

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
Первый Московский государственный университет
имени И.М. Сеченова

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной
деятельности ГБОУ ВПО



Отзыв

ведущей организации о научно-практической значимости
диссертационной работы Жиловой Марьянны Борисовны
"Эффективность и безопасность многокурсовой фототерапии
больных псориазом. Молекулярно-генетические факторы
канцерогенного риска", представленной на соискание учёной степени
доктора медицинских наук по специальности
14.01.10 - кожные и венерические болезни

Актуальность работы

Псориаз до настоящего времени остается наиболее распространенным хроническим заболеванием кожи, характеризующимся рецидивирующим течением, увеличением частоты развития тяжелых форм, существенным снижением качества жизни.

В арсенале современных терапевтических средств для лечения среднетяжелых и тяжелых форм заболевания ведущее место занимают методы фототерапии. Применение методов фототерапии (ПУВА-терапии

и узкополосной фототерапии с длиной волны 311 нм) позволяет добиться значимого терапевтического эффекта и стойкой ремиссии заболевания у большинства больных.

Однако, несмотря на высокую эффективность, вопросы безопасности многокурсового использования методов фототерапии у больных псориазом продолжают оставаться предметом дискуссии.

По данным целого ряда многочисленных зарубежных исследований, в том числе проведенных в последние годы, многокурсовое применение методов фототерапии может повышать риск развития злокачественных новообразований кожи. При этом, существующая в настоящее время в мировой научной среде неоднозначная оценка роли ультрафиолетового излучения как возможного канцерогенного фактора, указывает на участие генетических предикторов индивидуальной предрасположенности к развитию злокачественных новообразований кожи под влиянием УФ-излучения.

В Российской Федерации, несмотря на многолетний опыт применения различных спектральных диапазонов ультрафиолетового излучения для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, отсутствует единый подход к вопросам длительности и безопасности многокурсового применения методов фототерапии.

В этой связи не вызывает сомнений актуальность настоящего исследования, целью которого является выявление факторов риска развития побочных эффектов и злокачественных новообразований кожи при проведении многокурсовой фототерапии (ПУВА-терапии, узкополосной 311 нм фототерапии) больных псориазом на основании анализа клиничко-anamнестических данных и полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК.

Научная новизна исследований, полученных результатов, выводов и рекомендаций

На основании тщательного анализа клинических данных автором впервые установлено сохранение высокой клинической эффективности методов ПУВА-терапии и узкополосной фототерапии с длиной волны 311 нм у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза при многокурсовом применении. У больных среднетяжелыми формами псориаза, получавших многокурсовое лечение методом ПУВА-терапии научно обоснована возможность ротации на метод узкополосной фототерапии с длиной волны 311 нм с сохранением высокой эффективности лечения.

Автором впервые продемонстрированы существенные различия в интенсивности развития эритемы и сроках ее регресса при ПУВА-терапии и узкополосной фототерапии с длиной волны 311 нм. Установлен преимущественный вклад ПУВА-терапии в развитие симптомов хронического фотоповреждения кожи.

Установлено отсутствие мутаций генов эксцизионной репарации ДНК (*XPC*, *XPB*, *XPV*, *XPC-HHR23E*, *ERCC1*) в коже больных псориазом при проведении как однократных, так и многократных курсов ПУВА-терапии и узкополосной фототерапии с длиной волны 311 нм.

Полученные данные о распределении полиморфизма генов эксцизионной репарации ДНК (*XPC*, *XPB*, *XPV*, *XPC-HHR23E*, *ERCC1*) позволили установить индивидуальные генетические факторы риска развития меланомы кожи у больных псориазом (генотип *CC* гена *XPB* в позиции 35931, генотип *TC* гена *XPV* в позиции 27945) и у здоровых лиц (генотип *CC* гена *XPB* 35931). Проведенные молекулярно-генетические исследования позволили установить молекулярно-генетические предикторы риска развития УФ-индуцированной эритемы у больных псориазом при проведении фототерапии (генотип *TT* и *CC* гена *XPV* в

позиции 27945).

На основании анализа выявленных факторов риска развития ближайших и отдаленных побочных эффектов при многокурсовом применении методов ПУВА-терапии и узкополосной фототерапии с длиной волны 311 нм определены основные критерии безопасности проведения многокурсовой фототерапии, направленные на снижение риска нежелательных побочных явлений.

На основании полученных результатов разработаны практические рекомендации по ведению больных псориазом, получающих многократные курсы фототерапии с учетом значимых клинических и молекулярно-генетических факторов риска развития побочных эффектов.

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне, достаточном количестве материала с использованием современных исследовательских методик. Каждый из этапов работы строго соответствовал поставленным задачам, которые были успешно реализованы. Выполнение исследований на репрезентативной выборке подтверждает достоверность полученных диссертантом результатов.

