

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по науке и
международным связям
ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
доктор медицинских наук, профессор



Какорина Е.П.

«14» апреля 2013 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского» о научно – практической значимости диссертационной работы Тавитовой Аланы Руслановны на тему: «Клинико-патогенетическая оценка эффективности терапии метотрексатом несегментарного витилиго» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.23. Дерматовенерология

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность темы диссертационной работы не вызывает сомнений. Распространенность витилиго в мировой популяции составляет 4%, а неуклонный рост заболеваемости, влияние на качество жизни и психосоциальную адаптацию пациентов определяет медико-социальную значимость витилиго в современной дерматологии.

По мнению большинства авторов, одно из основных мест в патогенезе витилиго занимают иммунные нарушения. Известно, что IL-17 увеличивает митохондриальную дисфункцию клеток, кератиноциты начинают

высвобождать провоспалительные цитокины, влияя на активацию аутореактивных Т-клеток и ферментативную активность, приводя к гибели меланоцитов.

Существующие методы терапии, такие как топические кортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина, узкополосное ультрафиолетовое излучение (УФБ-311нм), системные кортикостероиды, не гарантируют положительного результата, в том числе остановку прогрессирования процесса и репигментацию очагов витилиго. В связи с этим целесообразна разработка патогенетически направленных схем терапии, которые бы оказывали иммуносупрессивное действие, подавляя иммунную атаку.

Метотрексат, как известно, является антиметаболитом и применяется в лечении онкопатологии, аутоиммунных заболеваний. В основе его механизма действия лежит супрессия ФНО- α индуцированной активации NF- κ B. Согласно данным литературы, в настоящее время существует всего несколько исследований, демонстрирующих значительную положительную динамику при применении метотрексата у больных витилиго, не чувствительных к терапии системными кортикостероидами (Anna Cristina Garza-Mayers и соавт., 2017). Все исследования проводились на небольшой выборке пациентов и без контроля уровня показателей иммунного статуса.

Изучение влияния метотрексата на патогенетические механизмы развития витилиго является актуальной задачей, а разработка эффективных и безопасных схем терапии представляет важную практическую значимость.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Тавитовой Аланы Руслановны выполнена в полном соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научная новизна исследования и полученных результатов

Впервые проведен комплексный анализ патогенетических биомаркеров витилиго с отбором наиболее значимых. Изучены изменения иммунологического статуса: цитокинового профиля: для показателей ИФН- α , ИЛ-17, ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-1 β – большой эффект различий; для показателей ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-8 – средний (умеренный) эффект.

Впервые в анализе иммунного статуса отражена роль хемокинов в патогенезе витилиго, а именно, определена концентрация и динамика хемокинов CXCL9, CXCL10 в сыворотке крови до и после лечения: стандартизированный эффект по Коэну (SES) в 1 группе для CXCL9 составил $2,4 \text{ }_{3,1} \text{ }_{3,9}$, для CXCL10 $2,1 \text{ }_{2,8} \text{ }_{3,5}$, во 2 группе для CXCL9 - $1,6 \text{ }_{2,2} \text{ }_{2,8}$, для CXCL10 - $1,7 \text{ }_{2,3} \text{ }_{2,9}$.

Впервые изучено действие метотрексата на клиническую картину витилиго, а именно на прогрессирование процесса и репигментацию очагов.

Впервые разработана схема лечения метотрексатом больных с несегментарным витилиго.

Впервые проведена оценка эффективности применения метотрексата в лечении витилиго.

Впервые проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности метотрексата в лечении несегментарного витилиго в комплексе с УФБ-311нм и монотерапии УФБ-311 нм.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В ходе клинико-лабораторного исследования пациентов с несегментарным витилиго выявлены основные биохимические маркеры активности заболевания, способствующие прогрессированию кожного процесса и торпидности к проводимой терапии. Определена роль хемокинов CXCL9 и CXCL10, как медиаторов иммунных реакций при витилиго, которые могут служить предикторами динамики кожного процесса и ответа на проводимую терапию ввиду своей корреляции с площадью поражения.

