

## **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.**

Псоріаз – одна з найактуальніших дерматологічних проблем останнього десятиріччя. Сьогодні спостерігається тенденція до збільшення кількості хворих на це захворювання в Україні. Існують дані, які дозволяють визначити його як системний, і навіть автоімунний, процес, в патогенезі якого важливу роль відіграють поліорганні зрушення, що може свідчити про системність ураження. Як відомо, останнім часом особливий інтерес викликає питання залежності між псоріазом та супутніми захворюваннями, оскільки фахове ведення хворого на цей дерматоз від початкової його стадії передбачає обстеження на предмет раннього виявлення супутньої патології, яка може впливати на перебіг дерматозу. З урахуванням цих факторів, в останні роки значна увага приділяється дослідженню коморбідних станів, серед яких одними з найбільш частих є захворювання серцево-судинної системи, особливо гіпертонічна хвороба. Деякі автори вказують на наявність спільних патогенетичних факторів при псоріазі та гіпертонічній хворобі, та остаточно певні механізми розвитку взаємозв'язку, взаємозалежності та взаємодії цих двох нозологій до кінця не з'ясовані, що і зумовлює актуальність вибраної автором теми дослідження.

**Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Основні наукові положення і висновки дисертаційної роботи Макуріної Г.І. базуються на достатній

кількості спостережень – загалом 544 особи, з яких динамічне спостереження проводилося за 217 хворими і 37 практично здоровими в 4 групах дослідження. Групи порівняння було представлено пацієнтами із псоріазом на тлі нормального рівня артеріального тиску – 72 особи і хворими на гіпертонічну хворобу – 47 осіб. Основну групу склали 98 хворих на псоріаз із супутньою гіпертонічною хворобою.

**Вірогідність і наукова новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Основні наукові положення і висновки дисертаційної роботи Макуріної Г.І. базуються на даних сучасних методів дослідження, отримані в результаті використання клінічного обстеження із залученням рекомендованих методів діагностики, біохімічних, імуноферментних методів, функціональних (вивчення варіабельності серцевого ритму, добове моніторування артеріального тиску, метод біологічного зворотного зв'язку), патоморфологічних, імуногістохімічних досліджень, анкетування, методів сучасної статистики, і є адекватними поставленим в роботі завданням.

Аналіз отриманих результатів дозволив авторів встановити ступінь поширеності псоріазу при поєднанні з коморбідними станами, детально дослідити особливості клінічного перебігу як дерматозу, так і гіпертонічної хвороби.

Ретельне вивчення впливу різних факторів на стан ендотеліальної дисфункції у хворих з поєднанням псоріазу і гіпертонічної хвороби обумовило розуміння активації імунозапального процесу, що підтверджено вивченням рівня прозапальних цитокінів і передбачає вибір можливих шляхів терапевтичної корекції.

Вперше досліджено процеси ангіогенезу, апоптозу і ендотеліопротекції і доведено, що приєднання гіпертонічної хвороби значно підвищує ризик формування тяжких форм дерматозу за рахунок посилення ангіогенезу, апоптозу, зниження захисних властивостей при коморбідній патології, що

вивчалася.

Визначено стан порушень нейрогуморальної регуляції на підставі дослідження рівня стресорних гормонів, вмісту сироваткового серотоніну, проведено кореляційний аналіз між кількісними значеннями цих показників і рівнем психологічних порушень, запропоновані нові терапевтичні напрямки вирішення зазначеної проблеми.

Досліджено вплив порушень вегетативної нервової системи, добових показників артеріального тиску на формування тяжких форм дерматозу, доведена доцільність використання методу добового моніторингу артеріального тиску у хворих на псоріаз.

Із залученням сучасних методів дослідження вперше проведена візуалізація визначених процесів дисфункції ендотелію, виразності імунозапального процесу проведенням гістологічного дослідження шкіри з визначенням впливу обміну оксиду азоту на формування і перебіг дерматозу на тлі супутньої гіпертонічної хвороби.

Визначені предиктори тяжкості дерматозу при коморбідній патології, що вивчалася, з використанням методів статистики обґрунтовані напрямки терапевтичної корекції, рекомендовано призначення антиоксидантних препаратів, біоадаптивного управління, визначена необхідність диференційованого підходу до терапії психологічних порушень у хворих на псоріаз при наявності супутньої гіпертонічної хвороби.

