

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, професора кафедри дерматовенерології, хірургічної дерматології та медичної косметології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету Дащук Андрія Михайловича на дисертаційну роботу Хвайлех Махмуд Халед Мустафи «Уніфікована терапія хворих на екзему з урахуванням активності ферментної ланки антиоксидантної протекції, стану імунної системи та клінічного перебігу дерматозу», що представлена до спеціалізованої вченої ради ДВНЗ «Ужгородський національний університет» для захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) в галузі знань І – охорона здоров'я та соціальне забезпечення за спеціальністю І2 «Медицина»

Актуальність теми дисертаційного дослідження

На теперішній час екзема наданий статус медико-соціальної проблеми, оскільки, їй притаманні широка поширеність з питомою вагою від 8% до 30% в структурі дерматозів, нез'ясованість багатьох етіологічних і патогенетичних чинників, торпідно-рецидивуючий перебіг та нерідка резистентність до традиційних методів і засобів терапії.

Поліморфізм механізмів розвитку та клінічних проявів створюють значні труднощі у виборі адекватних напрямків лікувальної тактики. Залишаються недостатньо вивченими домінуючі ланки – зміни стану імунної та антиоксидантної систем. Слід визнати, що терапія хворих на екзему ґрунтується на урахуванні лише окремих встановлених механізму розвитку патологічного процесу. Тому, використання традиційних гіпосенсибілізуючих, седативних, імунотропних, дезінтоксикаційних, антиоксидантних, вазоактивних препаратів, переважно, вузькоспрямованої дії, не дозволяє досягти виліковуваності чи стабільної ремісії. В той же час, намагання щодо урахування стану кількох ланок патогенетичного спектру призводить до поліпрагмазії та, відповідно, зростання ризику розвитку побічних явищ. Тому, вельми перспективною видається розробка уніфікованого підходу до терапії таких пацієнтів, здатного впливати на декілька пріоритетних механізмів розвитку екземи.

Таким чином, наведені дані свідчать про наявність цілої низки недостатньо вивчених аспектів патогенезу екземи та терапії таких хворих. Відсутня інформація про взаємозв'язок стану антиоксидантного захисту, зокрема, його ферментної ланки та імунологічними змінами. Залишаються невизначеними критерії оцінки глибини та спрямованості патогенетичних змін. Недостатньо встановлений вплив стану ферментної ланки антиоксидантної протекції та

імунної системи на клінічний перебіг дерматозу. Також нерозроблений уніфікований підхід до терапії пацієнтів.

Невирішеність зазначених аспектів свідчить про актуальність оптимізації лікувальної тактики з метою підвищення ефективності надання медичної допомоги таким хворим.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Дисертаційне дослідження виконане відповідно до плану науково-дослідних робіт ДВНЗ «Ужгородський національний університет» і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи «Новітні методи діагностики та лікування шкірних та венеричних хвороб», номер державної реєстрації 0119U101898, термін виконання: 2018 – 2023 рр. Дисертант був виконавцем окремих фрагментів НДР, які присвячені проблематиці екземи.

Мета дослідження повністю відповідає темі дисертації і полягає в підвищенні ефективності лікування хворих на екзему на підставі вивчення клінічного перебігу дерматозу, активності ферментної ланки антиоксидантної протекції, стану імунної системи, визначення характеру їх взаємозв'язку та розробці уніфікованого підходу до корекції встановлених розладів. Мета сформульована чітко, логічно і відповідає реальній науковій проблемі.

Завдання дослідження, спрямовані на досягнення поставленої мети, є комплексними і послідовно вирішуються у шести пунктах – від визначення активності низки ферментів антиоксидантного захисту у хворих на екзему до розробки, застосування та оцінки уніфікованої терапії хворих на екзему. Всі завдання вирішені в повній мірі.

Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота Хвайлех Махмуд Халед Мустафи ґрунтується на опрацюванні значної кількості вітчизняних та іноземних наукових джерел (150 наукових джерел, у тому числі 48 іноземних), а також на використанні адекватних, взаємодоповнюючих методологічних підходів. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі, оцінюється як достатньо високий.

Дослідження проводилося із використанням широкого спектру сучасних загальнонаукових та спеціальних методів: бібліосемантичного, епідеміологічного, медико-статистичного, загальноклінічного, мікробіологічного, біохімічного, імунологічного методів. Методологічний інструментарій відповідає меті та завданням дослідження.

В цілому дисертаційна робота є завершеним дослідженням, у якому з належною послідовністю та змістовністю висвітлено проблему підвищення ефективності лікування хворих на екзему на підставі вивчення клінічного перебігу дерматозу, активності ферментної ланки антиоксидантної протекції,

стану імунної системи, визначення характеру їх взаємозв'язку та розробці уніфікованого підходу до корекції встановлених розладів. Усі матеріали дослідження одержані та проаналізовані автором особисто.

Обґрунтованість основних наукових положень дисертаційної роботи підтверджується їх апробацією на трьох науково-практичних конференціях різного рівня, публікаціями у наукових фахових виданнях та практичним впровадженням результатів у діяльність закладів охорони здоров'я та навчальний процес.

Достовірність основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, проведених наукових досліджень та одержаних результатів. Сформульовані Хвайлех Махмуд Халед Мустафою наукові положення, висновки і практичні рекомендації ґрунтуються на використанні адекватних до поставлених завдань методів, репрезентативній доказовій базі та коректному статистичному аналізу.

