

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора  
 Корсунской Ирины Марковны на диссертацию Хайретдиновой Карины  
 Фаридовны «Научное обоснование патогенетической терапии больных  
 красным плоским лишаем с учетом клинического течения»,  
 представленную к защите на соискание ученой степени  
 кандидата медицинских наук по специальности  
 14.01.10 – кожные и венерические болезни

### Актуальность темы

Актуальность представленной диссертационной работы определяется неуклонным ростом заболеваемости красного плоского лишая 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. Заслуживает внимания тот факт, что до сих пор актуальными остаются вопросы нарушения экспрессии различных воспалительных цитокинов в клетках крови у пациентов красным плоским лишаем, что может отражать нарушение регуляции иммунного статуса и играть ключевую роль в иммунопатогенезе дерматоза. В доступной литературе отсутствуют данные об участии нарушения показателей моноаминооксидазы-А, 5-гидрокситриптамина, системы цитокинов в патогенезе красного плоского лишая у больных с тревожно-депрессивными расстройствами. Не проводилось и сравнительного изучения при красном плоском лишае изменений дисбаланса цитокинов, адаптивного и врожденного звеньев иммунитета в зависимости от клинико-социальных, клинико-иммунологических показателей. Неоднозначность литературных данных объясняет важность уточнения ведущих патогенетических механизмов и необходимость разработки методов их коррекции у больных красным плоским лишаем. Следует отметить, что существующие методы лечения пациентов красным плоским лишаем обладают недостаточной эффективностью, не нормализуют нарушенные параметры звеньев иммунитета, биогенных аминов, нередко сопровождаются выраженным побочными эффектами и осложнениями, а также не исключают рецидивов. В связи с этим представляется актуальным

разработка новых подходов в лечении больных красным плоским лишаем отечественными препаратами, лишенными серьезных побочных эффектов. Не разработана патогенетическая терапия больных красным плоским лишаем и красным плоским лишаем с тревожно-депрессивными расстройствами с учетом клинико-социальных, иммунологических, параметрических, психометрических показателей, клинического течения заболевания.

В связи с вышеизложенным, актуальность изучаемой автором проблемы патогенетической терапии больных красным плоским лишаем с учетом клинического течения не вызывает сомнений, а проведенное исследование является значимым, актуальным и практически целесообразным.

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

Степень обоснованности результатов исследования, выводов и рекомендаций является адекватной поставленной цели и задачам и основана на использовании современных высокинформативных методов. Объем исследованного материала (1139 пациентов, из их числа 216 – больные в подострой и хронической фазе течения красного плоского лишая) является достаточным для выполнения цели и задач исследования. Материалы исследования хорошо документированы, статистическая обработка проведена корректно с использованием современных методов, что является основанием достоверности представленных результатов. Основные научные положения диссертационной работы базируются на результатах собственных исследований с использованием клинических, иммунологических, психометрических, аналитических, статистических методов исследования.

### **Научная достоверность и новизна полученных результатов диссертационной работы**

Научная новизна диссертационной работы Хайретдиновой К.Ф. не вызывает сомнений. Впервые автором изучены закономерности влияния клинико-социальных факторов на клиническое течение красного плоского лишая и установлена корреляционная связь между этими факторами и развитием этого заболевания. Диссертантом впервые на основании оценки дерматологического статуса ILP, изучения врожденного и адаптивного звеньев

иммунитета, цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , адгезивной молекулы SELP, показателей 5-НТ, МАО-А в сыворотке крови, дерматологического индекса качества жизни DLQI, определения индекса зуда Пруриндекса выявлены особенности и закономерности клинического течения красного плоского лишая, которые позволили получить новое представление о механизмах патогенеза красного плоского лишая и красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами. Впервые Хайретдинова К.Ф. установила, что выявление достоверной зависимости красного плоского лишая от показателей цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , 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. Автором получен патент на разработанный способ лечения красного плоского лишая (патент на изобретение «Способ лечения больных красным плоским лишаем» № 256907, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации от 10.10.2015). Проведенное диссидентом исследование доказывает, что установление закономерностей клинического течения красного плоского лишая в зависимости от показателей 5-НТ, МАО-А, цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , 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 красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами, существенно сократить редукцию клинической картины дерматоза. Автором получен патент на разработанный способ лечения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами (патент на изобретение «Способ лечения больных красным плоским лишаем» № 2629601, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации от 30.08.2017). Впервые разработанная диссидентом и научно обоснованная программа патогенетической терапии больных красным плоским лишаем и больных красным плоским лишаем с тревожно-депрессивными расстройствами, направленная на коррекцию ведущих патогенетических нарушений (цитокинов, адгезивных молекул, МАО-А, 5-НТ) позволила существенно