Продемонстрирована динамика показателей иммунного статуса после проведённого курса терапии метотрексатом и до его назначения.

Разработаны безопасные и эффективные схемы лечения метотрексатом в комбинации с УФБ-терапией, которые привели к более ранней стабилизации процесса, выраженному эффекту у 31% пациентов и к умеренному эффекту у 44% пациентов. Определена оптимальная доза метотрексата для оказания специализированной помощи пациентам с витилиго.

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность лечебно-диагностического отделения клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова и в учебные материалы кафедры кожных и венерических и болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в создании дизайна исследования, сборе и последующем анализе исходных данных больных витилиго, проведении научно-экспериментальной работы, интерпретации и изложении полученных в ходе исследования результатов, разработке инновационной безопасной и эффективной методики терапии прогрессирующего несегментарного витилиго, определении перспективных биомаркеров витилиго, подготовке и публикации статей по теме научно-квалификационной работы, в том числе по основным результатам исследования. Автором был проведён подробный статистический анализ исследуемых показателей, самостоятельно сформулированы выводы, практические рекомендации, положения, выносимые на защиту.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Тавитовой Аланы Руслановны могут быть использованы в лечебной работе практикующих врачей-дерматовенерологов как амбулаторного, так и стационарного звена. Полученные результаты и основные положения диссертации могут быть использованы в учебной программе профессионального и дополнительного образования по специальности «Дерматовенерология».

Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах

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

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 119 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, использованных в исследовании, собственных результатов, выводов и практических рекомендаций, списка литературы. Автором продумана структура исследования, все разделы диссертационной работы тесно взаимосвязаны между собой единой целью по изучению влияния метотрексата на иммунный профиль и динамику кожного процесса у пациентов с витилиго.

Список литературы включает 134 источника, в том числе 12 отечественных и 122 зарубежных авторов. 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. Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, что соответствует установленным требованиям, предъявляемым к диссертации на соискание учёной степени кандидата наук.

В разделе «Введение» представлена актуальность темы, обозначены цель и задачи исследования. Поставленные задачи реальны и выполнимы. Аспирант обозначила научную новизну и основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы даны представления об этиологии и патогенезе витилиго, а также описаны современные методы терапии данного заболевания. Это свидетельствует о хорошей ориентированности диссертанта в изучаемой проблеме и умении анализировать отечественную и зарубежную литературу.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. В научной работе проведено тщательное обследование пациентов. Соответствующие задачам клинические, лабораторные и статистические методы исследования позволили диссертанту изучить проблему.

Третья глава посвящена результатам исследования, а именно изучению влияния метотрексата на иммунный статус пациентов с витилиго, влиянию заболевания на качество жизни пациентов. В данной работе впервые проведен комплексный анализ патогенетических биомаркеров витилиго с отбором наиболее значимых. Выявлены корреляционные связи между лабораторными показателями и площадью поражения. Установлена взаимосвязь между качеством жизни и распространенностью процесса.

Впервые проведен сравнительный анализ эффективности метотрексата в сочетании с УФБ-терапией и монофототерапией УФБ-311нм в лечении несегментарного витилиго. Разработана безопасная и эффективная схема применения метотрексата при витилиго.

Выводы написаны логично и обоснованно, вытекают из содержания диссертации и резюмируют основные его положения.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Тавитовой Аланы Руслановны представляет значимый практический потенциал. Работа построена на детальных статистических расчетах, материалы, методы и результаты исследования интерпретированы подробно. Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Тавитовой Аланы Руслановны «Клинико-патогенетическая оценка эффективности терапии метотрексатом несегментарного витилиго» является научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи – клинико-лабораторная оценка эффективности применения метотрексата в лечении прогрессирующего несегментарного витилиго.

По 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.

Отзыв обсужден на совместном заседании отделения дерматовенерологии и кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» (протокол № 9 от 20.04.2023).

Заведующий кафедрой
дерматовенерологии и дерматоонкологии
ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук,
профессор

Молочков Антон Владимирович

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

Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
доктор медицинских наук,
профессор



Берестень Наталья Фёдоровна

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: moniki@monikiweb.ru