

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Літус Ірини Олександрівни “Оптимізація тактики ведення пацієнтів з множинними рецидивуючими фіброепітеліальними поліпами шкіри”, подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

Актуальність теми. Фіброепітеліальні поліпи (ФЕП) шкіри класифікуються як доброякісні новоутворення, є поширеною патологією, особливо серед осіб середнього і старшого віку. Так, ФЕП визначаються у 60% населення віком до 70 років.

Поява захворювання та його поширеність корелюють з надмірною вагою, атерогенною дисліпідемією, метаболічним синдромом (МС), ендокринопатіями, акромегалією, вагітністю і менопаузою, а також травмами шкіри. Може мати місце сімейна схильність до наявності множинних акрохордонів. М'які фіброми, що асоціюються з фіброфолікуломами і триходискомами, є частиною синдрому Virt-Hogg-Dube – аутосомно-домінантного захворювання з підвищеним ризиком раку легенів, карциноми щитоподібної залози та ін. Крім цього, ФЕП часто супроводжують й інші пухлини, особливо шлунково-кишкового тракту, нирок.

Множинні поліпи шкіри можуть виступати маркером порушень ліпідного обміну, інсулінорезистентності, цукрового діабету 2-типу (ЦД2), у розвитку яких беруть участь опасисті клітини та інші ростові фактори і цитокіни. Однак роль мастоцитів та біологічно активних речовин при рецидивуючих ФЕП не визначена.

Більшість звернень пацієнтів до фахівців пов'язана зі сприйняттям новоутворень шкіри не як хвороби, а як косметичного дефекту, особливо якщо це стосується видимих ділянок шкіри. У зв'язку з цим істотно зростає роль дерматолога в первинній діагностиці та визначенні тактики спостереження, обстеження і лікування пухлин шкіри.

Подальше вивчення морфологічної, імуногістохімічної будови поліпів, метаболічного статусу, оптимізація тактики ведення пацієнтів з множинними рецидивуючими ФЕП шкіри є достатньо актуальним і перспективним напрямком, дозволяє розширити уявлення про патогенез та оптимізувати лікування хворих.

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України “Оптимізація алгоритмів діагностики, лікування хронічних дерматозів, новоутворень шкіри та ПСШ з урахуванням фонових патологій, соціальних факторів і чинників довкілля” (№ держреєстрації 0115U002359, термін виконання 2015-2019 рр.).

Наукова новизна дослідження. Встановлено достовірне підвищення ризику розвитку МС, цукрового діабету 2 типу (ЦД2) в асоціації з порушенням ліпідного та вуглеводного обмінів у пацієнтів з ФЕП шкіри.

Вперше виявлено особливості гістологічної будови ФЕП шкіри у хворих на ЦД2 і МС, що проявляються вираженим папіломатозом і хронічним запальним процесом.

Вперше на підставі імуногістохімічного дослідження ФЕП шкіри у хворих з поєднаною патологією визначено підвищену інфільтрацію триптаза-позитивними опасистими клітинами та M2 макрофагами субепідермальної зони, експресію циклоксигенази 2 (COX2) в епідермісі та дермальних клітинах. Встановлено зв'язок посилення експресії індукованої форми COX2, mammalian target of rapamycin (mTOR) і васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) з вираженістю морфологічних змін шкіри (запальної інфільтрації, проліферативних змін в зоні епідермодермального з'єднання).

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок збільшення кількості ФЕП шкіри та рівня ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), значення індексу Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), кількості триптазапозитивних опасистих клітин у субстраті поліпів.

Виведена математична формула для ідентифікації предикторів рецидивування ФЕП шкіри на підставі регресійного статистичного аналізу.

Встановлено позитивний вплив гіполіпідемічного засобу симвастатин на частоту рецидивів та видалень ФЕП шкіри, що асоціювалося з пониженням рівня ЛПДНЩ крові і кількості триптазапозитивних опасистих клітин поліпа.

Встановлено зменшення триптазапозитивних мастоцитів у хворих на ФЕП шкіри та ЦД2 при використанні в терапії симвастатину в комбінації з метформіном чи піоглітазоном. Виявлено більш суттєве і швидке зменшення кількості триптазапозитивних опасистих клітин у хворих на ФЕП шкіри та ЦД2 при комбінованому застосуванні препаратів метформін/симвастатин, ніж піоглітазон/симвастатин.

Науково обгрунтовано доцільність використання в комплексній терапії хворих на ФЕП шкіри і МС симвастатину, при супутньому ЦД2 – комбінації симвастатину з метформіном чи піоглітазоном, проаналізовано їх ефективність.

Практичне значення отриманих результатів. Доведено доцільність проведення пацієнтам с множинними рецидивуючими ФЕП шкіри скринінгу на МС і ЦД2 шляхом визначення деяких клінічних параметрів, показників ліпідного обміну і діабетичної панелі.

Комплексний патогенетично обгрунтований диференційований метод терапії хворих на ФЕП шкіри з використанням електрокоагуляції і засобів, що коригують ліпідний обмін (симвастатин) при поєднанні з МС, комбінації препаратів з гіполіпідемічною і гіпоглікемічною дією (метформін/симвастатин, піоглітазон / симвастатин) при поєднанні з ЦД2, дозволяє підвищити ефективність терапії, зменшити частоту рецидивів. Показана більш висока клінічна ефективність призначення хворим на ФЕП шкіри і ЦД2 метформіну порівняно з піоглітазоном.

