХС1.10, ИФН- $\alpha$ , ИЛ-17, ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-18. На фоне

системной иммуносупрессивной терапии данные биомаркеры продемонстрировали тенденцию к достижению референсных значений при стабилизации/репигментации очагов витилиго, что подтверждает взаимосвязь уровня цитокинов со стадией заболевания. Выраженная корреляционная связь площади очагов поражения с уровнем хемокинов CXCL9, CXCL10 позволяет рассматривать данную группу хемокинов в качестве потенциальных биомаркеров прогрессирования патологического процесса и оценки тяжести заболевания.

Впервые проведен сравнительный анализ эффективности метотрексата в сочетании с УФБ-терапией и монотерапии УФБ-311нм. Продemonстрирован наилучший клинический ответ среди пациентов, получавших комплексную терапию метотрексатом и УФБ-311нм. «Выраженный» положительный эффект отмечен в 31% случае, при монотерапии УФБ-311нм – только в 11% случаев.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат написан в соответствии с требованием к его оформлению и полностью отражает основные положения диссертационной работы.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Тавитовой Аланы Руслановны нет. Имеются стилистические погрешности, опечатки, которые не влияют на общую положительную оценку работы.

#### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Тавитовой Аланы Руслановны «Клинико-патогенетическая оценка эффективности терапии метотрексатом несегментарного витилиго» по специальности 3.1.23. Дерматовенерология на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Ломоносова Константина Михайловича, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи – клинико-лабораторная

оценка эффективности применения метотрексата в лечении прогрессирующего несегментарного витилиго.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, методическому уровню выполненного исследования диссертация полностью соответствует всем критериям и требованиям, изложенных в п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Тавитова Алана Руслановна, достойна присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук (3.1.23.  
Дерматовенерология),  
главный врач Государственного  
бюджетного учреждения  
здравоохранения Московской области  
«Московский областной клинический  
кожно-венерологический диспансер»

Махнева Наталия Викторовна

Подлинность подписи д.м.н.,  
Махневой Н.В. «заверяю»  
«25» август 2023г.

Адрес организации: 129110, г. Москва,  
ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 2  
Тел. 8(495)109-07-87 \*  
Email: buxmokvd@mail.ru

