

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Шаровой Натальи Михайловны на диссертационную работу 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 исследования

Диссертационная работа Вовденко К.А. посвящена обоснованию применения иммуносупрессивного препарата азатиоприн в лечении пациентов с прогрессирующим несегментарным витилиго с последующим клинико-патогенетическим обоснованием. Актуальность работы не вызывает сомнений прежде всего в связи с выраженным влиянием заболевания на качество жизни пациентов и их психо-социальную адаптацию. Помимо этого, по мнению большинства авторов аутоиммунная теория возникновения витилиго является лидирующей, на что указывают такие факты, как повышение концентрации в сыворотке крови таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15 и ФНО- α , обнаружение в пораженной и непораженной коже с витилиго дендритных клеток, макрофагов и активированных натуральных киллеров, что свидетельствует о глобальной активации врожденной и адаптивной иммунной системы. Кроме того, согласно недавним исследованиям, в сыворотке крови больных прогрессирующим витилиго

повышается уровень белка S100, который мог бы на практике использоваться в качестве диагностического маркера активности кожного процесса. Существующие методы лечения, такие как топические кортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина, узкополосная фототерапия с длиной волны 311 нм, системные кортикостероиды в виде пульс-терапии не гарантируют положительного результата, в том числе остановку прогрессирования заболевания, репигментацию. В связи с этим целесообразен поиск других средств, оказывающих иммуносупрессивное действие, но обладающих менее выраженными побочными эффектами.

Азатиоприн является иммуносупрессором, в основе которого лежит подавление синтеза белка, РНК и ДНК в лимфоцитах, снижение скорости образования иммуноглобулинов класса М и G, подавление функции как Т-, так и В-лимфоцитов и их бласттрансформации.

В современной дерматологии имеются единичные работы по применению азатиоприна при витилиго, однако ввиду небольшой выборки целесообразно проведение дополнительных исследований с большим числом исследуемых и под контролем динамики показателей иммунного статуса.

Изучение влияния азатиоприна на патогенез витилиго является актуальным направлением, а разработка эффективных и безопасных методик терапии представляет важную практическую значимость.

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

Диссертационная работа Вовденко К.А. основана на изучении применения препарата азатиоприн в комплексе с узкополосной фототерапией 311 нм при прогрессирующем несегментарном витилиго. Выборка пациентов (n=60), а также здоровых респондентов (n=20) достаточна по объему в соответствии с критериями включения и невключения в исследование. С

целью достижения цели и поставленных задач были использованы современные методы клинического и лабораторного методов исследования, в том числе количественный иммуноферментный анализ «сэндвич» и электрохемилюминесцентный иммуноанализ. Полученные результаты исследования были проанализированы автором с помощью современных высокоточных методов статистической обработки данных. Автором были сформулированы, аргументированы научные положения и в дальнейшем подтверждены результатами работы. Выводы и рекомендации согласуются с целью и задачами, обоснованы и логично вытекают из результатов исследования.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным числом пациентов в исследуемых группах, наличием контрольных групп, использованием современных методов статистической обработки данных и научным обоснованием результатов исследования.

Научная новизна исследования обусловлена тем, что впервые у больных несегментарным прогрессирующим витилиго использована комбинация азатиоприна и УФБ-терапии 311 нм, разработана схема лечения с оценкой ее эффективности и безопасности, а также проведен сравнительный анализ данной комбинации и монотерапии УФБ-311 нм. Впервые оценено влияние данной комбинации 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. Также впервые проведен анализ экспрессии белка S100 в качестве патогенетического биомаркера активности витилиго и выявлена прямая корреляционная связь между активностью кожного процесса и повышением данного биомаркера в сыворотке крови пациентов с витилиго.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Представленная к защите диссертационная работа Вовденко Ксении Андреевны выполнена на высоком научно-методическом уровне, имеет важное значение для современной дерматовенерологии, помогает разрешить актуальную проблему – разработка новых комбинированных методов терапии прогрессирующего несегментарного витилиго с учетом клинико-патогенетического обоснования.

Значимым достижением для практики является возможность использования белка S100 в качестве патогенетического биомаркера активности витилиго, что позволит врачам-дерматовенерологам рационально назначать иммуносупрессивные препараты с целью более быстрой остановки прогрессирования витилиго, сокращения количества фотопроцедур и более быстрого достижения репигментации очагов витилиго.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология. Дерматовенерология – область медицинской науки, в соответствии с пунктами 4, 5 и 7 паспорта научной специальности.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 3 оригинальные 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).

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация построена по классическому стилю и изложена на 110 страницах машинописного текста, 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. Диссертационная работа выполнена на высоком уровне и позволяет в полном объеме ответить на поставленные задачи.

Во введении диссертационной работы представлены актуальность темы и степень разработанности, а также определены цель и задачи исследования. Изложены теоретическая и практическая значимость работы и ее научная новизна.

Первая глава посвящена обзору литературы, где рассматриваются эпидемиология витилиго, особенности этиопатогенеза заболевания, роль иммунных нарушений в развитии витилиго, рассматривается белок S100 в качестве патогенетического биомаркера активности витилиго, обсуждены актуальные методы терапии витилиго, в том числе применение препарата азатиоприн при витилиго, а также опыт его применения в различных областях медицины.

Во второй главе представлены материалы и методы, описан дизайн исследования, алгоритм выполнения инструментальных и лабораторных методов исследования, оценка экспрессии цитокинов и белка S100, расписаны методы терапии витилиго с оценкой их эффективности и влияния на качество жизни.

В третьей главе изложены результаты статистической обработки полученных данных, представлена их интерпретация и обсуждение, представлены клинические примеры.

В заключении информативно обобщены результаты проведенного исследования, выводы и практические рекомендации целиком вытекают из поставленных цели и задач. Работа грамотно оформлена, таблицы и рисунки способствуют более доступному восприятию информации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации, отражая суть диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Вовденко Ксении Андреевны представляет значимый практический и теоретический потенциал. Работы построена на подробных статистических расчетах, материалы, методы и результаты исследования подробно интерпретированы.


Заключение

Таким образом, диссертационная работа Вовденко Ксении Андреевны на тему: «Клинико-патогенетическое обоснование применения азатиоприна в комплексной терапии больных несегментарным витилиго» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи использования комбинированной схемы терапии

прогрессирующего несегментарного витилиго, что соответствует требованиям 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 (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 по специальности - 3.1.23. Дерматовенерология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры дерматовенерологии
имени академика Ю.К. Скрипкина Института клинической медицины
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет)
доктор медицинских наук, профессор

 Н.М. Шарова

Подпись доктора медицинских наук, профессора Шаровой Натальи Михайловны «заверяю»:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент



О.М. Демина

2025 года

Адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

Телефон: +7 (495) 434-22-66 доб. 11-45, 11-46

E-mail: rsmu@rsmu.ru

Сайт: www.rsmu.ru