

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Филимонковой Нины Николаевны о диссертационной работе Зыковой Елены Александровны на тему: «Клинико-морфологические сопоставления у пациентов с вульгарным псориазом на фоне проведения отдельных вариантов традиционной терапии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертационная работа Е.А.Зыковой посвящена актуальному вопросу современной дерматологии – разработке, патогенетическому обоснованию и эффекту терапии больных вульгарным псориазом с учетом выявленных клинико-морфологических особенностей развития заболевания.

Актуальность избранной темы определяется существующей проблемой распространенности псориаза, ростом его заболеваемости в молодом возрасте, преобладанием в структуре заболевания тяжелых, резистентных к терапии форм. Несмотря на значительный спектр и объем проведенных к настоящему времени исследований, вопросы этиологии и патогенеза псориаза окончательно не решены. Сложность клинических проявлений, значительный спектр терапевтических средств и схем их назначения, нередко не обеспечивающих ожидаемый эффект, диктуют необходимость разработки обоснованных схем терапии, учитывающих патогенетические, клинические особенности заболевания.

В патогенезе вульгарного псориаза значимы нарушения в системе как врожденного, так и приобретенного иммунитета, проявляющиеся в чрезмерной активации клеточного звена. Первой линией защиты организма от патогенов является врожденный иммунитет. Toll-подобные рецепторы (TLR) имеют большое значение в ранней защите организма от патогенных микроорганизмов, на которые ложится реализация специфичности врожденной иммунной системы. Толл-подобные рецепторы рассматриваются, как ключевые рецепторы врожденного иммунитета. В работах Baker B. (2010 г.) показана значительная экспрессия TLR2 в шиповатом слое эпидермиса в пораженной

коже пациентов с вульгарным псориазом. Beutler B.A, Hansson G.K. (2011г.) определили значительную экспрессию паттерн-распознающих рецепторов 2 и 4 типов в области ядер клеток эпидермиса, на эндотелиальных клетках кровеносных сосудов и гистиоцитах, макрофагах, находящихся в инфильтрате воспаления. В работах Катуниной О.Р. (2011 г.) показана ведущая роль паттерн-распознающих рецепторов в инициации иммунного воспаления в коже больных псориазом. Однако, недостаточно изучен патоморфоз показателей врожденного иммунитета на фоне терапии при вульгарном псориазе.

Несомненна актуальность диссертационной работы Зыковой Е.А., посвященной значимому вопросу современной дерматологии – разработке патогенетически обоснованного метода терапии больных псориазом с динамикой толл-подобных рецепторов в развитии процесса воспаления в коже пациентов.

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 137 страницах компьютерного текста и состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов исследования, глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы.

Автор подчеркивает актуальность проблемы, обосновывает цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, определяет научную новизну и практическую значимость работы, приводит сведения об апробации диссертационной работы, внедрении результатов исследования в практику, публикациях.

Положения, выносимые на защиту, доказаны в главах собственных исследований диссертационной работы. Работа хорошо иллюстрирована, содержит 56 рисунков, 19 таблиц.

Обзор литературы основан на изучении 133 источников, из них 66 отечественных и 67 зарубежных авторов, представлен на современном уровне, преобладают научные сообщения последних лет.

В обзоре освещены современные представления об этиопатогенезе псориаза, роли иммунного дисбаланса, уделено особое внимание роли toll-подобных рецепторов в патогенезе вульгарного псориаза, представлены современные направления терапии псориаза. Обзор литературы отражает работы основоположников и современных исследователей проблемы псориаза, свидетельствует о владении автором литературным материалом и умении его анализировать.

Дана характеристика современных методов терапии, различных по силе и направленности воздействия на локальные проявления дерматоза и организм в целом. Учитывая иммунологические аспекты патогенеза псориаза, оправданным считается назначение препаратов и методов, обладающих иммуносупрессивным действием. Несмотря на широкий спектр иммунологических исследований эффективности различных форм терапии псориаза, в современной литературе недостаточно освещен вопрос о влиянии этих препаратов на иммунные механизмы формирования псориатической папулы.

