

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор КГМА-филиала
ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России
член-корреспондент РАН,
д.м.н., профессор

Р.Ш. Хасанов

2019 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Казанской государственной медицинской академии – филиала
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)**

Диссертация Хайретдиновой Марины Фаридовны на тему «Научное обоснование патогенетической терапии больных красным плоским лишаем с учетом клинического течения» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни выполнена на кафедре дерматовенерологии и косметологии Казанской государственной медицинской академии – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации Хайретдинова К.Ф. с 2015 года по 2018 год обучалась в очной аспирантуре по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни на кафедре дерматовенерологии и косметологии Казанской государственной медицинской академии – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская

академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 77 выдана в 2017 г. Казанской государственной медицинской академией – филиалом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диплом об окончании аспирантуры (очная) от 17 сентября 2018 г. № 101618 1072503.

Научный руководитель: Юсупова Луиза Афгатовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Казанской государственной медицинской академии – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Красный плоский лишай (КПЛ) является одной из наиболее актуальных проблем клинической медицины, обусловленной неуклонным ростом заболеваемости среди населения, нередко с непрерывным рецидивирующим характером течения, увеличением частоты тяжелых, резистентных в отношении проводимого лечения форм, приводящих к увеличению длительности временной нетрудоспособности, что обосновывает расширенное комплексное исследование этой проблемы. Популяционная частота КПЛ в различных странах колеблется от 1,5 % и достигает 3,0 %, что свидетельствует о существенном медицинском и социальном значении данной патологии (Manolache L., 2008; Васильева Е.С., 2016; Молочкова Ю.В., 2016). По оценкам ряда авторов в Соединенных Штатах Америки

распространенность КПЛ составляет менее 1,0 % (Katta R., 2000), в Индии достигает 0,8 % (Bhattacharya A, 2000), в Швеции – 1,27 % (Carrozzo M., 2008, Gorouhi F., 2014), в Российской Федерации КПЛ составляет 12,7 случая на 100 000 населения (Олисова О.Ю., 2016). Согласно данным российских и зарубежных эпидемиологических исследований последних десятилетий, выявляется значительная доля (до 5 %) КПЛ среди кожных заболеваний, по поводу которых больные обращаются в клиники (Manolache L., 2008; Олисова О.Ю., 2011).

В развитии КПЛ ведущее место занимает образование белково–пептидных связей – цитокинов, дисфункция которых предопределяет иммунопатологические сдвиги в организме больных (Arreaza A.J., 2014; Jeon S.H., 2015; Васильева Е.С., 2016; Федотова К.Ю., 2016; Domingues R., 2016). В частности, для КПЛ характерны нарушения экспрессии различных воспалительных цитокинов в очагах поражения, клетках крови у пациентов КПЛ, что может отражать нарушение регуляции иммунного статуса и играть ключевую роль в иммунопатогенезе дерматоза (Летаева О.В., 2012; Глазкова Ю.П., 2013; Молочкова Ю.В., 2016). При КПЛ возникает дисбаланс состояния иммунной системы, который характеризуется нарушениями в соотношении основных субпопуляций иммунорегуляторных клеток и иммуноморфологических изменений (Shiohara T.I., 2008; Carbone T., 2010; Васильева Е.С., 2016). Отечественные и зарубежные авторы указывают на достоверное повышение в сыворотке крови больных КПЛ CD3+лимфоцитов (CD3+лф) и CD4+лф, при этом у пациентов средней степени тяжести КПЛ на ранних стадиях разнонаправленные нарушения в содержании CD4+лф и CD8+лф приводят к значительному росту иммунорегуляторного индекса Th/Ts (Щеткина М.В., 2009; Dhabhar F.S., 2013). В литературе отсутствуют сведения об участии биогенных аминов, системы цитокинов в патогенезе КПЛ у больных с тревожно–депрессивными расстройствами (ТДР).

