

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора Олійник І. О.
на дисертаційну роботу Старостіної О. А. «Комплексна терапія жінок, хворих на
розацеа, з урахуванням патоморфологічних особливостей та стану судинного
русла», що представлена на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Актуальність теми.

Розацеа відноситься до найбільш розповсюджених захворювань шкіри обличчя, вражає людей працездатного віку, має тенденцію до хронічного персистуючого перебігу та з часом значно змінює вигляд обличчя. На шкірі обличчя формуються стійкі дефекти толерантні до більшості сучасних методів терапії та косметичної корекції, наявність яких може приводити до психоемоційної та соціальної дезадаптації хворих.

Ключові аспекти етіології та патогенезу даного захворювання до сьогодення залишаються вивченими недостатньо. Відсутність загальної концепції патогенезу цього дерматозу, диктують необхідність вивчення та врахування особливостей патогенетичних змін у хворих на розацеа та розробці нових методів лікування, прогнозування та профілактики розацеа. На сучасному етапі терапевтичні засоби і методи які застосовуються в реальній клінічній практиці не гарантують тривалої ремісії і клінічного одужання. Необхідно при цьому відмітити що медикаментозні системні і топічні засоби з доведеною терапевтичною ефективністю, які використовуються в терапії хворих розацеа, далеко не завжди дозволяють досягти виразного і стійкого клінічного ефекту, а їх застосування досить часто супроводжується розвитком цілого ряду системних і місцевих небажаних явищ, що обмежує їх широке застосування в практичному плані. Тому пошук і розробка нових методів терапії, в тому числі з використанням впливу фізичних факторів, представляється доцільним.

Таким чином мета дисертаційної роботи Старостіної О.А., що спрямована на підвищення ефективності лікування хворих на розацеа жінок, шляхом розробки комплексної диференційованої терапії на підставі дослідження особливостей механізму розвитку розацеа, клініко-морфологічних проявів та стану судинного русла із застосуванням засобів та методик, що нормалізують рівень фактора

судинного росту ендотелію та стан судин є актуальною в науковому та практичному аспектах та вирішує важливе медико-соціальне завдання сучасної дерматовенерології.

Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі

Сформульовані в дисертаційній роботі Старостіної О.А. основні наукові положення і висновки базуються на достатній кількості спостережень – 100 осіб.

Робота виконана з використанням сучасних дослідницьких методів (клінічних, інструментальних, морфологічних, імуногістохімічних, психофізіологічних, статистичних), що відповідають меті та задачам дисертаційної роботи.

Вибір методів статистичного аналізу та його рівень достатній та адекватний поставленим задачам. Наукові положення та висновки логічно випливають з результатів проведених досліджень.

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

Аналіз отриманих результатів дозволив авторів встановити не досліджені раніше закономірності розвитку розацеа, дослідити частку впливу судинної патології на формування типової картини захворювання.

Наукова новизна отриманих результатів

Дисертантом доповнено дані стосовно особливостей клініко-морфологічної картини захворювання у жінок, хворих на розацеа залежно від віку, стадії захворювання, стану судин та супутньої патології. Доповнено дані стосовно розладів психоемоційного стану та зниження якості життя хворих.

Автором на підставі посилення експресії рецепторів до VEGF, COX-2, CD34+, AR, ER, встановлено особливості тканинних реакцій у жінок з ЕТР.

Раніше не проводилося імуногістохімічним визначенням впливу рівнем експресії рецепторів до андрогенів та естрогенів (AR/ER) та тяжкістю перебігу розацеа у жінок. Вперше визначено залежність між рівнем експресії рецепторів до андрогенів та естрогенів (AR/ER) та тяжкістю перебігу розацеа у жінок.

Доповнено наукові дані про особливості патології судин голови та шиї, що

характеризується дефіцитом кровотоку по V4 сегменту хребцевої артерії (ХА) у 94 %, та патології хребетних артерій у 84 % випадків, які дозволяють зробити висновок про значний вплив на перебіг розацеа супутньої патології судин голови та шиї.

Визначено дерматоскопічні ознаки захворювання та динаміки перебігу розацеа. Вперше встановлено судинні патерни, характерні для ЕТР та папуло-пустульозної форми розацеа (ППР).

Вперше запропоновано комплексну патогенетично обґрунтовану терапію хворих на ЕТР та ППР з використанням системи IPL та засобів, які впливають на різні ланки патогенезу дерматозу, із підвищенням ефективності терапії на 44 % та 28 % відповідно. Доведено доцільність використання в комплексній терапії розацеа методу IPL з метою корекції локальних судинних змін у шкірі хворого.

Практичне значення одержаних результатів

Автором розроблено критерії прогнозування перебігу розацеа, що базуються на змінах експресії рецепторів до VEGF та естрогенів/андрогенів (AR, ER) у біоптатах шкіри (патент на корисну модель № 124614 від 10.04.2018).

