

Протокол № 8
заседания диссертационного совета Д 208.115.01
при ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России
от 23 сентября 2015 года

Повестка: прием к защите диссертации Жиловой Марьяны Борисовны на тему «Эффективность и безопасность многокурсовой фототерапии больных псориазом. Молекулярно-генетические факторы канцерогенного риска», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

СЛУШАЛИ:

Заключение комиссии Диссертационного совета Д 208.115.01 при ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации Жиловой Марьяны Борисовны «Эффективность и безопасность многокурсовой фототерапии больных псориазом. Молекулярно-генетические факторы канцерогенного риска», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Комиссия Диссертационного совета в составе профессоров Волнухина В.А. (председатель), Владимирова В.В., Матушевской Е.В. (избрана 17 июня 2015 г., протокол № 7) рассмотрела диссертацию Жиловой М.Б. «Эффективность и безопасность многокурсовой фототерапии больных псориазом. Молекулярно-генетические факторы канцерогенного риска», выполненную под руководством д.м.н., профессора Кубанова А.А., представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук, и установила, что она соответствует профилю Диссертационного совета Д 208.115.01 при ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работа выполнена в отделе дерматологии и отделении физиотерапии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация посвящена изучению эффективности многокурсового лечения больных псориазом методами ПУВА-терапии и узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм, выявлению факторов риска развития побочных эффектов и меланомы кожи и разработке на этой основе критериев безопасности проведения фототерапии.

Исследования выполнены на большом клиническом материале: под наблюдением диссертанта находились 147 больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза, 20 больных злокачественной меланомой кожи и 20 здоровых добровольцев.

Изучение эффективности многокурсовой ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) средневолновой ультрафиолетовой терапии показало, что при многократном применении фототерапии больным среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза эффективность лечения по мере увеличения количества курсов не снижается. У больных среднетяжелыми формами заболевания, длительно получавших ПУВА-терапию, возможна ротация данного метода на метод узкополосной (311 нм) средневолновой ультрафиолетовой терапии при сохранении высокой терапевтической эффективности.

Анализ ближайших побочных эффектов лечения выявил эквивалентную частоту развития эритемы (наиболее частого побочного эффекта фототерапии) при проведении ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) средневолновой ультрафиолетовой терапии, наблюдавшейся соответственно в 24,2% и 19,6% случаев ($p > 0,05$), однако интенсивность эритемы и сроки её разрешения при ПУВА-терапии были достоверно выше. При оценке отдаленных побочных эффектов многокурсовой фототерапии установлено дозозависимое повышение частоты развития симптомов хронического фотоповреждения кожи. ПУВА-терапия статистически значимо чаще, чем узкополосная (311 нм) фототерапия, вызывала развитие симптомов хронического фотоповреждения кожи: лентиго, необратимой диффузной гиперпигментации, актинического эластоза.

Исследованиями полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК обнаружено, что у больных псориазом и здоровых добровольцев частоты распределения полиморфных вариантов $35931A > C$ гена *XPD*; $32724C > A$, $32864T > C$ и $32828C > G$ гена *XPC*, $27495T > C$ и $28095G > A$ гена *XPF*; $19007G > A$ гена *ERCC1* и $28152G > A$ гена *XRCC1* статистически значимо не различались. Вместе с тем, у больных псориазом достоверно чаще встречались гомозиготный генотип *TT* гена *XPC* 33343 и гомозиготный генотип *AA* гена *XPC* 33350, в то время как у здоровых лиц выявлена более высокая частота встречаемости гетерозиготного генотипа *TA* гена *XPC* 33343 и гетерозиготного генотипа *AG* гена *XPC* 33350.

Диссертантом установлены предикторы повышенного риска развития злокачественной меланомы кожи: у больных псориазом таковыми являются генотип *CC* гена *XPD* в позиции 35931 и генотип *TC* гена *XPF* в позиции 27945, у здоровых лиц - генотип *CC* гена *XPD* в позиции 35931. Кроме того, выявлены полиморфные варианты генов эксцизионной репарации ДНК, ассоциированные с риском развития эритемы при проведении фототерапии: генотип *TT* гена *XPF* в позиции 27945 ассоциирован с высоким риском развития эритемы, генотип *CC* гена *XPF* в позиции 27945 - с низким риском развития эритемы.