Диссертантом использован сложный набор современных высокоинформативных лабораторных методов исследования и статистической обработки данных. Приводятся критерии включения и исключения пациентов в исследование, методики оценки клинических проявлений у обследованных пациентов, представлен дизайн диссертационного исследования.

Разделение пациентов на группы и подгруппы проводилось методом рандомизации.

Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом. Работа выполнена на высоком методологическом уровне. Достоверность полученных результатов и выводов не вызывает сомнений.

Автором предоставлены индивидуальные регистрационные карты на 60 пациентов (мужчин), страдающих вульгарным псориазом, находившихся на стационарном лечении в Омском областном клиническом кожно-венерологическом диспансере. Изучено 120 биоптатов кожи из очагов

поражения у больных в прогрессирующей, стационарной, регрессирующей стадиях вульгарного псориаза.

Достоверность полученных данных подтверждена методами статистического анализа. Материал обработан и проанализирован лично автором. Эффективность проведенного лечения оценивается диссертантом по результатам клинических, гистологических и иммуногистохимических исследований. Работе присущ глубокий анализ проблемы и обсуждения собственных результатов, что говорит о профессиональной эрудиции автора.

Оценка клинической эффективности методов терапии проводилась с использованием общепринятого индекса PASI. Автор анализирует возрастную структуру пациентов, сроки и причины дебюта болезни, наличие и характер генетической отягощенности, особенности течения заболевания – частоту, сезонность и причины обострений; характер и тяжесть кожного процесса; наличие и характер поражения ногтевых пластин; наличие и характер коморбидной патологии.

Комплекс лабораторных исследований включает количественные и качественные показатели, отражающие состояние воспалительного процесса, системы антиген-распознающих рецепторов (TLR-2, TLR-4), характер гистологических изменений в биоптатах элементов сыпи.

Диссертант корректно оперирует методами статистики, используя сертифицированные пакеты прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 7.0 for Windows, Биостатистика.

В диссертационной работе Зыковой Е.А. выявлена экспрессия толл-подобных рецепторов 2 и 4 типов только на кератиноцитах. Экспрессия толл-подобных рецепторов 2 и 4 типов не отмечалась на нейтрофильных клетках и на гистиоцитах воспалительного инфильтрата. Автором отмечено достоверное увеличение экспрессии паттерн-распознающих рецепторов 2 и 4 типов в коже пациентов, страдающих обыкновенным псориазом.

Значительный раздел работы посвящен использованию комплексных методов терапии вульгарного псориаза. Автором показано, что включение

наружного средства - комбинации кальципотриола/ бетаметазона дипропионата в комплекс традиционной терапии распространенного вульгарного псориаза способствовало повышению клинической эффективности лечения псориаза, а именно: более быстрой и полной динамике кожного процесса, улучшению исходов лечения и избирательной коррекции нарушенных показателей локальной воспалительной реакции.

После проведенного статистического анализа методом рандомизации не было выявлено достоверных отличий индекса метки толл-подобных рецепторов 2 и 4 типов, что говорит о равноправии 2-х изучаемых групп (TLR2, $p = 0,4795$; TLR4, $p = 0,9062$). У больных 1-ой группы на момент завершения курса традиционной терапии отмечено достоверно более выраженное уменьшение числа TLR 2 и 4 позитивных кератиноцитов (TLR2, 1 группа $p=0,0010$, TLR4, 1 группа $p=0,0010$), в сравнении с данными 2-ой группы пациентов (TLR2, 2 группа $p=0,0061$; TLR4, 2 группа $p=0,0071$).

Результаты, полученные диссертантом, обладают научной новизной. Впервые выявлено снижение количества TLR-2,4 позитивных кератиноцитов в измененной коже пациентов с вульгарным псориазом, проведен комплексный клинико-морфологический анализ с оценкой состояния толл-подобных рецепторов 2, 4 типа в динамике под влиянием различных схем лечения у пациентов с вульгарным псориазом.

Диссертантом изучены гистологические и иммуноморфологические показатели биоптатов кожи псориатической бляшки и произведено сопоставление их с клинической картиной.

Установлено, что регресс воспалительного процесса вульгарного псориаза характеризуется снижением выраженности воспалительного инфильтрата, состоящего из лимфоцитов и макрофагов в псориатической папуле, а также уменьшением числа эпителиальных клеток, которые экспрессируют паттерн-распознающие рецепторы независимо от толщины эпителиального пласта.