Дисертантом розроблено комплексний метод лікування та профілактики рецидивів із застосуванням IPL терапії. Доведено, що розроблений метод дозволяє, порівняно зі стандартними методами, скоротити терміни регресу клінічних ознак дерматозу, значно зменшити частоту (в 3 рази) та ступінь проявів рецидивів захворювання.

Отримані результати дослідження застосовуються в практичній діяльності спеціалізованих установ: Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер (м. Ужгород), КЗ «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» (м. Дніпро), КЗ «Дніпропетровське обласне патологоанатомічне бюро», Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер, КЗ «Косметологічна лікарня» Дніпровської міської ради, ТОВ «Інститут псоріазу та хронічних дерматозів» (м. Київ), ТОВ «Інститут пластичної хірургії «Віртус» (м. Одеса), Медичний центр «Асклепій» (м. Ужгород).

Теоретичні положення дослідження і практичні рекомендації впроваджені в педагогічний процес кафедри дерматовенерології Національної медичної академії

післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсами патоморфології та фтизіатрії ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота Старостіної О.А. є фрагментом комплексної НДР кафедри шкірних та венеричних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»: «Таргетна терапія хворих на дерматози та інфекції, що передаються статевим шляхом, в умовах коморбідності» (№ держреєстрації 0114U000931).

Дисертантом виконано фрагмент, присвячений вивченню патоморфологічних та імуногістохімічних особливостей розвитку розацеа, удосконаленню діагностичних критеріїв захворювання, а також розробці і апробації комплексного методу лікування з урахуванням патоморфологічних особливостей та стану судинного русла при розацеа.

Повнота викладу наукових положень та висновків в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, у тому числі 4 статті (2 з них у моноавторстві) опубліковано у фахових наукових виданнях, атестованих ДАК України, 4 статті у зарубіжних журналах, (2 з них входять до міжнародної наукометричної бази Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory, ResearchBib, РІНЦ, Google Scholar), 3 тези у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, 1 патент України на корисну модель, 1 інформаційний лист.

Основні наукові положення і висновки дисертаційної роботи неодноразово доповідались й обговорювались на чисельних науково-практичних конференціях, в тому числі й з міжнародною участю.

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 183 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 8 рисунками, 17 таблицями. Робота складається

із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, узагальнення отриманих результатів, висновків, рекомендацій і списку використаних джерел, що містить 208 джерел, з них 106 джерел кирилицею, 102 – латиницею. Дисертаційна робота викладена українською мовою, таблиці та рисунки доповнюють отримані результати дослідження.

У вступі автор розкриває актуальність досліджуваної проблеми, надає загальну характеристику роботи, формулює мету та завдання роботи, визначає об'єкт і предмет роботи, висвітлює наукову новизну та практичну значущість роботи.

У розділі відбитий зв'язок з науковими програмами, планами і темами НДР кафедри шкірних та венеричних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».

Розділ 1 «Огляд літератури» поділено на п'ять підрозділів, та включає ретельний опис сучасних уявлень про патогенез розацеа та роль судинних змін у розвитку захворювання, новітні підходи до діагностики та опис різноманітних методів терапії хворих на розацеа, окремо висвітлено застосування методів імпульсного світла у лікуванні зазначеної патології.

Розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» присвячено характеристиці застосованих методів дослідження. Лаконічно викладено опис методик загальних клінічних, інструментальних (дерматоскопія, доплерографія), патоморфологічних, імуногістохімічних, дослідження психологічного статусу хворих, статистичних методів. Всі методи є сучасними та повністю відповідають поставленій меті та завданням.

У третьому розділі представлена клінічна характеристика хворих на розацеа, подана загальна кількість досліджених пацієнтів, вивчено вплив соціально-побутових, психологічних чинників. Наведені дані інструментальних неінвазивних методів дослідження та психоморфологічних методів дослідження. Виявлені особливості змін судинного русла у хворих на розацеа. Наведені дані про наявність дефіциту кровотоку по V4 сегменту хребцевих артерій у переважній кількості пацієнток 94,7 %. У 9,3 % хворих було виявлено внутрішньочерепну гіпертензію. У хворих на еритематозно-телеангіектатичну форму розацеа дефіцит кровотоку по V4 сегменту відзначався з обох сторін у 67,3 % хворих, в той час як при папулопустульозній формі захворювання такі порушення спостерігались у 38,5 % пацієнток.

У 72,0 % хворих відзначалася патологічна звивистість хребетних артерій з ознаками гемодинамічних порушень. Виявлені при доплерографічному дослідженні дані підтверджують значну роль патології магістральних судин голови та шиї.

У четвертому розділі дисертаційного дослідження проаналізовано результати патоморфологічних і імуногістохімічних показників шкіри у хворих на розацеа, висвітлено зміни експресії рецепторів VEGF, COX-2, CD34+, AR, ER, встановлено особливості тканинних реакцій у жінок з ЕТР. Визначено залежність між рівнем експресії рецепторів до андрогенів та естрогенів (AR/ER) та тяжкістю перебігу розацеа у жінок. Для епідермісу середні показники експресії AR в середньому склали $2,59 \pm 0,37$, що було значно менше, ніж показники експресії AR сальних залоз, які більше ніж в 4 рази їх перевищили - середнє значення $12,41 \pm 1,87$. Це пояснює глибокі патологічні зміни сальних залоз при тривалому легкому перебігу ЕТР із персистуючою еритемою без відповідного лікування.