Розроблено шкалу прогнозування ризику рецидивів у хворих з множинними ФЕП шкіри.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність КНП «Київська міська клінічна шкірно-венерологічна лікарня», КНП

"Кіровоградський обласний шкірно-венерологічний диспансер", Тернопільського обласного шкірно-венерологічного диспансеру, ТОВ «Інститут псоріазу та хронічних дерматозів», КЗ «Рівненський обласний шкірно-венерологічний диспансер», навчальний процес кафедри шкірних та венеричних хвороб Ужгородського національного університету, кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, отриманих результатів досліджень і висновків, сформульованих в дисертації.

Для досягнення поставленої мети і вирішення задач здобувачкою вивчено достатній для аналізу фактичний матеріал – 133 хворих на ФЕП шкіри, в тому числі 71 з коморбідною патологією, віком 18-65 років і 129 практично здорових осіб відповідного віку без ФЕП шкіри. У пацієнтів з використанням сучасних лабораторних (біохімічних) методів проведені дослідження ліпідного профілю крові (загальний холестерин, тригліцериди, ліпопротеїди високої, низької і дуже низької щільності), діабетичної панелі (глюкоза крові, глікозильований гемоглобін, інсулін, С-пептид, індекс НОМА-IR, лептин), гістологічні та імуноморфологічні дослідження, статистичний аналіз. Запропоновані дисертанткою основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації достовірні, достатньо обґрунтовані і відповідають завданням дослідження.

Дисертаційна робота викладена на 145 сторінках машинописного тексту, побудована традиційно, містить анотацію, складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що включає 30 робіт кирилицею і 91 латиницею. Дисертація ілюстрована 33 таблицями і 25 рисунками.

У вступі аргументовано викладена наукова новизна, практичне значення дослідження та особистий внесок у виконану роботу здобувачки.

В огляді літератури викладено сучасні погляди на епідеміологію, патогенез ФЕП при МС і ЦД2, роль опасистих клітин і макрофагів, зміни експресії ферментів ЦОГ-2 і серин-треонін протеїнова кіназа mTOR у формування поліпів. Підкреслюється необхідність подальшого дослідження патогенезу ФЕП при метаболічних розладах, розробки способу прогнозування ризику рецидивів та їх медикаментозної профілактики.

У 3 розділі власних досліджень представлена клінічна характеристика хворих з урахуванням анамнезу хвороби, проявів дерматозу (кількість, форма, колір та локалізація новоутворень) (розділ 3.1), наведена асоціація ФЕП шкіри з супутніми захворюваннями на підставі аналізу об'єктивного обстеження, порівняння частоти різних хвороб, результатів біохімічного дослідження, показників ліпідного та вуглеводного обмінів, оцінено ризику розвитку ЦД2, МС і гіпертонічної хвороби (розділ 3.2), визначено вплив МС і ЦД2 на клініко-лабораторні показники у хворих з ФЕП шкіри (розділ 3.3).

Наступний, 4 розділ присвячено дослідженню морфогенезу ФЕП шкіри у пацієнтів з МС і ЦД2. Встановлено особливості гістологічної будови поліпів, проведена оцінка експресії маркерів запалення (індукованої COX2, кількості та просторового розподілу опасистих клітин), VEGF і M2 макрофагів, mTOR. Розділ добре ілюстровано рисунками високої якості.

В останньому розділі власних досліджень (розділ 5) для прогнозування рецидивів ФЕП шкіри проведено кореляційний і лінійний множинний регресійний аналіз численних клініко-лабораторних показників, в тому числі імуногістохімічних, визначено прогностичні критерії і розроблена математича формула розрахунку прогнозу рецидивів. Досліджено протягом одного року вплив симвастатину чи його комбінації з метформіном або піоглітазоном як патогенетично обгрунтованого засобу на частоту рецидивів у хворих з МС і ЦД2 та ліпідний і вуглеводний обмін.

У розділі “Аналіз і обговорення результатів досліджень“ дисертант узагальнює та аналізує отримані дані.

У 8 висновках і 3 практичних рекомендаціях відображено сумарні результати роботи.

Всі розділи написані ретально, отримані результати досліджень представлені у таблицях, цифровий матеріал статистично опрацьований.

Результати наукової роботи висвітлено у 6 наукових працях, з них у спеціалізованих наукових фахових виданнях України – 4, виданні наукометричної бази Scopus – 1, тезах доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій – 1.

Разом із загальною позитивною оцінкою роботи необхідно зробити зауваження:

- в “Огляді літератури” доцільно більш стисло викласти відомості про клінічні варіанти фіброепітеліальних поліпів шкіри;
- деякі таблиці з розділу можна представити у вигляді графіків (3.3 і 3.4);
- є одиничні друкарські помилки і невдалі стилістичні звороти (с. 31, 64, 92).

Оцінюючи в цілому роботу позитивно, хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Яка роль мастоцитів у морфогенезі ФЕП шкіри у хворих без коморбідної патології?
2. Чи має значення дерматоскопія в діагностиці ФЕП шкіри?
3. Чи рекомендуєте Ви колоноскопію пацієнтам, враховуючи відомі за даними літератури кореляції множинних ФЕП з поліпами товстого кишечника?

Висновок. Дисертаційна робота Літус Ірини Олександрівни «Оптимізація тактики ведення пацієнтів з множинними рецидивуючими фіброепітеліальними поліпами шкіри», представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби, є закінченим самостійним науковим дослідженням, що вирішує важливу науково-практичну задачу сучасної дерматології – оптимізація підходів до діагностики та лікування хворих з множинними рецидивуючими ФЕП шкіри.

Дисертація за актуальністю, об'ємом і рівнем проведених досліджень, науковою новизною і практичною значущістю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів ...», що пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби.

Опонент

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри дерматовенерології
Харківської медичної академії
післядипломної освіти



Болотна Л.А.