Согласно полученным автором данным, ПУВА-терапия и узкополосная (311 нм) фототерапия не приводят к развитию в коже больных клинически значимых мутаций генов эксцизионной репарации ДНК (*XPC*, *XPF*, *XPD*, *XRCC1*, *ERCC1*), как при однокурсовом, так и многокурсовом применении.

На основании проведенных исследований диссертантом разработаны критерии безопасности проведения многокурсовой фототерапии больных псориазом: общее количество полученных процедур ПУВА-терапии не более 200, кумулятивная доза УФА-излучения при ПУВА-терапии не более 1100 Дж/см², отсутствие симптомов хронического фотоповреждения кожи, наличие генотипа *CC* гена *XPF* в позиции 27945, ассоциированного с низким риском развития эритемы при фототерапии, а также генотипов *AA* и *AC* гена *XPD* в позиции 35931 и генотипов *TT* и *CC* гена *XPF* в позиции 27945, не ассоциированных с повышенным риском развития злокачественной меланомы кожи. Разработаны паспорт пациента, получающего фототерапию, и практические рекомендации по отбору и ведению больных при назначении многокурсовой фототерапии.

Основные результаты диссертационной работы внедрены в практику работы учреждений дерматовенерологического профиля: БУЗОО «Клинический кожно-венерологический диспансер» г. Омска, ГБУЗ КО «Калужский областной кожно-венерологический диспансер», ГУЗ «Саратовский областной кожно-венерологический диспансер». Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение позволит предупредить развитие нежелательных побочных явлений при проведении многокурсовой фототерапии больных псориазом и улучшить качество оказываемой медицинской помощи.

Материалы диссертации используются в учебном процессе на циклах общего и тематического усовершенствования и подготовки клинических ординаторов в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, на кафедре дерматовенерологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», 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 11 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки, в которых отражено основное содержание диссертации:

1. Жилова М.Б. Выбор генов, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК. Разработка протокола исследования для изучения прогнозирования эффективности и безопасности ультрафиолетовой терапии больных псориазом / М.Б. Жилова, Н.Л. Каганова, Н.В. Фриго и др. // Вестник дерматологии и венерологии. - 2009. - №6 - С.59-67.
2. Жилова М.Б. Современные аспекты фототерапии псориаза / М.Б. Жилова, М.М. Бутарева, В.А. Волнухин // Вестник дерматологии и венерологии. - 2010. - №3. - С.27-32.
3. Жилова М.Б. Клинические и молекулярно-генетические исследования эффективности и безопасности применения ультрафиолетового излучения в терапии больных псориазом / М.Б. Жилова, А.А. Кубанов, И.Н. Лесная и др. // Вестник дерматологии и венерологии. - 2010. - №4. - С.46-51.

4. Знаменская Л.Ф. Персонализированный подход к выбору терапии больных псориазом с учётом результатов молекулярно-генетических исследований / Л.Ф. Знаменская, Н.В. Фриго, М.Б. Жилова // Вестник дерматологии и венерологии. - 2010. - №5. - С.77-83.
5. Кубанов А.А. Фотостарение кожи: механизмы развития, особенности клинических проявлений / А.А. Кубанов, М.Б. Жилова, А.А. Кубанова // Вестник дерматологии и венерологии. - 2014. № 5. - С.53-59.
6. Кубанов А.А. К вопросу о потенциальных рисках канцерогенности фототерапии у больных псориазом / А.А. Кубанов, М.Б. Жилова // Вестник дерматологии и венерологии. - 2014. - № 5. - С. 60-67.
7. Жилова М.Б. Молекулярные маркеры риска развития злокачественных новообразований кожи у больных псориазом, получающих фототерапию / М.Б. Жилова, А.А. Кубанов // Вестник дерматологии и венерологии. - 2014. - №6. - С. 62-68.
8. Жилова М.Б. Клинические проявления фотоповреждения кожи при многокурсовой фототерапии больных псориазом / М.Б. Жилова, В.А. Волнухин, А.С. Дворников // Вестник дерматологии и венерологии. - 2014. - № 6. - С.114-120.
9. Жилова М.Б. Фототерапия псориаза: основные механизмы действия / М.Б. Жилова, В.А. Волнухин // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2014. - №6. - С. 32-36.
10. Жилова М.Б. Клиническая эффективность ротации методов фототерапии (ПУВА-терапия и УФВ-311) у больных со среднетяжелыми формами псориаза / М.Б. Жилова., В.В. Чикин // Вестник дерматологии и венерологии. - 2015. - №1. - С.67-75.
11. Жилова М.Б. Плоскоклеточный рак кожи у больного псориазом, получавшего многокурсовую фототерапию / М.Б. Жилова, В.А. Смольяникова // Вестник дерматологии и венерологии. - 2015. - №1. - С.92-98.
12. Кубанова А.А. Разработка метода оценки эффективности и безопасности ультрафиолетовой терапии больных псориазом на основе изучения мутаций генов, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК / А.А. Кубанова, И.Н. Лесная, М.Б. Жилова и др. // Тезисы докладов итоговой конференции по результатам выполнения мероприятий в 2010 году в рамках приоритетного направления «Живые системы» ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 годы». Москва, 6 декабря 2010 г. С. 34-35.
13. Жилова М.Б. Молекулярные маркеры эффективности и безопасности УФ-терапии больных псориазом / М.Б. Жилова, Н.В. Фриго, В.А. Волков и др. // Тезисы XI Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов. г. Екатеринбург 9-12 ноября 2010 г. С. 49-50.
14. Zhilova M. Molecular genetic predictors of efficacy and safety of ultraviolet therapy in patients with psoriasis / M. Zhilova, N. Frigo, V. Volnukhin et al // 2ND Continental congress of dermatology / 4TH Russian congress of

