

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора **Лебедюка Михайла Миколайовича** завідувача кафедрою дерматології та венерології Одеського національного медичного університету на дисертаційну роботу **Возняк Ірини Ярославівни** на тему: «Оптимізація тактики ведення хворих на псоріаз з урахуванням важкості перебігу та імунморфологічної характеристики шкіри», подану до офіційного захисту у спеціалізовану вчену раду Д 64.603.01 при ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

1. Актуальність теми дисертації.

Тема дисертаційної роботи Возняк І.Я. присвячена актуальним науковим дослідженням, спрямованих на розв'язання однієї з найважливіших проблем сучасної дерматології – оптимізації лікування псоріазу. Псоріаз є одним з найбільш поширених і важких дерматозів, населення земної кулі хворії до 5%. Дана патологія характеризується тривалим, з частими рецидивами перебігом, що нерідко зумовлює тимчасову непрацездатність, а іноді – інвалідність. У загальній структурі захворювань шкіри питома вага псоріазу становить 9 %, а серед госпіталізованих у дерматологічні стаціонари – 35–38 %.

Проблема вивчення псоріазу зумовлена перманентним зростанням рівня захворюваності, варіабельністю клінічного перебігу, нерідко розвитком атипичних форм дерматозу, резистентних до будь-яких засобів терапії, що традиційно використовуються, зменшенням термінів ремісії при важких та атипичних формах.

Висока частота псоріазу серед госпіталізованих хворих свідчить про труднощі терапії в амбулаторних умовах. Псоріатична хвороба, як хронічний постійно рецидивуючий дерматоз, суттєво погіршує якість життя пацієнтів, впливаючи на всі аспекти життя хворого: кар'єру, соціальну сферу, статеве життя та сімейні стосунки, що робить проблему актуальною і важливою не тільки у медичному, але й у соціальному

аспекті. Частота психоматичних розладів доволі висока і коливається від 15 до 50 % в загальній медичній практиці. Психосоматичні розлади є причиною скарг 36-71 % хворих, що звертаються до лікаря через шкірні хвороби.

У різні часи виникали різні теорії етіопатогенезу псоріазу, кожна теорія базується на відповідних клінічних спостереженнях та результатах окремих досліджень.

Сьогодні найбільш обґрунтованою теорією етіопатогенезу псоріазу вважають імунну, згідно з якою активація Т-клітин є ключовим моментом у каскаді взаємодій між клітинами запального інфільтрату, кровоносних судин та кератиноцитами, що зумовлює розвиток клінічних проявів псоріазу.

Згідно з найновішими даними літератури та останніми дослідженнями вирішальну роль у патогенезі псоріазу відводять імунним порушенням у клітинній ланці імунітету з переважними змінами, а саме Т-хелперам, а також дендритним клітинам (клітини Лангенгарса, плазматичні дендритні клітини, CD-11 субпопуляція), які безпосередньо стимулюють проліферацію Т-лімфоцитів, секретують TNF- α , інтерферон (IFN) - α , інтерлейкін (IL) -12, -23, -15. З'ясування патогенетичної ролі протизапальних цитокінів при псоріазі дає особливі надії на вирішення проблеми псоріазу із подальшою розробкою нових перспективних напрямів базисної терапії, зокрема біологічних модифікаторів імунної відповіді – антизапальних цитокінів, моноклональних антитіл, антагоністів рецепторів, розчинних рецепторів. Однак висока вартість лікування біологічними модифікаторами імунної відповіді спричинює часто вибір інших засобів, незважаючи на зумовлений ними терапевтичний ефект та порівняно низький рівень органотропних побічних дій. Сьогодні лікарі та науковці ведуть активний пошук засобів, які б відповідали переліченим умовам і мали не тільки ефективність й

безпечність для хворого, а ще й позитивну фармакономіку.

