

ВІДГУК

офіційного опонента, д.мед.н., професора Айзятулова Р.Ф.

на дисертаційну роботу Луценко К.О.

**на тему: «Оптимізація комплексного патогенетичного лікування хворих
на ліпоїдний некробіоз»,**

**подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби**

Актуальність теми.

Ліпоїдний некробіоз – хронічний дерматоз, в основі якого лежать мікроциркуляторні та метаболічні порушення, що розвиваються як на фоні цукрового діабету, так і без нього, що призводить до деструкції сполучної тканини та відкладення ліпідів в місцях дегенерації колагену. Важливо відмітити, що ураження на шкірі часто призводять до стійких виразок з втратою працездатності.

Така група хворих досить розповсюджена, звертаючись за допомогою як до лікарів ендокринологів, судинних хірургів, терапевтів, так і дерматовенерологів. При цьому відмічається проблемність в наданні адекватної медичної допомоги і різних підходах до терапії захворювання.

Дисертація присвячена вирішенню достатньо актуального завдання – підвищенню ефективності лікування хворих на ліпоїдний некробіоз.

Для цього дисертант на основі оцінки епідеміологічних, клінічних, біохімічних і патогістологічних особливостей перебігу дерматозу запропонував використовувати в комплексній патогенетичній терапії D-пеніциламіну.

Дисертаційна робота виконана у відповідності з напрямком науково-дослідних робіт кафедри за темою: «Оптимізація алгоритмів діагностики, лікування хронічних дерматозів, новоутворень шкіри та ПСШ з урахуванням впливу фонових патологій, соціальних факторів і чинників довкілля» державний реєстраційний № 0115U002359, строки виконання 2015-2019 р.р.).

Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій полягає у використанні достатнього об'єму клінічного матеріалу, що включає 62 хворих на ліпоїдний некробіоз, з урахуванням загальної малої кількості пацієнтів з даною патологією. Набір клінічного матеріалу з подальшим спостереженням і лікуванням здійснювався в ТМО «Дерматовенерологія» (м.Київ), Київській міській клінічній шкірно-венерологічній лікарні, Універсальній дерматологічній клініці «ЕвроДерм» (м.Київ).

Дисертантом були виділені три групи типової форми ліпоїдного некробіозу. З них у 48 хворих детально обстежені показники ліпідного та вуглеводного обміну, а також проведено комплексне патоморфологічне дослідження біоптатів ураженої шкіри з детальною морфометрією, що дозволило отримати об'єктивні критерії.

Методики, що були використані дисертантом, достатньо сучасні, відповідають меті та завданням дослідження.

Висновки та практичні рекомендації виважені, статистично проаналізовані, достовірні, є науково обґрунтованими.

Вірогідність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Сформульовані Луценко К.О. основні наукові положення і висновки базуються на даних клінічних (вивчення скарг, анамнезу життя та хвороби, оцінка і аналіз суб'єктивних і об'єктивних ознак ураження шкіри, локалізації і виразності патологічних змін), лабораторних загальноклінічних (кров, сеча), біохімічних (ліпідограма, глюкоза крові, білкові фракції, печінкові проби), патогістологічних (загальногістологічні, гістохімічні, морфометричні). Отримані в дослідженні кількісні дані піддавалися статистичній обробці (кількісні показники за t-критерієм Стюдента та критерієм Вілкоксона), що забезпечило вірогідність наукових положень.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше в Україні встановлені клініко-епідеміологічні особливості перебігу захворювання у хворих на ліпоїдний некробіоз. Характер висипань у хворих на типову форму ліпоїдного некробіозу фактично відображає стадійність розвитку патологічного процесу в шкірі, починаючи з плямисто-папульозно-бляшкових елементів, що згодом формують склеродермоподібні інфільтрати. Наростання тяжкості патологічного процесу призводить до розвитку атрофії і ускладнення у вигляді виразки.

Вперше встановлена односпрямованість порушень ліпідного обміну у хворих на ліпоїдний некробіоз з цукровим діабетом I та II типів, що проявляється гіперхолестеринемією, гіпертригліцеридемією, підвищенням рівня ЛПНЩ і зниженням рівня ЛПВЩ та може створювати умови для формування некробіотичних змін сполучної тканини дерми.

Вперше на основі патогістологічних і морфометричних досліджень встановлено, що у хворих на ліпоїдний некробіоз найбільші зрушення в шкірі відбуваються з боку судин МГЦР шкіри та колагенової субстанції сполучної тканини дерми. При цьому більш тяжке ураження шкіри відмічається, коли дерматоз протікає на фоні цукрового діабету I типу.

Вперше науково обгрунтовано включення до комплексної патогенетичної терапії хворих на ліпоїдний некробіоз D-пеніциламіну.