Розроблено критерії прогнозування перебігу розацеа, що базуються на змінах експресії рецепторів до VEGF та естрогенів/андрогенів (AR, ER) у біоптатах шкіри.

Матеріал викладено послідовно та чітко.

У п'ятому розділі представлено розроблений метод комплексної терапії хворих на розацеа жінок із використанням IPL терапії.

Запропонований лікувальний комплекс включав використання перорально доксицикліну у дозі 50 мг на добу протягом 6 тижнів у групі з еритематозно-телеангіектатичною формою розацеа, місцево призначався гель з азелаїновою кислотою 15 % – 1 раз на добу, на ніч, протягом 8 тижнів, а також 1 % крем пімекролімус, як засіб, що пригнічує VEGF: перші 8 тижнів – вранці, далі – 2 рази на добу до 16 тижня.

У хворих на папуло-пустульозну форму розацеа доксициклін призначався по 100 мг двічі на добу протягом 2 тижнів у групі з ЕТР. У групі з ППР місцево призначався гель з адапаленом та кліндаміцином, 1 раз на добу, на ніч протягом 8 тижнів та гель з метронідазолом 1 раз на добу, вранці, протягом 8 тижнів, а також 1 % крем пімекролімус з 9-го тижня лікування 2 рази на добу до 16 тижня. Крім того, застосовувалася система IPL з довжиною хвилі 560–1200 нм, імпульсом 22–26 Дж/см², з проведенням процедур 1 раз на місяць, 2–4 сеанси на курс, починаючи з 7-го тижня лікування у групі з ЕТР, та починаючи з 9-го тижня лікування у групі з

ППР.

Також з першого дня лікування і до 16 тижня хворим досліджуваних груп призначався ангіопротектор Детралекс по 1 таблетці двічі на добу.

Приведено порівняння розробленого методу терапії із стандартними методами лікування, представлені найближчі та віддаленні результати лікування, представлена клінічна оцінка розробленої диференційованої комплексної терапії та підтверджена ефективність запропонованого методу терапії.

На думку здобувача, подальшого поліпшення результатів лікування та досягнення стійкої ремісії можливо досягти поєднаним застосуванням патогенетично обгрунтованих засобів загальної та зовнішньої терапії та використанням впливу інтенсивного імпульсного світла (IPL).

Аналіз та узагальнення результатів дослідження (розділ 6) проведено із справжнім розумінням проблеми, здатністю автора до глибокого аналізу та інтерпретації отриманих результатів, умінням робити висновки.

Висновки (їх 6) відповідають меті та завданням роботи, чітко викладені, обгрунтовані та в повній мірі відображають одержані результати роботи.

У «Рекомендаціях» здобувачем детально описано послідовність запропонованої комплексної методики лікування еритематозно-телеангієктатичної та папуло-пустульозної форми розацеа у жінок.

Список цитованих джерел літератури оформлено згідно чинних вимог та містить достатню кількість сучасних фахових публікацій.

Зміст автореферату цілком відповідає змісту дисертаційної роботи.

У цілому принципових зауважень по роботі немає, є окремі недоліки. У дисертації є поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, невдалі вирази на сторінках дисертації.

Слід підкреслити що вказані недоліки носять стилістичний характер і не мають принципового характеру та не знижують наукової та практичної цінності роботи.

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

1. Яка ваша думка стосовно призначення доксіцикліну у період активного сонячного випромінювання?

2. Чи були Вами помічені особливості перебігу реабілітаційного періоду після проведення процедур IPL терапії у хворих на еритематозно-телеангієктатичну та папуло-пустульозну форми розацеа?

Висновок

Дисертаційна робота Старостіної Ольги Анатоліївни «Комплексна терапія жінок, хворих на розацеа, з урахуванням патоморфологічних особливостей та стану судинного русла», є самостійним завершеним дослідженням, в якому отримані нові науково обгрунтовані результати, що в сукупності вирішують задачу суттєвого значення для дерматології – підвищення ефективності методів діагностики, прогнозування та лікування розацеа у жінок. За актуальністю, новизною, теоретичною і практичною значущістю отриманих результатів, ступенем обгрунтованості, достовірністю положень і висновків, робота відповідає вимогам пункту 11 затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 «Порядку присудження наукових ступенів», відносно кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби.

Офіційний опонент

Головний науковий співробітник
відділу дерматології, інфекційних та
паразитарних захворювань шкіри
ДУ «Інститут дерматології та
венерології НАМН України»
д. мед. н., старший науковий
співробітник

І.О. Олійник



ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
"ІНСТИТУТ ДЕРМАТОЛОГІЇ ТА ВЕНЕРОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"
ПІДПИСИ ЗАСВІДЧУЮ,

Мат. Віг. Кадорів
[посада] [підпис]
[підпис] (Наумова)