

ВІДГУК

офіційного опонента, д.мед.н., професора Бочарова В.А.

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.

Науковий пошук нових етіопатогенетичних механізмів розвитку ліпоїдного некробіозу і розробка комплексного підходу для підвищення клінічної ефективності терапії хворих на ліпоїдний некробіоз є досить актуальним завданням сучасної дерматології.

На теперішній час відсутні дані про лікування хворих на даний дерматоз з застосуванням специфічних протиревматичних засобів, направлених на поліпшення стану сполучної тканини дерми. Таким препаратом можна розглядати D-пеніциламін, враховуючи його багатосторонній вплив на метаболізм колагену, перш за все, його антифіброзний вплив при захворюваннях сполучної тканини. Терапія, що вибірково блокує фіброзоутворення, вважається найбільш багатообіцяючим підходом для лікування ліпоїдного некробіозу. Перспективним в питанні патогенетичного лікування даної патології є використання D-пеніциламіну.

Важливо підкреслити, що тема дисертаційної роботи органічно пов'язана з тематикою комплексної науково-дослідної роботи кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика «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 клінічному спостереженні і аналізі стану 62 хворих на ліпоїдний некробіоз на базі таких лікувально-профілактичних установ, як ТМО «Дерматовенерологія» (м. Київ), Київська міська клінічна шкірно-венерологічна лікарня, Універсальна дерматологічна клініка «ЕвроДерм» (м. Київ).

Правильним, на наш погляд, є також методологічний підхід до досягнення основної мети роботи Застосовані автором методики, як комплексне патоморфологічне дослідження біопсійного матеріалу хворих на ліпоїдний некробіоз, є сучасними, а головне, адекватними для вирішення поставлених задач з якісною та кількісною оцінкою одержаних результатів, що дозволило отримати об'єктивні критерії.

Статистична обробка результатів вимірювань забезпечує вірогідність зроблених висновків. Всі задіяні наукові положення виважені, статистично проаналізовані, достовірні, не викликають сумнівів. Висновки та практичні рекомендації логічно витікають із суті роботи, є науково обґрунтованими, відображають виконання поставленої метою дослідження наукової проблеми.

Отримані дані обробляли методом варіаційної статистики. При порівнянні результатів у групах використовувалися як параметричні, так і непараметричні Методики, що були використані дисертантом, достатньо сучасні, відповідають меті та завданням дослідження.

Висновки та практичні рекомендації обґрунтовані та достатньо вірогідні.

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

Основні наукові положення і висновки дисертаційної роботи Луценко К.О. базуються на достатній кількості клінічних спостережень, результати яких були проаналізовані статистично. При порівнянні результатів у групах використовувалися як параметричні (t-критерій Стьюдента), так і непараметричні (критерій χ^2 Пірсона) критерії. В усіх процедурах

статистичного аналізу розраховувався досягнутий рівень значущості (p), при цьому критичний рівень значущості приймався $\leq 0,05$.

Наукова новизна одержаних результатів.

Доповнено наукові відомості про особливості клінічних проявів, перебігу та механізмів розвитку ліпоїдного некробіозу у хворих з супутній цукровим діабетом.

Вперше при ліпоїдному некробіозі розроблені морфометричні показники, що дозволяють оцінити активність та тяжкість патологічного процесу, зробити вибір оптимальної методики лікування та спрогнозувати ефективність терапії.

Встановлено, що критеріями тяжкості патологічного процесу при різних формах ліпоїдного некробіоза є показники питомого об'єму клітинних елементів дерми та ступінь васкуляризації дерми.

Підтверджено, що у хворих на ліпоїдний некробіоз наявне порушення вуглеводного та ліпідного обмінів. Встановлено, що обтяженню перебігу ліпоїдного некробіозу у хворих сприяють гіперінсулінемія, гіперхолестерінемія, гіпертригліцеридемія, підвищення рівня ЛПНЩ і зниження рівня ЛПВЩ. Показники тригліцеридів і коефіцієнт атерогенності також статистично достовірно відрізнялися при I та II типі ($p < 0,05$). Доведено, що виявлені порушення сприяють торпідності до проведеного лікування та потребують комплексної патогенетичної терапії

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

Практичне значення одержаних результатів.