dermatovenereology. ST. Petesburg, Russia 6-9 July 2011. P. 51.
15. Кубанова А.А. Разработка метода оценки эффективности и безопасности ультрафиолетовой терапии больных псориазом на основе изучения мутаций генов, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК» / А.А. Кубанова, И.Н. Лесная, М.Б. Жилова и др. // Тезисы итоговой конференции по результатам выполнения мероприятий за 2010 год в рамках приоритетного направления «Живые системы» ФЦП «Исследования разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России за 2007-2012 годы». М. 6 декабря 2010 г.

Данные других авторов, использованные автором для сравнения со своими результатами, снабжены в диссертации соответствующими ссылками; материал без ссылок и заимствования отсутствует.

Диссертационная работа Жиловой М.Б. «Эффективность и безопасность многокурсовой фототерапии больных псориазом. Молекулярно-генетические факторы канцерогенного риска» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная медико-социальная проблема, заключающаяся в разработке критериев безопасности проведения многокурсовой фототерапии больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза на основании исследования факторов риска развития побочных эффектов, что имеет важное значение для дерматовенерологии. Работа соответствует требованиям пункта 9 «О порядке присуждения ученых степеней...», утвержденного Постановлением правительства №842 от 24 сентября 2013 года, и может быть представлена к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 «кожные и венерические болезни».

Заключение комиссии:

1. Диссертацию Жиловой М.Б. «Эффективность и безопасность многокурсовой фототерапии больных псориазом. Молекулярно-генетические факторы канцерогенного риска» принять к защите.
2. Официальными оппонентами утвердить:
 - Охлопкова Виталия Александровича, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет».
 - Бакулева Андрея Леонидовича, д.м.н., профессора кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. И.В. Разумовского».
 - Хайрутдинова Владислава Ренатовича, д.м.н., профессора, ассистента кафедры кожных и венерических болезней ФГБ ВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

Их согласие на участие в защите получено.

3. На отзыв о научно-практической значимости направить диссертацию в ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им.И.М.Сеченова».

4. Разрешить печатание автореферата на правах рукописи.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

У кого есть вопросы, замечания? – Нет.

Я хочу задать вопрос Председателю комиссии В.А.Волнухину. Безопасна ли многокурсовая фототерапия?

Ответ (В.А.Волнухин). Безопасность многокурсовой фототерапии изучена недостаточно. В данной работе показано, что большие дозы многокурсовой фототерапии могут быть опасны, выявлены молекулярные предикторы, факторы риска развития меланомы и побочных эффектов при многокурсовой фототерапии.

Кто за то, чтобы принять Заключение комиссии Диссертационного совета? Кто против? - Нет. Кто воздержался? - Нет.

Заключение комиссии Диссертационного совета принято единогласно.

ПОСТАНОВИЛИ:

Согласиться с решением комиссии Диссертационного совета. принять диссертацию Жиловой Марьяны Борисовны к защите, утвердить предложенных официальных оппонентов, ведущую организацию и разрешить печатание автореферата на правах рукописи.

Председатель диссертационного совета
д.м.н., академик РАН



Рубан

Кубанова А.А.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
к.м.н.

Жилова

Карамова А.Э.