

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию **Ждановой Ирины Олеговны на тему: «Комплексное лечение больных псориазом с использованием узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии»**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности:
14.01.10 – кожные и венерические болезни

Актуальность избранной темы

Современное состояние проблемы псориаза объясняется отсутствием целостного представления о патогенетических механизмах этого заболевания. Многие исследователи расценивают псориаз как аутоиммунное заболевание, обусловленное молекулярной мимикрией, на фоне генетической предрасположенности. Однако, фенотипические особенности клеток воспалительного инфильтрата дискуссионны, четко не отражают патогенетические механизмы псориатического процесса.

Несмотря на большое количество работ, посвященных лечению псориаза и его различных клинических форм, актуальность этой проблемы ни в коем случае не снижается. В последнее время отмечается четкая тенденция к росту заболеваемости, хроническому прогрессирующему течению, торпидности к терапии, с уменьшением продолжительности ремиссии и частым рецидивированием, что делает актуальным поиск новых методов лечения и контроля за его эффективностью.

На сегодняшний день средневолновая ультрафиолетовая терапия узкого спектра (311 нм) занимает лидирующее положение среди физиотерапевтических методов лечения псориаза. В то же время, несмотря на большой зарубежный опыт применения узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии, механизм ее действия до сих пор не выяснен окончательно и требует более глубокого детального анализа с учетом фенотипических особенностей клеток воспалительного инфильтрата.

С учетом вышесказанного становится понятным выбор морфологических (гистологических, гистохимических, иммуногистохимических, морфометрических и стереометрических) критериев, используемых автором для подтверждения современных взглядов на патогенез и обоснованность использования узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии псориаза у жителей крупного промышленного экологически неблагоприятного региона.

Таким образом, проблема лечения псориаза, оценки показаний для узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии, прогнозирования ее эффективности и контроля результатов лечения остается открытой, сохраняет медицинскую и социальную значимость, что и обусловило актуальность выбранной автором темы исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Работа выполнена на базе ведущих медицинских учреждений Донецкой Народной Республики – Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, Республиканского клинического дерматовенерологического центра, Республиканского

клинического дерматовенерологического диспансера, имеющих достаточную базу для выполнения работ высокой степени сложности по фототерапии дерматозов и их клинико-морфологической оценки.

Работа изложена на 181 странице и состоит из введения, обзора литературы, четырех разделов собственных исследований, анализа и обобщения результатов исследований, выводов, практических рекомендаций и указателя использованной литературы. Для достижения цели и решения задач автор проанализировала результаты обследования и лечения 179 больных псориазом, что достаточно для достоверных выводов. Результаты исследований обработаны с помощью общепринятых методов статистики, которые избирались соответственно поставленной статистической задаче. В исследовании применялись только современные методы исследования, что дает возможность положительно оценить научный уровень работы. Формулировка выводов является результатом логического анализа как клинического материала, так и клинико-морфологических исследований.

Во введении четко продемонстрирована актуальность выбранной темы. Цель и задачи исследования сформулированы после аналитического обзора значительного количества (307) источников литературы, что позволило отчетливо высветить существующие проблемы по лечению псориаза. Уровень сделанных автором обобщений свидетельствуют о глубоком понимании проблемы в целом, а сформулированные задачи позволяют оптимальным образом обеспечить достижение цели исследования.

Обзор литературы ясно отражает современное состояние вопроса об этиопатогенезе и лечении псориаза по результатам анализа отечественных и зарубежных источников, большинство из которых опубликовано за последние 5 лет. Можно также согласиться с автором, что «учитывая большой, но первый практический опыт использования» узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии в Донецком промышленном экологически неблагоприятном регионе она сочла возможным в обзоре литературы цитировать как современные работы, так и наиболее значимые публикации по теме диссертации прошлых лет. Однако, оценивая объем этого раздела, следует признать, что количество страниц безосновательно завышено.

В разделе «Материалы и методы исследования», занимающем 16 страниц, перед изложением материалов собственных исследований автором приведена общая характеристика исследуемой группы, кратко представлен дизайн исследования, методология построения ее этапов, обозначены направления, которые требуют теоретического и практического обоснования. Описаны методики морфологических (гистологических, гистохимических, иммуногистохимических, морфометрических и стереометрических) исследований. Достаточно полно отображены методы статистической обработки полученных результатов.

Раздел 3, занимающий 21 страницу, посвящен изучению морфологических особенностей изменений кожи у больных псориазом до лечения. Особый интерес представляют проведенные автором иммуногистохимическое, компьютерное морфометрическое и стереометрическое исследования.

Данные морфологического исследования биоптатов кожи у 45 больных псориазом использованы автором для сравнения аналогичных показателей после лечения с целью оценки эффективности разработанного способа лечения.

Раздел 4, занимающий 16 страниц, посвящен оценке эффективности комплексного лечения больных псориазом с использованием узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.