Тому мету дисертаційної роботи Возняк І.Я., яка присвячена підвищенню ефективності терапії та розробленню методу лікування хворих на псоріаз шляхом вивчення патогенетичних особливостей розвитку шкірних уражень за допомогою імунологічних, патогістологічних, імуногістохімічних досліджень та показників якості життя слід вважати актуальною, яка спрямована на вирішення важливої медико-соціальної задачі сучасної дерматовенерології.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота Возняк І.Я. є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт кафедр Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького: терапії №2 та дерматології, венерології факультету післядипломної освіти “Патогенетичні підходи до діагностики та лікування деяких дерматозів (псоріаз, вульгарні вугрі) та захворювань, що передаються статевим шляхом негонорейної етіології” (№ держреєстрації 0106U012666); сімейної медицини та дерматології, венерології за темою «Клініко-експериментальне обґрунтування моніторингу, діагностики та стандартизованих методів лікування метаболічних захворювань внутрішніх органів та їх ускладнень» (№ держреєстрації 0106U001641). Здобувачем самостійно виконано розділи: «Сучасний погляд на зміни деяких показників гомеостазу в хворих з псоріатичною хворобою», «Сучасні підходи та особливості лікування хронічних дерматозів», «Матеріали та методи для вивчення та корекції порушених обмінних процесів у хворих на псоріаз», «Вивчення корелятивного взаємозв'язку між біохімічними показниками сироватки крові пацієнтів з псоріатичною хворобою», та «Оцінка ефективності запропонованої терапії відповідно до динаміки змін показників

лабораторного дослідження сироватки крові хворих з псоріатичною хворобою”.

3. Ступінь обґрунтованості основних наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації.

Наукові положення, висновки і практичні рекомендації сформульовані у дисертаційній роботі Возняк І.Я. ґрунтуються на спостереженні – 70 хворих на псоріаз вульгарний в прогресуючій стадії, зі стажем захворювання не менше одного року.

Для поглибленого вивчення особливостей клінічних змін та перебігу, а також кращого розуміння етіопатогенезу дерматозу дисертантом використаний широкий спектр новітніх інформативних досліджень: загальноклінічних, імуногістохімічних, імунологічних, морфологічних, психометричних та статистичних, що дозволило досягнути поставленої мети та зробити обґрунтовані висновки, розробити та дати оцінку новому методу лікування хворих на псоріаз.

На підставі вище вище наведеного можна вважати, що основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі Возняк І.Я. є обґрунтованими та вірогідними.

4. Новизна основних наукових положень і висновків отриманих результатів, сформульованих у дисертації.

Наукова новизна дисертаційної роботи Возняк І.Я. не викликає сумніву і полягає у розширенні знань про значущість процесів неоангіогенезу (маркери CD34, ММП-9, VEGF) в етіопатогенезі псоріазу. Автором вперше доведено, що ангіогенез у псоріатично уражених ділянках шкіри супроводжується формуванням високоендотелізованих венул навіть на початку розвитку захворювання. Вивчено процеси базальноклітинної диференціації епітеліоцитів (маркер р63), індекс

клітинної проліферації (маркер Ki-67), вперше встановлено, що експресія маркерів p63 та Ki-67 уже в стадії ранніх місцевих змін перевищує аналогічні показники здорової шкіри контрольної групи у 6 разів, що підтверджує дані про порушення процесів проліферації та диференціації при псоріазі. З'ясовано активність запалення за станом моноклерної інфільтрації та дендритних клітини ураженої шкіри (маркери CD3 епідерміс/дерма, CD68 епідерміс/дерма, S100 епідерміс/дерма) залежно від важкості перебігу псоріазу; вперше встановлено співвідношення кількості дендритних клітин, макрофагів, нейтрофілів та Т-лімфоцитів (відповідно 1 : 2-3 : 3-4 : 10-15) у периваскулярних інфільтратах дерми. Дисертантом вперше науково обґрунтовано комплексну терапію псоріазу з використанням надропарину кальцію та адеметіоніну, надано оцінку розробленої терапії, а також створено математичну модель патологічного процесу з урахуванням визначення ступеня тяжкості псоріазу з метою прогнозування розвитку важких форм, перебігу хвороби та оптимізації терапії.

5. Практичне значення одержаних результатів.

Результати дисертаційних досліджень Возняк І.Я. мають важливе практичне значення, яке полягає в розширенні знань про механізми розвитку й перебігу псоріазу та в удосконаленні способів лікування.

Дисертантом розроблено оригінальний метод комбінованого застосування в лікуванні хворих на вульгарний псоріаз надропарину кальцію та адеметіоніну, що приводить до усунення клінічних проявів захворювання, подовження тривалості ремісій та зменшення кількості рецидивів .