улучшить клиническую картину, повысить терапевтическую эффективность в целом на 87,9 %. Научная достоверность результатов диссертации подтверждается достаточным количеством клинического материала, применением надежных методов статистической обработки, оценки состояния показателей 5-гидрокситриптамина, моноаминоксидазы-А, адгезивной молекулы sP-селектина, использованием клинических, иммунологических, психометрических, аналитических, статистических методов исследования.

### **Значимость для практики полученных автором диссертации результатов**

Практическая значимость полученных фактов заключается в том, что на основании изучения показателей 5-НТ, МАО-А, адгезивной молекулы SELP и цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  разработан метод комплексной терапии больных красным плоским лишаем с учетом клинического течения с использованием препарата имунофан (патент на изобретение № 2564907) и терапии больных красным плоским лишаем с тревожно-депрессивными расстройствами с включением отечественных препаратов имунофан и селанк (патент на изобретение № 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- $\alpha$  на 48,7 % происходила нормализация клинического течения дерматоза на 87,9 %. Впервые изучение изменений концентрации адгезивной молекулы SELP в сыворотке крови у больных до и после лечения в подострой и хронической фазе течения красного плоского лишая показало, что проведенный курс лечения имунофаном, а также имунофаном и селанком приводил к нормализации концентрации адгезивной молекулы SELP, клинической картины заболевания. Результаты проведенного исследования Хайретдиновой К.Ф. 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 кафедре дерматовенерологии и косметологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

**Апробация работы и внедрение в практическую деятельность здравоохранения.** Основные положения диссертации и результаты исследования доложены и обсуждены на всероссийских, межрегиональных научно-практических конференциях, республиканских научно-практических обществах дерматовенерологов Республики Татарстан, внедрены в практику работы Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер». 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). Основные научные результаты диссертационного исследования отражены в 33 печатных работах, 7 из которых опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Получено два патента на изобретение.

### **Достоинства и недостатки содержания диссертации**

Диссертация Хайретдиновой К.Ф. построена по традиционному плану, изложена на 178 страницах, включает главы: введение, обзор отечественной и зарубежной литературы, «программа, объекты, методы и объем исследования», две главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. В работе содержится 54 таблицы, 14 рисунков. Список литературы состоит из 235 работ (из них 68 отечественных и 167 зарубежных авторов).

**Во введении** автор убедительно аргументирует необходимость проведения исследования, излагает цель и задачи исследования. Формулировка и расстановка задач отражает конструктивность представлений автора в проблеме, выбранной для исследования, и логичный алгоритм ее разработки. Автором также обоснованы научная новизна, практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, приведены данные об апробации работы, внедрении результатов исследования в практику, личном вкладе автора, соответствии диссертации паспорту научной специальности, структуре и объеме работы.

**В первой главе** диссидентант приводит подробное описание красного плоского лишая и общих принципов его терапии. С современных позиций

освещаются наиболее известные клинико-патогенетические аспекты красного плоского лишая. Обозначены данные о современных представлениях роли иммунологических аспектов у больных красным плоским лишаем. В обзоре литературы автором также подробно анализируются современные представления о состоянии обмена биоаминов у больных красным плоским лишаем. Подчеркивается потребность в совершенствовании подходов к лечению заболевания на основе углубления знаний о его иммунопатогенезе. Представленный анализ свидетельствует о недостаточной изученности проблемы и необходимости совершенствования терапии больных красным плоским лишаем.