Методом случайной выборки 179 больных псориазом были отнесены в одну из 3-х групп, в зависимости от способа их лечения.

В I группе (сравнения) использовалась только традиционная терапия (согласно унифицированному протоколу). II группа больных получала только моно узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию. В III (основной) группе дополнительно к традиционной вместо УФО назначали узкополосную (311 нм) УФ-В фототерапию. Следует отметить, что сравниваемые группы больных были репрезентативны по возрасту и полу, давности заболевания и тяжести псориаза (U-тест Манна Уитни $>0,05$).

Для объективной характеристики клинических особенностей псориаза и оценки результатов лечения автором использован общепризнанный индекс площади поражения и тяжести псориазического процесса (PASI). Приведены также сроки возникновения признаков регресса шелушения, эритемы и инфильтрации.

Автор проанализировала эффективность моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии при 3-х и 4-х разовом облучении в неделю и убедительно показала, что обе методики оказались достаточно эффективными. При этом при 4-х разовом облучении в неделю снижалась не только средняя продолжительность лечения, но и суммарная доза облучения в Дж/см².

Традиционно оценивая эффективность лечения в I-II-III группах, автор отметила выраженный терапевтический эффект (устойчивая клиническая ремиссия и значительное клиническое улучшение) у 60,0% больных I группы традиционного лечения.

Использование моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии позволило повысить терапевтический успех до 85,7%, а при ее комбинации с традиционным лечением – до 89,7%.

Особенно ценно, что автор для более объективной оценки эффективности лечебных мероприятий помимо PASI использовала и математическую оценку долей эффективности разных лечебных воздействий.

Последняя убедительно ($p < 0,001$) свидетельствует, что сочетание лечебного воздействия узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии и традиционного лечения в III

группе (комплексное лечение) позволило увеличить удельный вес категории «устойчивая клиническая ремиссия» в 3,25 раза по отношению к I группе традиционного лечения. Последующее диспансерное наблюдение за больными (3-5 лет) показало не только увеличение межрецидивного периода в 3,25 раза, но и более легкое течение кожного процесса при обострениях/рецидивах псориаза, зачастую регрессирующих после наружной терапии.

В разделе 5, изложенном на 21 странице, приведены морфологические особенности изменений кожи больных псориазом после лечения. Проведенные иммуногистохимические исследования кожи после моно узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии позволили автору оценить ее влияние на псориазическую кожу. Так, автор убедительно объясняет клинический регресс псориазических элементов за счет цитотоксического эффекта CD8⁺ Т-лимфоцитов на Т-клеточную пролиферацию в очагах поражения при псориазе. Полученные автором данные позволили считать индекс отношения CD4⁺/CD8⁺ = 0,60-0,62 объективным показателем эффективности и иммуногистохимическим пороговым критерием адекватности проводимого лечения.

Интересен также проведенный автором компьютерный стереометрический опыт определения относительного объема (доли) активированных клеток в очаге поражения.

К достоинствам работы отнесем и объективную констатацию автором факта, что, несмотря на клинический регресс высыпаний псориаза в соединительной ткани дермы сохранялись различной степени выраженности остаточные изменения, которые могут обусловить возникновение обострений псориаза, обосновывают целесообразность поддерживающей и/или противорецидивной терапии.

Подчеркнем также, что статьи автора, касающиеся морфологии кожи при псориазе, опубликованы в общепризнанных научных журналах.

В последнем разделе, объемом 24 страницы автор проводит анализ и обсуждение результатов исследования. Используя собственные клинико-морфологические данные, подкрепляя их данными отечественных и зарубежных коллег, автор разработала, обосновала и доказала эффективность (89,7%) и безопасность разработанного комплексного способа лечения больных псориазом с использованием узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии, отметила антипролиферативный, противовоспалительный и иммуносупрессивный эффекты УФ-В излучения (311 нм), что позволяет отнести его к одному из методов патогенетической терапии псориаза.

При сопоставлении параметров морфофункционального состояния кожи больных псориазом I и III групп после проведенного лечения автор показала, что комплексное лечение обеспечивает более полную и раннюю нормализацию структуры, метаболизма и функции кожи, способствует возрастанию уровня ее оксигенации, обеспечивает более стойкий клинический эффект и увеличивает продолжительность ремиссии в 3,25 раза.

Оценивая собственные исследования автора в целом, следует отметить, что диссертантом проделан большой объем клинико-морфологических исследований,

проведен глубокий анализ результатов после их статистической обработки. Полученные в работе научные факты и сделанные на их основе обобщения имеют, безусловно, элементы новизны, углубляют знания особенностей лечебного патоморфоза, обосновывают необходимость их лечебной коррекции.

Выводы обоснованы, соответствуют поставленным задачам и сути проведенных исследований.

В практических рекомендациях обобщены предложенные автором инновации, позволившие повысить эффективность лечения больных псориазом с использованием узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.