Автором результати роботи впроваджено в навчальний процес кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, кафедри дерматовенерології

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету, кафедри дерматології та венерології Одеського національного медичного університету.

Основні положення дисертації впроваджено в практику Львівського обласного комунального шкірно-венерологічного диспансеру, Комунальної установи «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер», Комунального закладу «Івано-Франківський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер», Комунальної установи «Одеський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер», Територіального медичного об'єднання «Дерматовенерологія» у місті Києві.

6. Повнота викладу основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій в опублікованих працях.

Основні результати дисертаційних досліджень, висновки та практичні рекомендації повністю відображено в матеріалах 31 наукової роботи, з яких 9 статей, зокрема 6 статей у фахових наукових виданнях, 2 статті у вітчизняних збірниках наукових праць, 1 – у закордонному збірнику, 3 статті у журналах, що входять до міжнародної наукометричної бази «Російський індекс наукового цитування», 1 патент на корисну модель, 1 навчально-методичний посібник (з грифом МОЗ), 1 інформаційний лист та 19 тез доповідей (у тому числі 7 іноземних).

7. Структура дисертації.

Дисертаційна робота Возняк І.Я. написана за традиційною схемою, за структурою і змістом відповідає «Основним вимогам до дисертацій та авторефератів дисертації» (Бюлетень ВАК України. – 2000. – №2. – с.28-

38).

Назва дисертації, її тема та завдання відповідають шифру наукової роботи – 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби. Зміст роботи відображає результати вирішення поставлених у роботі мети та завдань дисертаційного дослідження.

Дисертація викладена українською мовою на на 158 сторінках машинописного тексту, з яких 20 займає список використаних джерел; ілюстрована 22 рисунками, 25 таблицями. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 194 джерела (серед яких 105 робіт кирилицею та 89 робіт латиницею), та додатку.

У вступі наведені актуальність теми, конкретно сформульовані мета та завдання, наукова новизна та практичне значення роботи. Для досягнення поставленої мети дисертант поставила перед собою чіткі завдання:

1. Вивчити особливості перебігу, клінічних проявів, оцінити якість життя і психосоматичний статус хворих на псоріаз на сучасному етапі.

2. Дослідити морфологічні, ІГХ зміни у ділянках ураження шкіри хворих на псоріаз залежно від ступеня важкості дерматозу.

3. Оцінити рівень фактора некрозу пухлини – α (TNF- α) у периферичній крові хворих на псоріаз залежно від ступеня важкості дерматозу.

4. Розробити комплексну патогенетичну терапію хворих на псоріаз вульгарний за результатами гістологічних, ІГХ та імунологічних досліджень.

5. Дати клініко-лабораторну оцінку ефективності розробленої терапії.

6. Розробити критерії оцінки ступеня тяжкості вульгарного псоріазу та створити математичну модель патологічного процесу з урахуванням імунологічних та ІГХ змін.

Розділ 1 “Огляді літератури” складається із трьох підрозділів, в яких представлено сучасні дані про патогенетичні ланки розвитку псоріазу (підрозділ 1.1), наведено сучасні фахові публікації які присвячені особливості імуноморфологічних змін у псоріатичних ураженнях шкіри (підрозділ 1.2), а також проаналізовано основні принципи терапії хворих на псоріаз (підрозділ 1.3). Розділ “Огляді літератури” написано детально та інформативно, що свідчить про професійну компетенцію дисертанта. Проведений критичний аналіз фахових публікацій засвідчує актуальність і доцільність запланованих дисертантом наукових положень.

У розділі 2 «Матеріали та методи досліджень», який складається із 7 підрозділів, представлено обґрунтування дизайну дослідження та методи вивчення клінічних порушень хворих на псоріаз (підрозділ 2.1), а також відображено загальноклінічні методи дослідження (підрозділ 2.2), імунологічні (підрозділ 2.3), морфологічні (підрозділ 2.4), імуногістохімічні (підрозділ 2.5), та визначення площі та важкості ураження (підрозділ 2.6), психометричне анкетування за опитувальником з якості життя пацієнтів з дерматологічними проблемами та „Псоріатичний індекс порушень”(підрозділ 2.7), а також наведено методи статистичної обробки даних (підрозділ 2.8). Слід відзначити, що у процесі роботи використано сучасні методи досліджень, які є інформативними та відповідають меті й завданням дисертаційної роботи. Зауважень щодо змісту та оформлення даного розділу немає.