Мировой и отечественный опыт показывает, что существующие

методы лечения КПЛ обладают недостаточной эффективностью, не нормализуют нарушенные параметры звеньев иммунитета, биогенных аминов (Huang, J., 2014), иногда токсичны, имеют тератогенное воздействие (Zhang L., 2014), влияют на расстройства пищеварительной системы (Atzmony L., 2016), вызывают токсико-аллергические реакции (Andrade P., 2014; Au S., 2015) и не приводят к полному выздоровлению (Atzmony L., 2016; Thandar Y., 2018). В связи с этим, представляется актуальной разработка новых подходов в лечении КПЛ отечественными препаратами, лишенными серьезных побочных эффектов.

Научная новизна

1. Впервые изучены закономерности влияния клинико-социальных факторов на клиническое течение красного плоского лишая и установлена корреляционная связь между этими факторами и развитием этого заболевания.

2. На основании оценки дерматологического статуса ИЛР, изучения врожденного и адаптивного звеньев иммунитета, цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИНФ- γ , ФНО- α , адгезивной молекулы SELP, показателей 5-НТ, MAO-A в сыворотке крови, дерматологического индекса качества жизни DLQI, определения индекса зуда Пруриндекса выявлены особенности и закономерности клинического течения КПЛ, которые позволили получить новое представление о механизмах патогенеза КПЛ и КПЛ с ТДР.

3. Выявление достоверной зависимости красного плоского лишая от показателей цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИНФ- γ , ФНО- α , адгезивной молекулы SELP в сыворотке крови дали возможность оценить эффективность лечения больных препаратом имунофан в сочетании со средствами базисной терапии, добиться существенного клинического улучшения дерматологического статуса.

4. Установление закономерностей клинического течения КПЛ в зависимости от показателей 5-НТ, MAO-A, цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИНФ- γ , ФНО- α , адгезивной молекулы SELP в сыворотке крови, врожденного и

адаптивного звеньев иммунитета позволили обосновать лечение больных с применением отечественных препаратов имунофан и селанк в сочетании со средствами базисной терапии в подострой и хронической фазе течения КПЛ с ТДР, существенно сократить редукцию клинической картины дерматоза.

5. Впервые разработанная и научно обоснованная программа патогенетической терапии больных КПЛ (патент на изобретение «Способ лечения больных красным плоским лишаем» № 2564907) и больных КПЛ с ТДР (патент на изобретение «Способ лечения больных красным плоским лишаем» № 2629601), направленная на коррекцию ведущих патогенетических нарушений (цитокинов, адгезивных молекул, биогенных аминов) позволила при включении имунофана, сочетания имунофана и селанка в процессе лечения в подострой и хронической фазе течения КПЛ и КПЛ с ТДР существенно улучшить клиническую картину, повысить терапевтическую эффективность в целом на 87,9 %.

Научно-практическая значимость заключается в том, что на основании изучения показателей 5-НТ, МАО-А, адгезивной молекулы SELP и цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИНФ- γ , ФНО- α разработан метод комплексной терапии больных КПЛ с учетом клинического течения с использованием препарата имунофан (патент на изобретение «Способ лечения больных красным плоским лишаем» № 2564907) и терапии больных КПЛ с ТДР с включением отечественных препаратов имунофан и селанк (патент на изобретение «Способ лечения больных красным плоским лишаем» № 2629601). В результате проведенного исследования было установлено, что при лечении имунофаном и в сочетании имунофана и селанка в подострой фазе течения красного плоского лишая на фоне снижения показателя ФНО- α на 48,7 % происходит нормализация клинического течения дерматоза на 87,9 %.

Изучение изменений концентрации адгезивной молекулы SELP в сыворотке крови у больных до и после лечения в подострой и хронической фазе течения КПЛ показало, что проведенный курс лечения имунофаном, а

также имунофаном и селанком приводит к нормализации концентрации адгезивной молекулы SELP, клинического течения дерматоза.