Наведене вище дозволяє оцінити основні наукові положення і висновки роботи як достовірні.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено та впроваджено в практичну охорону здоров'я метод терапії хворих на псоріаз із супутньою гіпертонічною хворобою з використанням препаратів армадін, есциталопрам, тренінгів біологічного зворотного зв'язку, які прискорюють стабілізацію шкірного процесу, вихід в ремісію, нормалізують більшість клініко-лабораторних показників, що забезпечує підвищення ефективності лікування.

Розроблено інтегральний підхід до ранньої діагностики коморбідних станів, своєчасної корекції виявлених клініко-лабораторних порушень.

Запропоновано визначення рівнів каспази-8, васкуло-ендотеліального фактора росту, серотоніну, нітритрозинову сироватки крові, співвідношення глутатіону відновленого/окисленого для використання в якості прогностичних маркерів подальшого можливого тяжкого перебігу дерматозу.

Показана доцільність проведення добового моніторингу артеріального тиску у хворих на псоріаз віком від 45 років, що сприяє більш ранньому виявленню хворих з нейрогуморальними порушеннями і своєчасно проводити їх терапевтичну корекцію.

Запропоновано більш широке використання методів анкетування для діагностики психологічного стану хворих на псоріаз.

**Повнота викладення наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Основні наукові положення, отримані результати й висновки 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, 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 доповідалися й обговорювалися на всеукраїнських науково-практичних конференціях, з'їздах, конгресах, семінарах, в тому числі й з міжнародною участю.

**Оцінка змісту дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 357 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалу та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку літератури, що містить 422 джерела, з них

100 джерел кирилицею і 322 – латиницею та 7 додатків. Дисертація достатньо ілюстрована - містить 46 рисунків та 97 таблиць.

У вступі дисертант доводить актуальність обраної проблеми дерматології, обґрунтовує доцільність досліджень. У розділі відбитий зв'язок з науковими програмами, темою НДР кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету, де виконувалась робота. Дисертантом особисто виконано основні фрагменти наукових робіт з визначення клінічних особливостей дерматозу, лабораторних, функціональних, психологічних досліджень, розробка заходів щодо прогнозування перебігу псоріазу. Дохідливо і чітко розкрито наукову новизну і практичне значення роботи.

В огляді літератури викладено інформацію про головні механізми розвитку ураження шкіри та інших систем при псоріазі, освітлено сучасний стан терапевтичних можливостей. Існуючі особливості призначення медикаментозної терапії псоріазу при супутній гіпертонічній хворобі, більш глибоке вивчення цього коморбідного стану може дати нові відповіді на питання щодо формування, перебігу і терапії такого поєднання, що і обумовлює актуальність обраної теми.

В шести розділах власних досліджень наведені дані про особливості клінічного перебігу псоріазу на тлі гіпертонічної хвороби, що полягають у наявності значної кількості тяжких форм дерматозу у хворих з поєднаною патологією. При цьому відзначені деякі гендерні відмінності, що полягають у формуванні системного ураження у жінок з переважанням артропатичної форми і розвитку бляшкового з ексудативним компонентом псоріазу у чоловіків.

Встановлено різні рівні впливу чинників на активність імунозапального процесу (термін і ступінь тяжкості дерматозу, артеріальної гіпертензії, наявність ожиріння).

Досліджено стан ангиогенезу визначенням вмісту васкуло-

ендотеліального фактору росту у хворих на псоріаз, гіпертонічну хворобу і їх поєднання, визначено критичний рівень показника при формуванні ексудативної форми дерматозу. Визначено, що зростання ангиогенезу супроводжується підвищеною активністю апоптозу, це доведено підвищеним вмістом сироваткової каспази-8. Встановлено значення цього показника у якості маркера формування артропатичного псоріазу.

Доведено достовірне збільшення рівня універсального маркера нітрозуючого стресу нітротирозину, що свідчить про найбільшу окислювальну деструкцію оксиду азоту при коморбідній патології. Надлишкова маса, тяжкі форми дерматозу можуть призводити до істотного зростання маркерів вазоконстрикції. Встановлено активацію оксидативного стресу при коморбідній патології, а також складну і неоднозначну систему регулювання про- та антиоксидантної рівноваги, яка проявляється збільшенням активності вільнорадикального окислення і зниженням фізіологічного антиоксидантного захисту.