Основні наукові положення та результати власних досліджень висвітлено у наступних шести розділах дисертації.

У розділі 3 «Клінічна характеристика хворих на псоріаз» детально

проаналізовано захворюванність 70 хворих на псоріаз вульгарний з різним ступенем важкості перебігу, які документально підтвердили свою згоду.

Серед обстежених хворих переважали чоловіки (59 %), особи найбільш активного працездатного віку (59 %), міські мешканці (70 %). У 50 % випадків захворювання не залежало від сезону (невизначений тип), в 44 % – загострення відбувалось взимку. Перебіг дерматозу здебільшого мав часто рецидивуючий характер (57 %).

Клінічні прояви та перебіг псоріазу в досліджуваній групі були яскраво вираженими та надзвичайно різноманітними, і це справді має значення при виявленні особливостей певної клінічної форми щодо призначення лікування.

Зауважень до змісту і написання даного розділу немає.

У розділі 4 «Аналіз особливостей імуноморфологічних змін ураженої шкіри у хворих на псоріаз», який складається із 3-х підрозділів. У підрозділі 4.1 «Імуноморфологічні особливості псоріатичних шкірних ушкоджень залежно від стадії перебігу дерматозу» доведено, що виключно морфологічні критерії не можуть слугувати вірогідними показниками одужання пацієнтів з псоріазом і потребують додаткового проведення ІГХ досліджень.

У підрозділі 4.2 «Імуноморфологічні особливості перебігу псоріазу вульгарного залежно від ступеня його важкості» , доведено, що процеси розвитку або регресу псоріатичних бляшок залежать від наявності в шкірі клітин, що ініціюють та підтримують запалення (лімфоцити, макрофаги, дендритні клітини), але перебувають з ними в складних стосунках, що вимагає подальшого дослідження, можливо з урахуванням клітин, які супресують імунну відповідь. Результати морфологічних та ІГХ досліджень дозволяють з'ясувати форму, стадію та важкість перебігу псоріазу на момент звернення пацієнта та отримання біоптату псоріатично

ураженої шкіри.

У підрозділі 4.3 «Прогнозування ризиків прогресивного перебігу псоріазу», отримані дані свідчать, що ПГХ-маркери є інформативними показниками для оцінки імовірності персистенції подальшого патологічного процесу при псоріазі, що створює перспективи для удосконалення діагностики дерматозу і підвищення об'єктивності динамічного контролю.

Зауважень до змісту і написання даного розділу немає.

У розділі 5 «Аналіз кількісної характеристики експресії фактора некрозу пухлини – альфа периферичної крові у хворих на псоріаз звичайний», отримані результати підтверджують важливу роль ключової ланки в етіопатогенезі псоріазу фактора некрозу пухлин, свідчать про універсальність псоріатичного процесу на даному етапі, про потребу подальшого досконалого вивчення ролі цього цитокіну в складному каскаді розвитку дерматозу.

Зауважень до змісту і написання даного розділу немає.

Наступний розділ 6 «Характеристика показників якості життя хворих на псоріаз залежно від ступеня важкості дерматозу», складається із 2-х підрозділів.

У першому підрозділі 6.1 «Оцінка якості життя обстежених пацієнтів за допомогою опитувальника з якості життя пацієнтів з дерматологічними проблемами», у другому підрозділі 6.2 «Оцінка якості життя обстежених пацієнтів за допомогою опитувальника „Псоріатичний індекс порушень”, проаналізовано, що псоріаз, як один із поширених хронічних невиліковних дерматозів, виражено впливає на зниження показників ЯЖ пацієнтів. Психометричні шкали (PDI, DLQI) є простим доступним методом оцінки стану пацієнта, включаючи всі аспекти його життя, даючи змогу більш влучно підібрати лікування, оцінити результати терапії, а у подальшому – тактику ведення таких хворих.

Зауважень до змісту і написання даного розділу немає.

