

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертацію
Макуріної Галини Іванівни
*«ПСОРІАЗ ТА КОМОРБІДНІ СТАНИ: КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ, МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ»*,
представлену на здобуття наукового
ступеня доктора медичних наук за спеціальністю
14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

Актуальність теми. Актуальність роботи зумовлена тим, що псоріаз продовжує становити проблеми незалежно від географії і соціально-економічних умов країни. За даними Міжнародної федерації асоціацій псоріазу, на цей дерматоз страждає 1,2-5 % населення в загальній популяції. При тому, що дерматоз уражає переважно шкіру і суглоби, у пацієнтів часто визначаються так звані коморбідні стани – психологічні порушення, метаболічний синдром (особливо при тяжких формах дерматозу), захворювання серцево-судинної системи, серед яких однією з найбільш поширених є гіпертонічна хвороба. Значна розповсюдженість псоріазу серед населення, його велика складова у структурі загальної дерматологічної захворюваності, тенденція до зростання тяжких, інвалідизуючих форм, не можуть не хвилювати фахівців.

Зусилля щодо зменшення негативного впливу псоріазу на фізичний, психологічний і соціальний стан хворих повинні бути спрямовані на пошук нових напрямків терапії, заснованих на подальшому дослідженні механізмів розвитку захворювання. При наявності коморбідних станів, як і в роботі, що представлена до захисту, існує потреба у міждисциплінарному підході до вивчення проблеми, визначення основних механізмів розвитку і розробки ефективних заходів з надання лікувально-профілактичної допомоги хворим на псоріаз у поєднанні з гіпертонічною хворобою, що й поставив за мету автор даної дисертації.

Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Сформульовані в дисертаційній роботі Макуріної Г.І. основні наукові положення і висновки базуються на достатній кількості спостережень – 544 особи. Скрінінгове обстеження проведено у 460 хворих на псоріаз. Динамічне спостереження проводилося в 4 групах дослідження. До першої групи увійшли хворі на псоріаз з нормальним рівнем артеріального тиску – 72 особи. Другу групу склали хворі на гіпертонічну хворобу – 47 осіб. До третьої, основної групи, увійшли 98 хворих на псоріаз із супутньою гіпертонічною хворобою. Контрольна група представлена 37 практично здоровими особами.

Вірогідність і наукова новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Сформульовані Макуріною Г.І. основні наукові положення і висновки базуються на даних обстеження, що були отримані в результаті використання сучасних інформативних методів дослідження і є адекватними поставленим завданням наукової праці. При цьому були застосовані клінічні, біохімічні, імуноферментні методи, функціональні (дослідження варіабельності серцевого ритму, добове моніторування артеріального тиску), гістоморфологічні, імуногістохімічні методи, анкетування, методи сучасної статистики. Аналіз отриманих результатів дозволив авторів встановити не досліджені раніше закономірності розвитку псоріазу на тлі супутньої гіпертонічної хвороби, дослідити частку впливу як дерматозу, так і артеріальної гіпертензії на формування типової картини захворювання.

Визначено особливості клініки псоріазу і факторів ускладнення при наявності супутньої гіпертонічної хвороби. Доведено, що активність імунозапального процесу зростає в залежності від перебігу дерматозу, ступеня артеріальної гіпертензії.

Вперше досліджено процеси ангіогенезу, апоптозу і ендотеліопротекції при зазначеній коморбідній патології.

Також встановлено характер порушень нейрогуморальної регуляції,

визначено рівні і взаємовідносини стресорних гормонів, біогенних амінів і вплив порушень вегетативної нервової системи на формування тяжких форм дерматозу. Вперше простежено взаємозв'язок між психологічним станом і гуморальними показниками у хворих на зазначену поєднану патологію.

Раніше на проводилося гістологічного дослідження шкіри з морфометрією, імуногістохімічним визначенням впливу обміну оксиду азоту на перебіг дерматозу при супутній гіпертонічній хворобі.

Показана необхідність корекції антиоксидантного захисту, диференційованого підходу до терапії нейрогуморальних порушень, доведена доцільність включення запропонованих лікувально-профілактичних заходів щодо хворих на зазначену коморбідну патологію.

Таким чином, наведене вище дозволяє оцінити основні наукові положення і висновки автора як достовірні.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблені та запропоновані рекомендації з діагностики, прогнозування та терапії хворих на псоріаз.

