

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Хайрутдинова В.Р. на диссертационную работу Жиловой Марьянны Борисовны «Эффективность и безопасность многокурсовой фототерапии больных псориазом. Молекулярно-генетические факторы канцерогенного риска», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 - кожные и венерические болезни.

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Жиловой М.Б. посвящена актуальной проблеме - определению оптимальных критериев безопасного использования методов фототерапии у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза при их многокурсовом применении.

Несмотря на значительный прогресс в создании принципиально новых лекарственных препаратов, методы фототерапии продолжают занимать ведущие позиции в линейке основных терапевтических средств в лечении среднетяжелых и тяжелых форм псориаза. Это обусловлено во многом доступностью оборудования, невысокой курсовой стоимостью лечения, стойким терапевтическим эффектом, не требующим поддерживающей терапии.

На современном этапе приоритетом здравоохранения является безопасность использования терапевтических средств. Известно, что ультрафиолетовое излучение обладает иммуносупрессивным действием на кожу и при длительном регулярном воздействии может выступать в качестве канцерогенного фактора. Результаты популяционных исследований по изучению отдаленных побочных эффектов методов фототерапии, в частности ПУВА-терапии и узкополосной средневолновой фототерапии, указывают на повышение риска злокачественных опухолей кожи при проведении многокурсового лечения методом ПУВА-терапии. Канцерогенный риск узкополосного средневолнового излучения с длиной волны 311 нм не определен.

В нашей стране, с учетом широкого применения методов фототерапии в лечении больных псориазом, проблема определения риска канцерогенного действия на кожу в результате длительного использования методов ультрафиолетовой терапии является весьма актуальной. В настоящее время методы фототерапии применяются бесконтрольно, зачастую в разных лечебных учреждениях без учета предыдущего лечения.

Проведенное диссертантом исследование также актуализирует необходимость изучения эффективности многократного применения методов ПУВА-терапии и узкополосной средневолновой фототерапии при разных формах заболевания, чтобы исключить возможность снижения терапевтической эффективности данного лечебного фактора.

В связи с изложенным, поставленная автором цель исследования по выявлению факторов риска развития побочных эффектов и злокачественных новообразований кожи при проведении многокурсовой фототерапии (ПУВА-терапии, узкополосной 311 нм фототерапии) больных псориазом на основании анализа клинико-anamнестических данных и полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК, является значимой и весьма актуальной.

Оценка степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Автором четко сформулированы необходимые для достижения цели, задачи исследования. В ходе исследования проведена оценка эффективности многократного применения методов фототерапии, определены ближайшие и отдаленные побочные эффекты однокурсового и многокурсового лечения методами ПУВА-терапии и узкополосной средневолновой фототерапии, проведены молекулярно-генетические исследования биологического материала, полученного от больных псориазом (кровь, биоптаты кожи).

Диссертантом определены основные факторы риска развития отдаленных побочных эффектов. В работе проведены исследования по выявлению молекулярно-генетических предикторов повышенного риска

развития злокачественной меланомы кожи у больных псориазом на основании изучения полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК. Получены результаты изучения возможных мутаций генов эксцизионной репарации ДНК (*XPD*, *XPC*, *XPF*, *ERCC1*, *XRCC1*) в коже больных псориазом под влиянием многокурсовой фототерапии.

Методом корреляционного анализа изучена взаимосвязь между клиническими и молекулярно-генетическими показателями.

Проведен глубокий анализ и статистическая обработка данных. Полученные результаты позволили автору сформулировать критерии безопасности проведения многокурсовой фототерапии, что позволяет оптимально использовать методы фототерапии в клинической практике и своевременно предотвращать развитие осложнений у больных псориазом.

Научные положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы и вытекают из фактического материала, полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Общая характеристика работы

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 226 страницах текста, состоит из введения, главы материалы и методы исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Последний включает 368 источников, из них 34 отечественных и 334 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 36 таблицами и 15 рисунками, отражающими ее разделы.

Во введении, автор, оценивая современное состояние проблемы, детально раскрывает актуальность темы и обоснованность проведенного научного исследования. Актуальность заявленной цели исследования не вызывает сомнений. Задачи логично вытекают из поставленной цели и четко

сформулированы. Положения, выносимые на защиту, состоят из 7 пунктов, четко сформулированы и обоснованы.