Практичне значення дисертаційної роботи відображає розділ 7 «Аналіз ефективності лікування псоріазу», який складається із 4-х підрозділів.

Підрозділ 7.1 «Рекомендовані методи лікування», підрозділ 7.2 «Динаміка імуноморфологічних показників у хворих на псоріаз після лікування», підрозділ 7.3 «Динаміка показників якості життя у хворих на псоріаз після лікування», у підрозділі 7.4 «Динаміка показників клінічної ефективності лікування ухворихна псоріаз», дисертантом доведено, що призначення хворим стандартизованих засобів, низькомолекулярного гепарину (надропарину кальцію) та адеметіоніну з метою зниження активності основного промотора ангіогенезу та фактора некрозу пухлин, дає змогу істотно підвищити ефективність лікування у вигляді досягнення вираженого регресу клінічних проявів, більшої тривалості ремісій, зменшення виразності рецидивів і покращення ЯЖ пацієнтів. Показано, що терапевтична тактика ведення пацієнтів з псоріазом повинна бути диференційованою та індивідуально впливати на основні визначені ланки етіопатогенезу захворювання.

Слід відзначити, що всі розділи власних досліджень написано детально та послідовно, наведені в них таблиці та рисунки полегшують сприйняття основних наукових положень і висновків дисертаційного дослідження.

У розділі 8 «Аналіз та обговорення отриманих результатів досліджень», представлено ґрунтовний підсумковий аналіз та інтерпретацію одержаних автором результатів роботи, наведено патогенетичне обґрунтування доцільності застосування хворим на псоріаз розроблених, вдосконалених схем комплексної терапії та аналіз їх ефективності.

У висновках стисло представлено основні результати наукової

роботи.

Висновки дисертації, їх сім, повністю відповідає меті та завданням дисертаційної роботи. У практичних рекомендаціях автор писала запропоновану методику комплексної терапії псоріазу та використання розробленої математичної моделі. Список цитованих джерел літератури містить сучасні фахові публікації з досліджуваної тематики вітчизняних та зарубіжних авторів. Список посилань літератури оформлено згідно вимог ДАК МОН України.

Зміст автореферату є ідентичним основним положенням та змісту дисертації.

Разом з тим, під час рецензування дисертаційної роботи виникли зауваження:

1. У тексті дисертації трапляються поодинокі орфографічні помилки та описи, невдалі вирази.
2. Окремі таблиці надто громіздкі та складні для сприйняття, на мою думку, їх можна було подати в іншому форматі.

Оцінюючи в цілому роботу позитивно, хотілося б уточнити окремі положення та отримати відповіді на наступні запитання:

1. Який імуноморфологічний показник, є спільною ознакою на усіх стадіях ураження шкіри у хворих на псоріаз, що свідчить про важливість ангиогенезу у гіперпроліферативних процесах?
2. На Вашу думку, який найбільш важливий цитокін відіграє важливу роль в імунопатогенезі псоріазу?
3. Чому при виборі психометричних шкал Ви зупинилися саме на PDI, DLQI?
4. Серед інших представників гепаринів Ви надали перевагу надропарину кальцію, обґрунтуйте Ваш вибір.

Однак, вказані зауваження та запитання стосуються переважно структури та оформлення дисертаційної роботи, не носять принципового характеру і не знижують її наукового та практичного значення в цілому.

8. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Таким чином, дисертаційна робота Возняк Ірини Ярославівни на тему: «Оптимізація тактики ведення хворих на псоріаз з урахуванням важкості перебігу та імуноморфологічної характеристики шкіри» є закінченим самостійним науковим дослідженням, в якому отримані нові результати, що в сукупності вирішують наукове завдання дерматовенерології – підвищення ефективності лікування хворих на псоріаз. За актуальністю теми, обсягом і методичним рівнем проведених досліджень, науковим і практичним значенням для спеціалізованих закладів охорони здоров'я та рівнем висвітлення основних результатів у фахових джерелах літератури дисертаційна робота відповідає вимогам п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння звання старшого наукового співробітника", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, що пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби.

Офіційний опонент
Завідувач кафедрою
дерматології та венерології
Одеського національного
медичного університету
доктор мед.наук, професор