Запропоновано критерії прогнозування розвитку тяжких форм дерматозу на підставі серологічних методів діагностики.

Запропоновано більш широке використання функціональних методів діагностики, а саме – добове моніторування артеріального тиску, дослідження варіабельності серцевого ритму для попередження розвитку ускладнень.

Визначено доступний і ефективний метод виявлення психологічної дезадаптації з використанням методу анкетування.

Розроблено і впроваджено в роботу закладів охорони здоров'я медикаментозну корекцію дослідженого коморбідного стану у поєднанні з методом біоадаптивного управління, отримані патенти на корисну модель стосовно зазначених методик.

Отримані дані впроваджено в педагогічний процес викладання як на додипломному етапі медичних вищих навчальних закладів, так і

післядипломному викладанні дерматовенерології (опублікована клінічна лекція).

Повнота викладу наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації. Основні наукові положення, висновки й отримані результати повною мірою освітлені в 45 роботах: них 21 стаття у фахових виданнях, акредитованих ДАК України (12 написані у моноавторстві), 14 статей, що входять до міжнародних наукометричних баз Web of Science, Index Copernicus та інших, з яких 3 – англійською мовою та 21 – у матеріалах наукових форумів різного рівня, включаючи міжнародні; отримано 2 патенти України на корисну модель, опублікована 1 клінічна лекція. Основні наукові положення і висновки дисертаційної роботи неодноразово доповідалися й обговорювалися на чисельних науково-практичних конференціях, з'їздах, конгресах, семінарах, в тому числі й з міжнародною участю.

Оцінка змісту дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 342 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, 9 розділів (огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів), а також висновків, рекомендацій, списку літератури, що містить 422 джерела, з них 100 джерел кирилицею і 322 - латиницею та 7 додатків. Дисертація наочно ілюстрована - містить 46 рисунки та 97 таблиць.

У вступі автор розкриває актуальність обраної наукової проблеми, обґрунтовує доцільність досліджень. У розділі відбитий зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами НДР Запорізького державного медичного університету. Дисертантом особисто виконано основні фрагменти наукових робіт з лабораторних, функціональних, поведінкових досліджень, визначення клінічних особливостей дерматозу, розробка заходів щодо прогнозування перебігу псоріазу. Вичерпно та чітко розкрито наукову

новизну і практичне значення роботи.

В огляді літератури відбито сучасні уявлення про патоморфоз та механізми ураження шкіри при псоріазі, вплив різних коморбідних станів на перебіг дерматозу, освітлена проблема терапії – чинники, які обумовлюють необхідність досліджень з патогенезу захворювання та розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів. Поширеність псоріазу, збільшення в останні роки частоти тяжких інвалідизуючих форм захворювання, соціально-психологічна дезадаптація пацієнтів, торпідність до терапії, значна частка хворих із обтяжуючою соматичною патологією – важливі фактори, які обумовлюють актуальність для сучасної дерматовенерології проблему терапії і профілактики рецидивів дерматозу.

В шести розділах власних досліджень наводяться дані про те, що існують особливості перебігу псоріазу на тлі ГХ, які полягають у формуванні значної кількості тяжких форм дерматозу, серед яких найбільш частими є артропатичний псоріаз і вульгарний бляшковий, який супроводжується явищами ексудації.

Доведено, що на підставі підвищення вмісту прозапальних цитокінів встановлено різні рівні активності імунозапального процесу при зазначеній коморбідності в залежності від впливу епідеміологічних чинників, особливостей перебігу як псоріазу, так і гіпертонічної хвороби.

Встановлено порушення регуляції процесів ангиогенезу дослідженням VEGF-A у хворих на псоріаз із супутньою гіпертонічною хворобою, визначено критичний рівень показника для формування поширеного ураження шкіри з ознаками ексудації.

Виявлено зростання активності апоптозу при поєднанні псоріазу і гіпертонічної хвороби, що доведено дослідженням каспази-8. Встановлено значення показника у якості предиктора формування псоріатичної артропатії.