Научная новизна заключается в обосновании эффективности многокурсового применения методов фототерапии у больных как среднетяжелыми, так и тяжелыми формами псориаза, выявлении особенностей клинической картины острого и хронического фотоповреждения кожи у больных псориазом, получавших многократные курсы ПУВА-терапии и узкополосной средневолновой фототерапии, установлении зависимости частоты развития клинических симптомов хронического фотоповреждения кожи от ранее полученной кумулятивной дозы облучения. Установлено сохранение высокой эффективности лечения при ротации метода ПУВА-терапии на метод узкополосной средневолновой фототерапии у больных среднетяжелыми формами псориаза. Сформулированы результаты исследования возможных мутаций генов эксцизионной репарации ДНК (*XPD, XPC, XPF, ERCC1, XRCC1*) и показано их отсутствие под влиянием курсов фототерапии. Определены основные частоты распределения полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК у больных псориазом. Выявлены молекулярно-генетические предикторы повышенного риска развития злокачественной меланомы кожи у больных псориазом (генотип *CC* гена *XPD* в позиции 35931 и генотип *TC* гена *XPF* в позиции 27945) и у здоровых лиц (генотип *CC* гена *XPD* 3593). Определены молекулярно-генетические предикторы риска УФ-индуцированной эритемы: у носителей полиморфизма *TT* гена *XPF* в позиции 27945 риска развития эритемы был высоким, у носителей генотипа *CC* гена *XPF* в позиции 27945 риск развития УФ-индуцированной эритемы был низким.

Установленная ассоциация длительного применения кортикостероидных препаратов с повышением риска развития УФ-индуцированной эритемы свидетельствует о негативном влиянии

длительного использования данных лекарственных средств на чувствительность кожи к ультрафиолетовому излучению.

Научно обоснованы и предложены критерии безопасности применения многокурсовой фототерапии у больных псориазом.

Практическая значимость работы не вызывает сомнений и заключается в разработке рекомендаций, позволяющих обоснованно осуществлять отбор больных для проведения многократных курсов фототерапии и определять тактику их безопасного ведения, позволяющую избежать или минимизировать развитие ближайших и отдаленных побочных эффектов. При выявлении факторов риска развития отдаленных побочных эффектов и опухолей кожи своевременно определять необходимость завершения использования данного вида терапии и переводить больного на другие методы лечения.

Разработка паспорта больного, получающего фототерапию, позволит не только документировать суммарное количество курсов и процедур, полученных больным псориазом, но и осуществлять оценку частоты и динамики развития отдаленных побочных эффектов.

Результаты исследований внедрены в клиническую практику ряда медицинских учреждения дерматовенерологического профиля.

Результаты молекулярно-генетических исследований могут быть внедрены в практическую деятельность лабораторий в виде диагностической тест-системы, что несомненно имеет важное значение для практического здравоохранения.

Достоверность полученных результатов

Результаты диссертационного исследования получены на достаточном клиническом материале, с использованием современных методов исследования. Полученные результаты, выводы, и практические

рекомендации достоверны и логично вытекают из данных, представленных в работе.

Структура работы

Глава 1 «Обзор литературы» изложена на 50 страницах. В ней подробно описаны современные представления о патогенезе псориаза, эффективных методах лечения. Отражены современные данные о механизмах действия различных спектральных диапазонов ультрафиолетового излучения при псориазе, а также обобщены литературные данные, посвященные риску развития основных злокачественных новообразований кожи под влиянием ПУВА-терапии и узкополосной средневолновой фототерапии. Проанализированы доступные в литературе исследования о возможных механизмах канцерогенеза под влиянием УФ-излучения. В обзоре широко освещены вопросы, связанные с ролью системы эксцизионной репарации ДНК человека в защите клетки от УФ-индуцированного повреждения. Отражены данные зарубежных исследователей по изучению взаимосвязи полиморфизмов эксцизионной репарации ДНК с работой ферментов репарации ДНК и их роли в детерминации риска онкогенеза. Обзор литературы основан на большом количестве современных работ, изложение материала доступное и подробное, логично подтверждает актуальность настоящего исследования.

В главе «Материалы и методы» автор детально характеризует больных включенных в исследование. Проанализированы результаты лечения 147 больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза. Из них 44 больных получили однократно курс фототерапии (ПУВА-терапии или узкополосной средневолновой фототерапии), 106 пациентов получали лечение с применением методов фототерапии многократно. Больные были разделены по группам в зависимости от вида и продолжительности фототерапии, диссертантом оценивался текущий курс и ранее проведенные курсы фототерапии, их эффективность, продолжительность и суммарное

количество процедур. В качестве групп контроля в исследование вошли 24 больных с установленным диагнозом: «Злокачественная меланома кожи» и 20 здоровых добровольцев.

У 80 больных псориазом и 20 здоровых добровольцев была изучена частота распределения полиморфных вариантов генов эксцизионной репарации ДНК: гена *XPC* в позициях 32724, 32864, 32828, 33343, 33350, гена *XPB* в позиции 6491, гена *XPD* в позиции 35931, гена *XPF* в позициях 28095, 27945, гена *ERCC1* в позиции 19007, гена *XRCC1* в позиции 28152.