Дослідженням ендотеліну-1, гомоцистеїну встановлено, що збільшення їх рівня і розвиток ендотеліальної дисфункції максимально визначено при коморбідній патології порівняно з групами хворих на псоріаз або гіпертонічну хворобу. Вплив на ці показники мають тривалість гіпертонічної хвороби або дерматозу більше 5 років, тяжкість як дерматозу, так і артеріальної гіпертензії.

Вперше проведено дослідження ендотеліального рецептора протеїна С, визначено порушення у системі захисту ендотелію у вигляді зниження його рівня у пацієнтів основної групи при довготривалому, тяжкому перебігу захворювання.

Підкреслено вплив психоемоційного стану на перебіг коморбідної патології вивченням стану регулюючих систем у хворих на псоріаз у поєднанні з гіпертонічною хворобою. Зокрема показано, що маркером дезадаптації виступає показник кортизол-інсулінового індексу, який у декілька разів нижче у пацієнтів основної групи у порівнянні з іншими

групами дослідження. Ретельно вивчено стан нейрогуморальної регуляції з участю біогенного аміну серотоніну, досліджені паралелі між ступенем тривоги/депресії, якістю життя дерматологічних хворих, тяжкістю дерматозу і рівнем серотоніну, запропоновано схему терапії з урахуванням зазначених особливостей.

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

Вперше при наявності псоріазу із супутньою гіпертонічною хворобою визначено типові морфологічні порушення в епідермісі, дермі із залученням епідермо-дермального з'єднання, особливості стану мікроциркуляторного русла. Встановлено різницю і характер рівня експресії індукційної синтази оксиду азоту у вогнищах ураження шкіри при псоріазі за допомогою імуногістохімічних методів.

Імпонує виділення результатів дослідження і їх обговорення з використанням методів статистики у самостійному розділі.

На підставі отриманих даних визначені основні напрямки патогенезу псоріазу на тлі супутньої гіпертонічної хвороби, які визначають шляхи терапії, це – антиоксиданти, нейрогуморальна регуляція. Розроблена і впроваджена в практичну охорону здоров'я методика диференційованої терапії хворих на псоріаз із супутньою гіпертонічною хворобою із застосуванням армадіну, есциталопраму і сеансів біологічного зворотного зв'язку. Запропонована методика призводить до підвищення клінічної ефективності комплексної терапії, яка підтверджена результатами лабораторних обстежень.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» обговорено і дано узагальнення отриманих результатів, автор демонструє уміння аналізувати матеріал.

Висновки логічно впливають з матеріалів дисертації і є сумарним результатом основних положень роботи.

**Разом із загальною позитивною оцінкою роботи необхідно зробити наступні зауваження:**

1. Текст 4 і 5 розділів перевантажено табличним матеріалом, таблиці стосовно особливостей показників при різних стадіях і типах псоріазу можливо було представити у вигляді тексту.
2. В розділі 8 результати терапії більш наочно було б представити у вигляді діаграм, а не таблиць.
3. У роботі є окремі стилістичні й орфографічні помилки (стор. 34, 40, 56, 67, 132, 166).

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

1. "Як Ви оцінюєте взаємовплив психоемоційних порушень та перебігу псоріазу у пацієнтів груп дослідження?"
2. Чим Ви можете пояснити високий відсоток несприятливого профілю добового артеріального тиску у хворих на псоріаз?
3. Чому при проведенні імуногістохімічного дослідження Ви визначали саме індуцибельну форму синтази оксиду азоту?

**Висновок.** дисертаційна робота Макуріної Галини Іванівни «Псоріаз та коморбідні стани: клініко-морфологічні особливості, механізми розвитку, підходи до лікування» є закінченим науковим дослідженням, яке вирішує важливу наукову проблему –оптимізацію лікування хворих на псоріаз у поєднанні з ГХ шляхом розробки диференційованої комплексної терапії на підставі вивчення клінічних проявів, імунних та ангіогенних механізмів, нейрогуморальних процесів та морфологічних змін шкіри. 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.

Професор кафедри інфекційних хвороб  
з епідеміологією, шкірними та венеричними  
хворобами

Тернопільського державного  
медичного університету  
імені І.Я.Горбачевського  
доктор медичних наук, професор



завірюю

С.О.Галникіна