Результаты исследования рекомендованы к использованию для практического здравоохранения в области дерматовенерологии в профильных лечебно-профилактических учреждениях регионов Российской Федерации. Основные результаты исследования используются в учебном процессе на кафедрах дерматовенерологии и косметологии КГМА – филиале ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации

Автором лично было проведено планирование и организация проведенных исследований по всем разделам диссертации. Лично автором проанализированы результаты дерматологического, психометрического и иммунологического исследования. Обследовано 1139 больных, находившихся на амбулаторном лечении, у 216 больных КПЛ проведено углубленное изучение с включением клинико-лабораторных методов диагностики (иммунологических, параметрических) и разработана терапия этого дерматоза. Автором лично выполнялась аналитическая и статическая обработка, научное обоснование и обобщение полученных результатов. Вклад автора был основным при подготовке публикаций по теме диссертации и при внедрении результатов исследования в лечебный и учебный процессы.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Автором проведен клинико-статистический анализ заболеваемости у 1139 больных красным плоским лишаем, проделана большая работа по клиническому обследованию и лечению 216 пациентов красным плоским лишаем. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате ведения достаточного количества пациентов с красным плоским лишаем. План обследования пациентов соответствует цели

и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Проверена первичная документация (карты изучения распространенности клинико-социальных факторов и клинического течения у больных красным плоским лишаем, листы информированного согласия, карты обследования иммунного статуса, регистрационные бланки показателей 5-НТ, MAO-A, адгезивной молекулы SELP и цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИНФ- γ , ФНО- α , протоколы психометрического исследования по шкале тревоги Гамильтона и шкале депрессии Бека, протоколы объективизации зуда Пруриндекс, индекса тяжести процесса красного плоского лишая ILP, дерматологического индекса качества жизни DQLI, фотографии больных, разработочные таблицы, базы данных).

Внедрение результатов диссертации в практику

Научно-практические положения диссертации внедрены в педагогический процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, в практику работы Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» (ГАУЗ «РККВД»), «Зеленодольского кожно-венерологического диспансера» – филиала ГАУЗ «РККВД», «Набережночелнинского кожно-венерологического диспансера» – филиала ГАУЗ «РККВД». Зарегистрированы в Российской Федерации в качестве изобретения и получены два патента «Способ лечения больных красным плоским лишаем» (патент на изобретение № 2564907 и патент на изобретение № 2629601).

Полнота опубликования в печати

Результаты диссертационной работы отражены в 32 печатных работах, 7 из которых опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России

для публикации основных научных результатов диссертации. Имеется два патента на изобретение.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Современная дерматовенерология: проблемы и решения» (г. Казань, 2015 г.); 16-ом Международном конгрессе ESDAP (г. Москва, 2015 г.); X Юбилейной Международной научно-практической конференции молодых ученых – медиков (г. Курск, 2016 г.); VII Конференции молодых ученых РМАПО с международным участием «ШАГ В ЗАВТРА» (г. Москва, 2016 г.); Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Казанские дерматологические чтения: синтез науки и практики» (г. Казань, 2015, 2016, 2017гг.); III Международной научно-практической конференции «Фундаментальные научные исследования: теоретические и практические аспекты» (г. Кемерово, 2017г.); Всероссийской научно-практической конференции «Дерматовенерология и косметология в XXI веке: проблемы и пути решения. VI Казанские чтения» (г. Казань, 2018г.). Ведущие аспекты диссертации обсуждались на республиканских научно-практических обществах дерматовенерологов Республики Татарстан.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Заключение

Диссертационная работа Хайретдиновой К.Ф. на тему «Научное обоснование патогенетической терапии больных красным плоским лишаем с учетом клинического течения» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» с внесенными изменениями, утвержденными

постановлением Правительства от 21 апреля 2016 г. № 335, предъявляемым диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Хайретдиновой Карины Фаридовны на тему «Научное обоснование патогенетической терапии больных красным плоским лишаем с учетом клинического течения» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Заключение принято на научной конференции сотрудников кафедры дерматовенерологии и косметологии КГМА–филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, сотрудников ГАУЗ «Республиканский клинический кожно–венерологический диспансер».

Присутствовало на заседании 25 человек.

Результаты голосования: «за» - 25 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 5 от «23» апреля 2019 г.

Председатель
д.м.н., профессор кафедры
дерматовенерологии и косметологии
КГМА–филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, член-кор. АН РТ

Р.М. Абдрахманов

Подпись д.м.н., профессора Р.М. Абдрахманова заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета КГМА – филиала
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент



Е.А. Ацель

« 23 » апреля 2019 г.

КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
420012, ПФО, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36
ksma@mi.ru; +7(846)267-61-51