**Во второй главе** описаны основные этапы исследования и использованные материал и методы. Автор подробно описывает методы исследований: клинический, иммунологический, психометрический, аналитический, статистический методы исследования, оценку состояния показателей 5-HT и MAO-A, адгезивной молекулы sP-селектина. Методический уровень работы соответствует современным стандартам выполнения клинико-лабораторных, статистических исследований в области дерматовенерологии. Объем исследования достаточный. Исследованиями охвачено 1139 пациентов красным плоским лишаем, из числа которых составлены группы углубленного изучения (216 человек, из них в подострой фазе (108 человек) и хронической фазе течения красного плоского лишая (108 человек) в возрасте от 19 до 60 лет). Следует отметить, что диссертантом аргументировано сформированы группы для исследования эффективности терапии этих больных. Автор выделила восемь групп по 27 пациентов красным плоским лишаем, сопоставимых по полу, возрасту, клиническим проявлениям, течению и тяжести кожного процесса, частоте и характеру сопутствующей патологии, а также проводимому ранее лечению. Строго учитывая цель и задачи исследования, выбирались методики, позволяющие проанализировать клинические и лабораторные особенности у этих больных. Для анализа результатов исследования автором использованы адекватные методы статистической обработки.

**В третьей главе** подробно анализируются клинико-статистический анализ заболеваемости у 1139 больных красным плоским лишаем в зависимости от возраста, пола, места проживания и социальной

принадлежности по данным обращаемости в амбулаторно–поликлиническое учреждение. Автором дана подробная клинико–социальная характеристика этого заболевания. В ходе проведенного исследования Хайретдиновой К.Ф. установлено наличие сильной корреляционной связи между клинико–социальными факторами и красным плоским лишаем у пациентов, имеющих сердечно–сосудистые заболевания ( $p<0,001$ ), возраст от 41 до 60 лет ( $p<0,001$ ), рабочие профессии ( $p<0,001$ ), высокое нервно–психическое напряжение ( $p<0,01$ ).

В четвертой главе отражена клиническая характеристика иммунных нарушений и изменений показателей 5–НТ и МАО–А больных красным плоским лишаем и больных красным плоским лишаем с тревожно–депрессивными расстройствами. Автор, проводя клинико–лабораторное обследование, установила в подострой и хронической фазе течения у больных красным плоским лишаем и красным плоским лишаем с тревожно–депрессивными расстройствами достоверное повышение концентрации адгезивной молекулы SELP ( $p<0,001$ ), показателя ФНО– $\alpha$  ( $p<0,001$ ), достоверное снижение CD20+лф ( $p<0,05$ ). Результаты представленных диссертантом материалов показали, что у пациентов исследуемых групп выявлены в подострой фазе течения у больных красным плоским лишаем и красным плоским лишаем с тревожно–депрессивными расстройствами – достоверное повышение показателей ИНФ– $\gamma$  ( $p<0,05$ ), ИЛ–2 ( $p<0,001$ ), CD4+лф ( $p<0,001$ ), а также достоверное снижение CD8+лф ( $p<0,01$ ). Автор установила, что в хронической фазе течения у больных красным плоским лишаем и красным плоским лишаем с тревожно–депрессивными расстройствами сопровождается достоверным повышением ИЛ–1 $\beta$  ( $p<0,001$ ), CD8+лф ( $p<0,001$ ), CD16+лф ( $p<0,05$ ), достоверным снижением CD4+лф ( $p<0,05$ ), а также у больных красным плоским лишаем с тревожно–депрессивными расстройствами в хронической фазе течения достоверным повышением показателей ИЛ–2 ( $p<0,001$ ) и ИНФ– $\gamma$  ( $p<0,05$ ). Полученные данные Хайретдиновой К.Ф. явились критерием для проведения рациональной иммунокорегирующей терапии этих больных. Диссертантом установлено, что в подострой фазе течения красного плоского лишая выявлено существенное повышение показателя 5–НТ в сыворотке крови ( $p<0,001$ ), в хронической фазе течения красного плоского лишая произошло снижение

показателя 5-НТ ( $p<0,001$ ) и повышение содержания МАО-А в сыворотке крови ( $p<0,001$ ), что позволило обосновать проведение рациональной анксиолитической терапии этих больных.