Підтверджено клініко-патогенетичне значення дисфункції ендотелію судин при псоріазі визначенням кореляційних зв'язків між тяжкістю перебігу дерматозу, гіпертонічної хвороби, показниками ендотеліну-1, нітритрозиону,

гомоцистеїну. Визначено, що нітротирозин корелює з тяжкістю перебігу дерматозу, що свідчить про найвищу активність деструкції оксиду азоту у цих хворих. Отримані результати доповнено результатами про найвищі рівні нітритів і активності NOS в групі з поєднаною патологією. Доведено, що саме у хворих на псоріаз при наявності супутньої гіпертонічної хвороби спостерігається гіперпродукція оксиду азоту, але за наявності значного дефіциту системи антиоксидантного захисту, що продемонстровано зниженням рівня супероксиддисмутази, каталази, зсувом відношення відновленого/окисленого глутатіону у бік окислених форм, формуються явища нітрозуючого і оксидативного стресу, дефіцит вазодилітаторів, зростання дисфункції ендотелію.

На тлі зазначених процесів встановлено дефіцит факторів ендотеліопротекції на підставі зниження вмісту ендотеліального рецептора протеїна С (EPCR).

При дослідженні стану регулюючих систем у хворих на псоріаз із супутньою гіпертонічною хворобою, зокрема показано, що дезадаптаційні розлади у цих пацієнтів характеризуються змінами стресорних гормонів (кортизолу та інсуліну), біогенного аміну (серотоніну) і є найбільш суттєвими при поєднанні дерматозу з гіпертонічною хворобою. Простежено зв'язок між показниками тривоги/депресії і рівнем сироваткового серотоніну у хворих на зазначену коморбідну патологію.

Доведена доцільність проведення добового моніторингу артеріального тиску для прогнозування формування тяжких форм дерматозу.

Вперше при одночасному перебігу псоріазу і ГХ визначено типові морфологічні порушення в епідермісі та дермі із залученням епідермо-дермального з'єднання, мікроциркуляторного русла, дано гістоморфологічне обґрунтування особливостей встановлених клініко-лабораторних змін. Встановлена достовірна різниця в рівнях експресії синтази оксиду азоту в епідермісі і дермі у вогнищах ураження шкіри за допомогою імуногістохімічних реакцій.

На підставі отриманих результатів дослідження розроблена і впроваджена в практичну охорону здоров'я методика диференційованої терапії хворих на псоріаз із супутньою гіпертонічною хворобою, оцінена її клінічна ефективність, яка підтверджена результатами лабораторних обстежень.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» дисертант узагальнює отримані результати, демонструє вміння аналізувати матеріал.

Висновки (9) логічно випливають з матеріалів дисертації. У них відбито сумарні результати роботи.

Разом із загальною позитивною оцінкою роботи необхідно зробити наступні зауваження:

1. У роботі є окремі стилістичні й орфографічні помилки (28,41 стор.).
2. В розділах 4 і 5 дуже докладно описано рівень досліджених показників в залежності від стадії псоріазу. Можна було би не приводити ці результати в таблицях, а навести їх у тексті роботи.
3. В розділі 8 результати терапії більш наочно було б представити у вигляді діаграм, а не таблиць.

Оцінюючи в цілому роботу позитивно, хотілося б у порядку уточнення окремих положень одержати відповіді на наступні питання:

1. Які сезонні форми псоріазу та псоріазу з гіпертонічною хворобою досліджували Ви в своїй роботі?
2. В Вашій роботі наводиться означення експоненційної моделі. В чому її суть, на скільки вона актуальна в Вашій роботі?
3. Вами проводилося дослідження біоптату шкіри у пацієнтів з псоріазом та коморбідною патологією. Які найбільш значущі результати та при якій патології Вам вдалось описати?
4. Чи просліджується в Вашій роботі роль стресу як фактору псоріазу в досліджуваних Вами хворих?

Висновок. Дисертаційна робота Макуріної Галини Іванівни «Псоріаз та коморбідні стани: клініко-морфологічні особливості, механізми розвитку, підходи до лікування» є закінченим науковим дослідженням, у якому вирішена важлива наукова проблема – створення ефективної системи заходів з надання спеціалізованої медичної допомоги хворим на псоріаз у поєднанні з гіпертонічною хворобою. За актуальністю, методичним рівнем, новизною і практичною значущістю отриманих результатів вона відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби.

Доктор медичних наук, професор,
завідуюча кафедрою дерматології,
венерології та медичної косметології,
Харківський національний медичний
Університет МОЗ



А.М. Біловол