Следует отметить, что диссертация написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 16 таблицами и 53 качественными рисунками (цветными микрофотографиями), которые облегчают понимание представленного материала.

Также необходимо отметить, что автореферат полностью отображает основные положения диссертационного исследования.

Основные положения выполненной работы представлены в 12 отечественных публикациях, среди которых 5 статей – в изданиях, рекомендованных ВАК ДНР, один патент на полезную модель, 2 журнальные статьи, 2 статьи в сборниках, 2 тезиса в материалах конференций, что позволяет сделать вывод о достаточно полной публикации фрагментов диссертационной работы в открытой печати.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Научная новизна исследования состоит в том, что автором получены новые научные факты, анализ которых привел к новому качеству в решении проблемы лечения псориаза и контроля его эффективности.

Автором показано, что в условиях Донецкого промышленного экологически неблагоприятного региона преобладают распространенные формы псориаза, преимущественно в трудоспособном возрасте, нередко с поражением суставов и ногтевых пластинок, с частыми рецидивами и непродолжительными ремиссиями.

Автором разработан новый (имеется патент на полезную модель) способ лечения больных псориазом, представляющий комбинацию традиционной терапии и разных режимов воздействия узкополосного (311 нм) УФ-В излучения, который позволил довести удельный вес больных с клинической ремиссией и значительным улучшением дерматоза до 89,7% больных по сравнению с традиционной терапией (60,0%), с выраженной тенденцией к нормализации морфологических изменений кожи.

Впервые у жителей Донецкого промышленного экологически неблагоприятного региона, больных распространенным вульгарным псориазом, автором установлены особенности лечебного патоморфоза кожи больных псориазом в динамике узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии.

Выявленные автором особенности лечебного патоморфоза кожи имели однонаправленный характер и происходили на фоне регресса клинических симптомов псориаза, что свидетельствовало об антипролиферативном, противовоспалительном и иммуносупрессивном действии узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии и позволило автору расценить ее как эффективный патогенетический метод лечения псориаза.

Практическая значимость исследования, помимо разработанного автором эффективного и безопасного способа лечения псориаза, заключается также в констатации наличия остаточных морфологических изменений в соединительной ткани дермы, несмотря на клинический регресс высыпаний. Выявленные автором остаточные морфологические изменения в коже могут обусловить возникновение обострений псориаза и тем самым позволило диссертанту обосновать целесообразность дальнейшей поддерживающей и/или противорецидивной терапии дерматоза.

На момент защиты диссертации разработанный автором метод лечения с использованием узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии внедрен в работу лечебных учреждений ДНР – Республиканского клинического дерматовенерологического центра, Республиканского клинического дерматовенерологического диспансера и в педагогический процесс факультета последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Замечания

К работе имеется 2 замечания.

В разделе 1, посвященном обзору литературы, наряду с актуальными для данной работы сведениями, представлена избыточная информация, выходящая за пределы изучаемых в диссертации аспектов.

В таблице 4.8 и на рисунке 4.1 представлены одни и те же данные, можно было обойтись одной из иллюстраций.

Указанные замечания не имеют принципиального характера и не влияют на научную значимость представленной работы.

Кроме того при изучении работы возник вопрос, который целесообразно обсудить в процессе научной дискуссии. Хотелось бы услышать мнение диссертанта о том, что означает заключение автора в разделе 4, стр. 94 диссертации: цитирую «При этом необходимо отметить, что при сравнении данных эффективности лечения второй и третьей групп больных, статистически значимых различий в категории устойчивой клинической ремиссии выявить не удалось ($p=0,448$)». Данный вопрос является поводом для заинтересованного обсуждения, но никак не умаляет достоинств научного исследования.

Заключение

Таким образом, диссертация Ждановой Ирины Олеговны на тему «Комплексное лечение больных псориазом с использованием узкополосной (311 нм) УФ-В фототерапии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни, по актуальности, структуре, уровню научной новизны и практической значимости соответствует требованиям, установленным п. 2.2 для соискателей ученой степени кандидата наук Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. № 2-13.

Официальный оппонент –
 доктор медицинских наук (14.00.25 – фармакология,
 клиническая фармакология; 14.00.11 – кожные и
 венерические болезни), доцент,
 профессор кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС
 Федерального государственного бюджетного
 образовательного учреждения высшего
 образования (ФГБОУ ВО) «Ростовский
 государственный медицинский университет» МЗ РФ

г. Ростов-на-Дону, ул. Баумана, 70
 +7 (928) 760-14-38,
 e-mail: ruvoloshin@yandex.ru

Волошин Руслан Николаевич

Согласие Волошина Р.Н. на автоматизированную обработку персональных данных получено.

Подпись Волошина Руслана Николаевича заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
 д.мед.н., доцент



Н.Г. Сапронова

« _____ » 2017 г.