**В пятой главе** диссертантом проведено клинико-диагностическое обоснование эффективности лечения больных красным плоским лишаем с учетом фазы клинического течения. Разработанная автором и научно обоснованная программа патогенетической терапии больных красным плоским лишаем и красным плоским лишаем с тревожно-депрессивными расстройствами путем применения отечественного препарата имунофан в сочетании со средствами базисной терапии позволила добиться в подострой фазе течения красного плоского лишая клинического улучшения дерматологического статуса на 87,8 % и сократить редукцию клинической картины на 35,0 %, в хронической фазе течения красного плоского лишая улучшения дерматологического статуса на 86,2 % и сократить редукцию клинической картины на 26,1 % (патент на изобретение № 2564907). В результате проведенного исследования Хайретдинова К.Ф. выявила, что использование в терапии больных красным плоским лишаем с тревожно-депрессивными расстройствами препаратов имунофан и селанк в сочетании со средствами базисной терапии позволила добиться в подострой фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами улучшения дерматологического статуса на 88,1 % и сократить редукцию клинической картины на 47,6 %, в хронической фазе течения красного плоского лишая с тревожно-депрессивными расстройствами улучшения дерматологического статуса на 89,5 %, сократить редукцию клинической картины на 37,5 % (патент на изобретение № 2629601).

**В заключении** обобщены результаты исследования, все полученные факты автор обсуждает с привлечением данных других исследователей. В нём автор обосновывает итоги проведённых исследований, опираясь на статистически достоверные отличия, обосновывает достоверность выводов и значимость практических рекомендаций, которые вытекают из полученных результатов и свидетельствуют об оригинальности и новизне исследования.

Достоверность и новизна полученных автором результатов обоснована и не вызывают сомнения, базируется на большом объёме проведенных исследований, корректной статистической обработке полученных фактических

данных. Полученные диссидентом новые научные данные определяют теоретическую и практическую значимость работы. Основные результаты исследования представлены и обсуждены на различных уровнях многочисленных конференций, автором получен патент на изобретение. Диссертация и автореферат свидетельствуют о полной завершённости работы, представленные автором цели и задачи полностью решены.

**Диссертация** выполнена на хорошем научном и методическом уровне, по структуре и оформлению соответствует современным требованиям, содержит доступный и полный научный материал.

**Автореферат** отражает основное содержание диссертационного исследования, оформлен в соответствии с требованиями.

Перечень научных публикаций представлен по теме диссертационного исследования, отражает основные результаты диссертации.

**Выводы и практические рекомендации** соответствуют содержанию диссертации, задачам исследования и положениям, выносимым на защиту, научно аргументированы, конкретны.

Принципиальных замечаний к работе нет. Незначительные стилистические неточности и опечатки легко устранимы и не оказывают влияние на качество, представляемого исследования.

Таким образом, диссертационная работа Хайретдиновой К.Ф. выполнена на высоком научном и методическом уровне. Сформулированные автором выводы соответствуют главным тезисам диссертации и построены на основе изложенной в ней информации. Не вызывает сомнений высокая практическая значимость диссертационной работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Хайретдиновой Карины Фаридовны «Научное обоснование патогенетической терапии больных красным плоским лишаем с учетом клинического течения» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи по обоснованию выбора методов обследования и терапии больных красным плоским лишаем и больных красным плоским лишаем с тревожно-депрессивными расстройствами, имеющей существенное значение для развития дерматовенерологии.

По важности поставленных и достигнутых цели и задач, своей научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, а также по внедрению в практику представленная диссертация Хайретдиновой К.Ф. «Научное обоснование патогенетической терапии больных красным плоским лишаем с учетом клинического течения» соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), а автор Хайретдина Карина Фаридовна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (шифры специальностей  
14.00.10 – кожные и венерические болезни), профессор,  
заведующий лабораторией физико-химических и генетических  
основ дерматологии ФГБУ ЦТП ФХФ РАН

*Корсунская*  
(подпись)

Корсунская  
Ирина Марковна

«17 » декабря 2019 г.

Подпись д.м.н., профессора И.М. Корсунской заверяю:

Ученый секретарь ФГБУ ЦТП ФХФ РАН  
кандидат биологических наук



Кольцова  
Екатерина Михайловна  
(подпись)

119991, г. Москва, ул. Косыгина, 4  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук  
тел. 8 (495) 938-25-33, сайт: <http://ctppcp.su/>; e-mail: rla2001@mail.ru