Характер редукции морфологических изменений в псориатической папуле не зависит от выбора метода традиционной терапии. Совокупность этих результатов исследования обусловила новизну диссертационной работы.

Заключение подводит итоги проведенного исследования. Автор кратко описывает этапы проведенной работы и сравнивает полученные результаты с данными литературы. В заключение работы диссертант формулирует четкие показания и противопоказания для назначения предлагаемого комплексного метода терапии при вульгарном псориазе и определяет показания выбора метода терапии больных вульгарным псориазом на основании проведенных исследований. Достаточный клинический материал, достаточный объем иммунологических и иммуногистохимических исследований, использование сертифицированного оборудования для диагностики и лечения, а также грамотно проведенная статистическая обработка позволили автору решить поставленные задачи.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, характеризуют полученные результаты, научно обоснованы. Результаты работы внедрены в учебный процесс на кафедре дерматовенерологии и косметологии, на кафедре патологической анатомии Омского государственного медицинского университета, а также в поликлиническом и стационарном отделениях Омского областного клинического кожно-венерологического диспансера.

Разработанные практические рекомендации внедрены в практику дерматовенерологических учреждений, а также в лекционный курс последипломной подготовки по специальности «дерматовенерология», в целях повышения информированности специалистов о роли и значении Toll-подобных рецепторов в этиопатогенезе псориаза.

Автором обоснована необходимость мониторинга показателей - системы антиген - распознающих рецепторов (TLR-2, TLR-4) для прогнозирования течения псориаза. Диссертантом выполнены современные требования по апробации, публикации и внедрению в практику результатов исследований. По

материалам диссертации опубликованы 6 печатных работ, из них – 4 публикации в изданиях рекомендованных ВАК.

Значительное количество наблюдений, высокоинформативные методы исследования, уровень статистической обработки материала позволяют считать научные положения и выводы диссертации обоснованными и достоверными, с определением патогенетических механизмов развития псориаза и корректирующего действия комплексного метода с включением комбинации кальципотриола/ бетаметазона дипропионата.

По содержанию диссертация Е.А. Зыковой соответствует п.1 и п.3 паспорта научной специальности «кожные и венерические болезни».

Диссертационная работа Зыковой Е.А. представляет собой законченную научную квалификационную работу, в которой, на основании проведенного исследования, осуществлено решение важной научной проблемы, имеющей большое значение для медицинской науки и практического здравоохранения – повышение качества комплексной терапии больных вульгарным псориазом.

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет, но есть ряд вопросов:

1. Метод фотохимиотерапии:

- как проводилось обследование специалистами для назначения метода фотохимиотерапии;
- фирма и год выпуска кабины фотохимиотерапии;
- какой фотосенсибилизатор применялся;
- длительность курса лечения и периода ремиссии?

2. В какой последовательности проводилось лечение методом фотохимиотерапии и гипосульфитом натрия внутривенно?

3. Каков сравнительный аспект периодов ремиссии предложенных Вами методов лечения?

4. Почему в качестве маркеров врожденного иммунитета Вы отдали предпочтение толл - подобным рецепторам 2 и 4 типов?

По объему проведенного исследования, уровню его исполнения, актуальности, теоретическим и практическим результатам диссертационная работа Зыковой Елены Александровны «Клинико-морфологические сопоставления у пациентов с вульгарным псориазом на фоне проведения отдельных вариантов традиционной терапии» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней и званий», утвержденным Постановлением правительства РФ от 24.09.2013г. №842 и предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Официальный оппонент:

ведущий научный сотрудник
научного клинического отдела дерматологии
ГБУЗ Свердловской области
Уральского НИИ дерматовенерологии и
иммунопатологии
доктор медицинских наук, доцент



Филимонкова Н.Н.

Дата 15.04.2016г.

Подпись д.м.н. Н.Н. Филимонковой заверяю:
Начальник отдела кадров



Петрунина Л.С.

Почтовый адрес:

620076, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, 8

Телефон: 8(343)218-33-71

Адрес электронной почты: nnfil2008@mail.ru