Практичне значення одержаних результатів.

Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб комплексного патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням D-пеніциламіну (Патент України № 124574 від 10.04.2018 р. «Спосіб лікування ліпоїдного некробіозу»).

Використання розробленого способу лікування дозволило значно поліпшити клінічні результати в більш короткі терміни.

Отримані в ході дослідження дані можуть бути використані в практичній діяльності лікарів – дерматовенерологів та ендокринологів.

Результати дослідження можуть бути використані в підготовці лікарів різних спеціальностей як на рівні навчання в медичних університетах, так і на післядипломному рівнях.

Повнота викладення наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.

За матеріалами дисертації опублікована 10 робіт. З них 5 робіт – статті у спеціалізованих наукових виданнях, які відносяться до «Переліку наукових фахових видань України з медичних наук», (3 – у моноавторстві, 1 – у журналах, які включено до міжнародних наукометричних баз і 1 – у збірнику наукових праць); 4 роботи – тези доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій та з'їздів. Отримано Патент України № 124574 від 10.04.2018 р. «Спосіб лікування ліпоїдного некробіозу».

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 на правильній літературній українській мові у формально-логічний спосіб, загальним обсягом 137 сторінок комп'ютерного тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, характеристики матеріалу і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень з аналізом та узагальненням отриманих даних, висновків, рекомендацій, списку використаної літератури та трьох додатків. Робота ілюстрована 12 рисунками та містить 21 таблицю. Бібліографічний список містить 187 джерел, з них 61 – кирилицею і 126 – латиницею.

У «Вступі» дисертантка розкриває актуальність обраної проблеми дерматовенерології, обґрунтовує доцільність досліджень. У розділі відображено зв'язок з науковими програмами, темою НДР кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, де виконувалась робота. Науковим керівником роботи був

зазначеною кафедри, д.мед.н., професор Свистунов І.В.

У розділі «Огляд літератури» дисертантка висвітлює сучасні публікації, переважно іноземних авторів, де відображені етіопатогенетичні особливості ліпоїдного некробіозу, сучасний погляд на вплив цукрового діабету на розвиток ліпоїдного некробіозу, різноманіття класифікацій цього дерматозу, особливості його клінічних проявів та гістологічних змін в шкірі у пацієнтів, сучасні методи лікування хворих на ліпоїдний некробіоз, лікувальні властивості D-пеніциламіну.

Аналіз багатьох літературних джерел, що відображає різноманіття засобів і методів лікування хворих на ліпоїдний некробіоз, свідчить про їх недостатню ефективність. Немає ясності в питаннях, що стосуються ефективності гіполіпідемічних, ангіопротекторів та мембраностабілізуючих препаратів, а результати досліджень далеко неоднозначні. Дисертантка не зустріла в літературі даних про лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з застосуванням специфічних протиревматичних засобів, направлених на поліпшення стану сполучної тканини дерми.

У розділі "Матеріал та методи дослідження", що складається з 5 підрозділів, описана всі методи дослідження, що були використані авторкою.

Надана загальна характеристика хворих на ліпоїдний некробіоз, викладений принцип відбору по групах. Деталізовані біохімічні та морфологічні методи дослідження.

Наведена розробка комплексного патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням D-пеніциламіну.

Зроблені посилання на статистичні методи дослідження.

Необхідно відзначити, що матеріал та методи дослідження є сучасними і цілком відповідають поставленим завданням.

У розділі власних досліджень «Клініко-епідеміологічні особливості захворювання у хворих на ліпоїдний некробіоз» проведений епідеміологічний аналіз хворих на ліпоїдний некробіоз (соціальний склад, розподіл за віком та статтю), їх розподіл за давністю захворювання, аналіз

скарг та коморбідних станів, наведений перелік ускладнень, ретроспективний аналіз клінічних результатів раніше проведеного (до початку дослідження) лікування. Наведений зв'язок з сезонністю розвитку захворювання та їх професійною діяльністю.

За результатами попереднього обстеження 48 хворих на ліпоїдний некробіоз із типовою формою захворювання у 21 (43,8 %) дерматоз протікав на тлі цукрового діабету, а у 27 (56,2 %) хворих діагноз цукрового діабету не було встановлено. З 15 хворих, які звернулися вперше порушення глікози спостерігалось у 6 (40 %) осіб, а з 33 пацієнтів, які звернулися повторно, ці порушення були встановлені у 15 (45,5 %) осіб ($p < 0,05$).

Досить змістовно описані клінічні прояви у хворих на ліпоїдний некробіоз. Також наведений розподіл хворих ліпоїдним некробіозом по локалізації вогнищ ураження шкіри та результати вимірювань загальної площі ураженої шкіри.