Практична значущість дисертаційної роботи Луценко К.О., пов'язана з тим, що на основі наукових досліджень був розроблений спосіб комплексного патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням D-пеніциламіну, який достатньо ефективний. Він використовується в практичній роботі лікарів Закарпатського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру, Івано-Франківського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру, Кіровоградського обласного шкірно-венерологічного диспансеру,

Рівненського обласного шкірно-венерологічного диспансеру, Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні.

Основні наукові і практичні положення впроваджені у навчальний процес на кафедрі дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика та на кафедрі шкірних та венеричних хвороб з курсами патоморфології та фтізіатрії Ужгородського національного університету.

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

Основні наукові положення дисертації викладені у 10 наукових працях, 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, зокрема Scopus, і 1 – у збірнику наукових праць); 4 роботи – тези доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій та з'їздів. Отримано Патент України на корисну модель № u 2017 11831 від 14.02.2018 р. «Спосіб лікування ліпоїдного некробіозу».

Публікації автора цілком відображають зміст дисертаційної роботи. Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на конференціях в Україні.

Оцінка змісту дисертації.

Робота викладена на 137 сторінках комп'ютерного тексту, гарною літературною мовою, побудована за загальноприйнятим планом, ілюстрована таблицями і рисунками високої якості.

У «Вступі» дисертанткою послідовно і вичерпно дана сучасна характеристика стану проблеми, висвітлені актуальність теми дослідження, зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами, окреслена мета роботи та поставлені конкретні завдання дослідження. Також визначений об'єкт і предмет дослідження. Зазначені методи дослідження. Представлена наукова новизна та практичне значення одержаних результатів. Перераховані заклади,

де результати дослідження були впроваджені в практику. Окреслений особистий внесок здобувача при виконанні роботи. Зазначено, де відбулася апробація результатів дисертації. Наданий перелік публікацій за темою дисертації. Наведена структура та обсяг роботи.

У розділі «Огляд літератури» наведені посилання на численні літературні джерела, що констатують значення різноманітних метаболічних, ендокринних, гемореологічних та імунopatологічних порушень в розвитку дерматозу з відображенням суперечливих та мало вивчених питань, що зумовило обґрунтування вибору наукового напрямку дослідження здобувача. Особлива роль в цьому відводиться цукровому діабету, при якому відмічається висока частота і варіабельність ураження шкіри, зокрема, можливість розвитку ліпоїдного некробіозу. Показана різноманітність клінічних проявів ліпоїдного некробіозу, що ускладнює його класифікацію. Констатується, що на цей час немає світової загальноприйнятої класифікації дерматозу.

Підсумовуючи проведений аналіз літературних джерел, можна констатувати, що основні зміни спостерігаються в дермі, де основу патологічного процесу складають зміни з боку дрібних кровоносних судин у вигляді проліферативного васкуліту та сполучної тканини у вигляді різного ступеня її дезорганізації.

Різнманіття засобів і методів лікування хворих на ліпоїдний некробіоз свідчать про їх недостатню ефективність, що призводить до незначного або короткочасного поліпшення патологічного процесу. 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.

Передумовою для використання D-пеніциламіну в клінічній практиці є його багатосторонній вплив на метаболізм колагену, перш за все, його антифіброзний вплив. Виходячи з патогенезу ліпоїдного некробіозу, основними

цілями терапевтичної дії є судинний ендотелій (вазоактивна терапія), імунна система (імуносупресія) і фібробласти (антіфіброзна терапія). На даний час терапія, що вибірково блокує фіброзоутворення, вважається найбільш багатообіцяючим підходом до лікування ліпоїдного некробіозу.

У розділі "Матеріал та методи дослідження" автором висвітлено загальний порядок та основні напрямки виконання дисертації, описаний комплекс методів дослідження, що застосовувались на етапах вирішення завдань. У розділі дана характеристика матеріалу дослідження, чітко та послідовно описано техніку виконання запропонованих методів. Наведені матеріали і методи дослідження у повному обсязі відповідають поставленій меті та завданням дослідження.