С целью изучения возможных мутаций генов эксцизионной репарации ДНК под влиянием однокурсового или многокурсового лечения методами фототерапии исследованы 80 биообразцов крови до лечения и 80 биоптатов кожи после курса терапии.

Молекулярно-генетические исследования проводились методом секвенирования. Принципиальных замечаний к главе нет.

В главе 3 «Анализ клинической эффективности методов ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии у больных псориазом при однокурсовом и многокурсовом применении» автор анализирует эффективность методов фототерапии при однокурсовом и многокурсовом применении, оценивает результативность терапии у больных, многократно получавших ПУВА-терапию, узкополосную средневолновую фототерапию и при ротации методов. Отмечается сохранение высокой терапевтической эффективности методов независимо от длительности применения, что исключает возможность развития привыкания к лечебному фактору. Замечаний к главе нет.

В главе 4 «Анализ частоты развития ближайших и отдаленных побочных эффектов ПУВА-терапии и узкополосной (311 нм) фототерапии у больных псориазом» оценивается встречаемость ближайших и отдаленных побочных эффектов. Диссертантом проанализированы клинические признаки, установлены закономерности развития тех или иных симптомов острого и хронического фотоповреждения

кожи. Определена зависимость развития симптомов хронического фотоповреждения кожи от суммарного количества процедур, полученного больными псориазом. Установлено преобладание вышеуказанных симптомов у больных, получавших ПУВА-терапию.

В главе 5 «Результаты изучения генетического полиморфизма генов эксцизионной репарации ДНК у больных псориазом и их анализ» проанализированы данные по распределению полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК у больных псориазом, меланомой и здоровых лиц. На основании сравнительного анализа полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК в крови и биоптатах кожи установлено отсутствие развития мутаций генов эксцизионной репарации ДНК.

Определены основные молекулярно-генетические предикторы риска меланомы кожи у больных псориазом и здоровых лиц.

Статистический анализ результатов исследований проведен корректно с использованием специального программного обеспечения.

В заключительной главе 6 «Разработка критериев безопасности многокурсовой фототерапии больных псориазом» автор выполнил корреляционный анализ взаимосвязи клинических, анамнестических и молекулярно-генетических факторов с частотой развития ближайших и отдаленных побочных эффектов фототерапии у больных псориазом и сформулировал основные критерии безопасности многокурсового применения методов фототерапии у больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза: общее количество полученных процедур ПУВА-терапии должно быть не более 200; кумулятивная доза УФА-излучения при ПУВА-терапии - не более 1100 Дж/см²; отсутствие признаков хронического фотоповреждения кожи (лентиго, актинического эластоза, себорейного ретикулярного кератоза, диффузной необратимой гиперпигментации, крапчатой пигментации кожи); наличие генотипа *CC* гена *XPF* в позиции 27945, ассоциированного с низким риском развития эритемы при фототерапии; наличие генотипов *AA* и *AC* гена *XPB* в позиции 35931 и

генотипов *TT* и *CC* гена *XPF* в позиции 27945, не ассоциированных с повышенным риском развития злокачественной меланомы кожи.

Заключение отражает краткую последовательность всех описанных глав диссертации с критическим анализом полученных данных.

Выводы соответствуют поставленным задачам и отражают результаты исследования.

Практические рекомендации корректны и имеют важное прикладное значение. Полученные в ходе диссертационного исследования результаты могут служить основанием для практического применения в лечебных учреждениях дерматовенерологического профиля, где используются методы фототерапии.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, материалы опубликованы и обсуждены на научно-практических конференциях, конгрессах и съездах. Диссертантом решены все поставленные задачи и достигнута основная цель исследования.

Замечания

В диссертации имеются отдельные опечатки, стилистические и пунктуационные ошибки.

Заключение

По своей актуальности, уровню научных исследований, научной новизне, практической значимости полученных результатов диссертационная работа Жиловой Марьянны Борисовны «Эффективность и безопасность многокурсовой фототерапии больных псориазом. Молекулярно-генетические факторы канцерогенного риска» соответствует требованию 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 заслуживает присуждение ученой степени
доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и
венерические болезни.

Официальный оппонент

ассистент кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВПО
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ

e-mail: haric03@list.ru, р.т. 8 (812) 271-87-82, м.т. 8 (905) 205-75-99

доктор медицинских наук

Хайрутдинов В.Р.

04.12.2015г.

ПОДПИСИ
ЗАВЕРЯЮ
ОТДЕЛ РАБОТЫ С МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБОЙ
А. ЦЫМБАЛЕНКО