Розділ власних досліджень «Особливості змін вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на ліпоїдний некробіоз» складається з двох підрозділів. В них відображені результати порушень вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на даний дерматоз. Ці зміни більш виразні при поєднанні захворювання з цукровим діабетом, особливо, I типу. Виявлені порушення сприяють більш тяжкому перебігу дерматозу та потребують комплексної патогенетичної терапії.

У розділі власних досліджень «Особливості гістологічних змін ураженої шкіри у хворих на ліпоїдний некробіоз до лікування» доведено, що при проведенні клініко-морфологічної кореляції у хворих з підозрою на ліпоїдний некробіоз потрібно враховувати клінічні прояви, клітинний склад інфільтрату, наявність вогнищ некрозу, локалізацію змін в дермі, стан епідермісу, а також використовувати додаткові методики забарвлення.

Проведені морфометричні дослідження дозволяють зробити висновок, що у хворих на ліпоїдний некробіоз більш тяжке ураження шкіри відмічається, коли дерматоз протікає на фоні цукрового діабету I типу.

У розділі власних досліджень «Клінічна ефективність комплексного патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням D-пеніциламіну» в першому підрозділі надається інтегральна морфологічна оцінка тяжкості патологічного процесу в біоптатах шкіри хворих на ліпоїдний некробіоз через 6 місяців після початку лікування. Встановлено, що в жодній групі хворих на ліпоїдний некробіоз через 6 міс комплексної патогенетичної терапії не вдається досягти повного відновлення структурних властивостей шкіри. Більшою чи меншою мірою на фоні лікування, незалежно від клінічної ефективності (досягнення клінічної ремісії, значного поліпшення), зберігаються залишкові явища патологічних змін шкіри, що не дозволяють говорити про наявність ремісії морфологічної, структурної. Структурно-функціональні порушення, що зберігаються, можуть грати роль тригерного механізму, який обумовлює черговий запуск патологічного процесу в шкірі хворих на ліпоїдний некробіоз (рецидив хвороби) під впливом практично будь-якого фактору, що порушує досягнуту хитку рівновагу.

В другому підрозділі надані клінічні результати лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням D-пеніциламіну. У хворих на ліпоїдний некробіоз I групи терапевтична ефективність була достовірно вище ($p < 0,05$), ніж у хворих II та III груп – повна клінічна ремісія мала місце у 8 (38,1 %) осіб, покращення – у 10 (47,6 %). У хворих II та III груп ремісія була встановлена у 4 (33,3 %) і 2 (33,3 %) осіб, а покращення у 5 (41,7 %) і 2 (33,3 %) осіб відповідно. Варто зауважити, що в цих групах спостерігали погіршення процесу у 2 хворих. Таким чином, краща клінічна ефективність відзначається в у хворих на ліпоїдний некробіоз без поєднання з цукровим діабетом, гірше – при поєднанні з цукровим діабетом I типу.

Для оцінки значущості отриманих результатів був застосований критерій згоди χ^2 . Аналіз впливу патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням D-пеніциламіну на виразність його

ефективності підтвердив зв'язок між обраним методом лікування і клінічною ефективністю ($\chi^2 = 4,047$, $p < 0,05$).

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» авторка наводить основні положення роботи та дає їм теоретичне обґрунтування.

Робота закінчується 6 висновками, які чітко і по суті відображають матеріали дисертаційної роботи, та практичними рекомендаціями.

Зауважень немає.

Хотілося б у порядку уточнення окремих положень одержати відповіді на наступні питання:

1. Які атипові форми ліпоїдного некробіозу Ви зустрічали при наборі клінічного матеріалу?
2. Які фізіотерапевтичні методи використовуються для лікування хворих на ліпоїдний некробіоз?
3. Який прогноз у хворих на ліпоїдний некробіоз?

Також є побажання:

1. Бажано видати методичні рекомендації та інформаційний лист стосовно клініки, діагностики та лікування хворих на ліпоїдний некробіоз.

У цілому робота заслуговує позитивної оцінки.

Висновок.

У дисертаційній роботі Луценко К.О. «Оптимізація комплексного патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз» теоретичне обґрунтовано та вирішено актуальне наукове і практичне завдання сучасної дерматовенерології, а саме, підвищення ефективності лікування хворих на ліпоїдний некробіоз шляхом використання в комплексній патогенетичній терапії D-пеніциламіну на основі оцінки епідеміологічних, клінічних, біохімічних і патогістологічних особливостей перебігу дерматозу.

За актуальністю, методичним рівнем, новизною і практичною значущістю отриманих результатів вона відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від

24.07.2013 р. № 567 (із змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри дерматовенерології
та косметології Донецького національного
медичного університету (м.Лиман),
Заслужений діяч науки і техніки України,
д.мед.н, професор



Р.Ф.Айзатулов