Выводы обоснованы и логично вытекают из результатов проведенного исследования.

Значимость для практики полученных автором результатов

В диссертационной работе успешно решена проблема обоснованного отбора и назначения многокурсового лечения методами фототерапии на основании выявленных факторов риска развития ближайших и отдаленных побочных эффектов.

На основании проведенного анализа данных о ранее проведенных видах, количестве курсов фототерапии и полученной дозе облучения автором предложена специальная форма учета курсового применения методов фототерапии и оценки клинических проявлений ближайших и

отдаленных побочных эффектов - паспорт больного, получающего фототерапию.

Четко сформулированные и подтвержденные статистическими методами критерии безопасности многокурсового применения методов фототерапии у больных псориазом, позволяющие обоснованно применять многокурсовую фототерапию, несомненно, составляют основную практическую значимость работы.

Разработанные диссертантом рекомендации используются в практической работе консультативно-диагностического центра и отдела лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем, и дерматозов ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России; в клинической практике БУЗОО «Клинический кожно-венерологический диспансер», г. Омск; ГБУЗ КО «Калужский областной кожно-венерологический диспансер»; ГУЗ «Саратовский областной кожно-венерологический диспансер», учебном процессе в системе дополнительного послевузовского образования по дерматовенерологии и косметологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России; на кафедре дерматовенерологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»; на кафедре дерматовенерологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»; кафедре дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет».

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, из них в рецензируемых научных изданиях – 11.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа написана в классическом стиле на 226 страницах машинописного текста. Состоит из введения, критического обзора литературы, главы «Материалы и методы», 4 глав собственных

исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций.

В обзоре литературы глубоко проанализированы и проработаны основные литературные источники, в том числе за последние 5 лет, что позволило диссертанту логично сформулировать состояние проблемы. Указатель литературы содержит 368 отечественных и зарубежных авторов. В результате обсуждения каждого из разделов обзора литературы, диссертант аргументирует необходимость решения поставленных вопросов, что соответствует задачам исследования.

В главе 2 «Материалы и методы» содержатся сведения, включающие общую характеристику больных, дается описание основных методов исследования. Количество обследованных больных репрезентативно, использованные методы исследования и лечения являются современными.

В главах собственных исследований результаты изложены последовательно и грамотно с использованием современных статистических методов. Текст наглядно иллюстрирован 36 таблицами и 15 рисунками.

В разделе «Заключение» автор анализирует полученные результаты и обобщает изложенный материал.

Выводы диссертационной работы четко сформулированы, соответствуют задачам исследований, научно обоснованы и не вызывают сомнений.

Практические рекомендации написаны лаконично, четко и направлены на практическое внедрение полученных результатов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Внедрение практических рекомендаций в клиническую практику врача-дерматовенеролога позволит предупредить развитие нежелательных

побочных явлений при проведении многокурсовой фототерапии больных псориазом и улучшить качество оказываемой медицинской помощи.

Недостатки работы

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В диссертации имеются отдельные опечатки, стилистические погрешности, которые не имеют принципиального характера и не влияют на положительную оценку работы.

Заключение

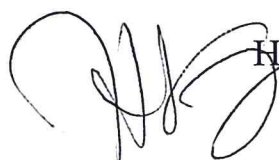
Таким образом, диссертация Жиловой М.Б. "Эффективность и безопасность многокурсовой фототерапии больных псориазом. Молекулярно-генетические факторы канцерогенного риска", выполненная при научном консультировании д.м.н., профессора Кубанова А.А. является законченной научно - квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема – разработаны персонализированные критерии, определяющие безопасное использование многокурсовой фототерапии у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, что имеет существенное значение для дерматовенерологии.

Диссертационная работа Жиловой М.Б. "Эффективность и безопасность многокурсовой фототерапии больных псориазом. Молекулярно-генетические факторы канцерогенного риска" по научной новизне, практической значимости полученных результатов и объему выполненных исследований полностью соответствует требованиям ВАК Минобрнауки Российской Федерации п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Жилова Марьянна Борисовна заслуживает

присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10. – кожные и венерические болезни.

Отзыв подготовлен, обсужден и одобрен на заседании кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, протокол № 5 от «26» ноября 2015 года.

Доктор медицинских наук, профессор,
кафедры кожных и венерических болезней
лечебного факультета
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» Минздрава России
119992, г. Москва, ул. Трубецкая 8, стр.2

 Н.Г. Кочергин

Подпись доктора медицинских наук,

профессора Кочергина Н.Г.

ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь ГБОУ ВПО

«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России

д.м.н., профессор





О.Н. Воскресенская