У розділі власних досліджень «Клініко-епідеміологічні особливості захворювання у хворих на ліпоїдний некробіоз» встановлено, що серед хворих на ліпоїдний некробіоз переважали жителі міста, як правило, жіночої статі, працездатного і соціально-активного віку. Давність захворювання склала в середньому $10,0 \pm 0,2$ міс. У 52,1 % була виявлена більш-менш значуща супутня патологія (крім цукрового діабету) з переважанням гіпертонічної хвороби, метаболічного синдрому, варикозної хвороби нижніх кінцівок. 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. Характер висипань у хворих фактично відображає стадійність розвитку патологічного процесу в шкірі. При цьому можна говорити про наростання тяжкості змін з виходом у атрофію і / або виразку. У більшості випадків ліпоїдного некробіозу на тлі цукрового діабету дерматоз характеризувався більш важким ураженням шкіри, але також меншою чутливістю до загальноприйнятої терапії. Відзначено деяка залежність між ступенем тяжкості цукрового діабету і виразністю клінічних проявів ліпоїдного некробіозу. Тільки у 10 % хворих було поліпшення дерматозу в результаті попереднього лікування.

У розділі власних досліджень «Особливості змін вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на ліпоїдний некробіоз» встановлені порушення вуглеводного та ліпідного обмінів. 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. Робиться висновок, що різноманітні метаболічні, судинні і нервово-трофічні порушення, що виникають, призводять до порушення мікроциркуляторних процесів в шкірі, гіпоксії в осередках ураження шкіри, створюючи умови для формування некробіотичних змін сполучної тканини у хворих на ліпоїдний некробіоз.

У розділі власних досліджень «Особливості гістологічних змін ураженої шкіри у хворих на ліпоїдний некробіоз до лікування» авторкою, надається загальна характеристика гістологічних змін та інтегральна морфологічна оцінка тяжкості патологічного процесу в біоптатах шкіри хворих на ліпоїдний некробіоз до лікування. При проведенні клініко-морфологічної кореляції у хворих з підозрою на ліпоїдний некробіоз слід 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 заключення, 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» підкреслюється, що на фоні лікування в усіх трьох групах хворих на ліпоїдний некробіоз в залежності від наявності цукрового діабету та його типу відбувається трансформація тканинної структури шкіри. Характер структурних змін при візуальній оцінці був практично однотипним у всіх групах хворих.

Слід відзначити, що кількісна та якісна характеристика структурно-функціонального стану шкіри, яка надана дисертанткою, може слугувати для:

1) вихідної оцінки активності і ступеня тяжкості патологічного процесу; 2) об'єктивної оцінки ступеня лікувального патоморфозу; 3) з'ясування механізмів і інтенсивності впливу методів лікування на окремі компоненти патологічного процесу в шкірі.

Безумовно, запропонований метод лікування хворих на ліпоїдний некробіоз з використанням D-пеніциламіну дозволяє домогтися кращих клінічних результатів в більш короткі терміни.

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

За результатами наукового дослідження зроблені вичерпні висновки та надані практичні рекомендації. Вони цілком відповідають поставленим завданням, меті та назві роботи. Висновки досить аргументовані і логічно випливають із власних спостережень, є науково обґрунтованими, чіткими, мають як теоретичне значення, так і практичну цінність.

Позитивно оцінюючи роботу, слід зробити **зауваження**, щодо наявності окремих граматичних помилок та стилістичних неточностей, що не знижує високого наукового рівня дисертаційної роботи.

Є наступні запитання:

1. Чи може ліпоїдний некробіоз передаватися спадково?
2. Чи збирали Ви у хворих на ліпоїдний некробіоз сімейний анамнез стосовно цукрового діабету?
3. Чи спостерігали Ви рецидиви захворювання після використання розробленої схеми лікування?

Є наступні побажання:

1. Бажано більш повноцінно проілюструвати розділи клінічних і морфологічних досліджень.

У цілому дисертаційна робота заслуговує позитивної оцінки. Всі поставлені дисертантом завдання вирішені і мета дослідження досягнута.

Висновок

Кандидатська дисертація Луценко Крістини Олександрівни на тему «Оптимізація комплексного патогенетичного лікування хворих на ліпоїдний некробіоз», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби, є самостійною, закінченою науково-дослідною роботою, в якій представлено теоретичне узагальнення та обґрунтовано практичне вирішення актуальної науково-практичної задачі.

За актуальністю, об'ємом матеріалу, методичним рівнем виконання дослідження, науковою новизною отриманих результатів, повнотою їхнього викладу в опублікованих роботах, ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, значущістю їх для науки і впровадження в практику дисертаційна робота 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:

професор кафедри дерматології та
венерології Одеського національного
медичного університету, д. мед. н., професор