Дослідження виконано на достатньому за обсягом первинному матеріалі. Під спостереження знаходилося 127 хворих на екзему (69 чоловіків і 58 жінок) у віці від 18 до 74 років. Імунологічне обстеження проведено 95 хворим. Мікологічне обстеження проведено 29 хворим. Біохімічне обстеження проведено 95 хворих на екзему.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою загальноприйнятих в медико-біологічних дослідженнях параметричних і непараметричних методів статистичного аналізу на персональному комп'ютері з використанням програм Statistica 6.0 («StatSoft», USA) та Microsoft Excel. Дисертантом визначалися значення середньої арифметичної величини (M), середнього квадратичного відхилення (σ), помилки визначення середньої арифметичної (m). Рівень вірогідності розбіжностей (P) розраховувався за допомогою критерію Ст'юдента (t). У випадку нерівномірного розподілу ознак вірогідність дисертант визначав з використанням не параметричного тесту Манна-Уїтні.

Наукові положення ілюстровані 44 таблицями, 2 рисунками та 2 додатками.

Наукова новизна основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, а також проведених наукових досліджень та одержаних результатів полягає в тому, що автором вперше в Україні проведений аналіз стану системного імунітету та ферментної ланки антиоксидантної протекції в залежності від клінічного перебігу екземи. Також вперше визначено, що лабільність змін вмісту CD8⁺ клітин і сталість пригнічення концентрації інтерлейкіну-2 дозволяє ідентифікувати ці параметри у якості «умовних маркерів» перебігу дерматозу. Доведений варіабельний та, частково, вибіркоковий характер пригнічення активності каталази глутатіонпероксидази і супероксиддисмутази, що залежить від клінічної форми екземи, виразності

запальних явищ і тривалості останньої клінічної ремісії. Вперше визначений широкий діапазон взаємозв'язку стану окремих складових системного імунітету та ферментної ланки антиоксидантного захисту з коливаннями r від -0.27 до $+0.86$.

Обґрунтовано доцільність розробки та впровадження в терапевтичну практику уніфікованого лікувального підходу з розгалуженим модулюючим впливом на стан системного імунітету, ферментної ланки антиоксидантного захисту і клінічний перебіг екземи.

Від відомих раніше наукових результатів отримані дані більш аргументовано та ґрунтовно висвітлюють стан системного імунітету та ферментної ланки антиоксидантного захисту у хворих на екзему.

Теоретичне значення отриманих результатів полягає в доповненні даних наукових знань в області підвищення ефективності лікування, попередження розвитку резистентних форм і рецидивів дерматозу, встановлення взаємозв'язку між клінічним перебігом екземи, активністю ферментної ланки антиоксидантного захисту, станом імунної системи та коригуючим впливом терапії.

Практичне значення отриманих результатів полягає в розробці високоінформативної методики біохімічного, імунологічного та мікробіологічного обстеження хворих на екзему та ефективного методу уніфікованої терапії, спрямованого на покращення безпосередніх і віддалених результатів лікування таких пацієнтів.

Повнота викладу основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій в опублікованих працях. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації висвітлені у 7 наукових працях, в тому числі 3 статтях у наукових виданнях, затверджених МОН України (за кордоном - 1, яка індексується в Scopus), 4 в матеріалах наукових конференцій. Перелік і зміст публікацій достатньо відображають основні результати дисертаційного дослідження.

Оцінка змісту та оформлення дисертації. Дисертація Хвайлех Махмуд Халед Мустафи є закінченою науковою роботою, написана за класичним принципом, викладена на 138 сторінках комп'ютерного тексту; містить 44 таблиці, 2 рисунки, складається із анотацій українською та англійською мовами, списку особистих наукових робіт за темою дисертації, вступу, аналітичного огляду наукових інформаційних джерел, розділу «Матеріали і методи дослідження», чотирьох розділів власних досліджень з аналізом та

узагальненням отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (150 наукових джерел, у тому числі 48 іноземних).

У **вступі** чітко та аргументовано розкрито актуальність проблеми, обґрунтовано необхідність дослідження, сформульовано мету і завдання, розкрито наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів, їх впровадження, особистий внесок автора та дані щодо апробації.

Перший розділ присвячено аналізу наукових інформаційних джерел, проблемі патогенетичних та терапевтичних аспектів екземи. В розділі детально розкриті питання механізмів розвитку екземи та сучасних підходів до лікування хворих на екзему. Аналіз наукових інформаційних джерел представлено структуризовано та логічно. Розглядається світовий та вітчизняний досвід вирішення проблеми, розкриті невирішені питання. Проведений аналіз визначив актуальність дисертаційного дослідження та його мету і завдання. Всього автором проаналізовано 150 наукових джерел, у тому числі 48 іноземних.

У **другому розділі** представлено матеріали методи дослідження детально представлено використані методи, обсяги та матеріали дослідження. За результатами аналізу даного розділу можна зробити висновок, що використання сучасних методів наукового дослідження як самостійно, так і в комплексі в розрахованих обсягах з використанням сучасних методів статистичної обробки отриманих результатів дозволило отримати репрезентативні результати, що дозволило досягти мети дослідження.

У **третьому розділі «Клінічна характеристика хворих на екзему»** дисертант детально представляє клінічну характеристику хворих, які знаходилися у нього під наглядом. При цьому істинна екзема діагностована у 38 (29,9 %) хворих, інфекційна (мікробна) – у 62 (48,8 %), інфекційна (мікотична) – у 27 (21,3 %). Гострий перебіг дерматозу констатований у 58 (45,7 %) пацієнтів, підгострий – у 44 (34,7 %) і хронічний – у 25 (19,6 %).

За результатами комплексного клінічного обстеження хворих дисертант відмічає, що у хворих, які знаходяться під наглядом представлені різні клінічні форми та перебіг екземи. Вибрана для дослідження група пацієнтів відповідає загальноприйнятим вимогам, поставлені меті та задачам. Розподіл хворих за статтю, віком, клінічним перебігом дерматозу відповідає популяційним особливостям екземи.

Наведений аналіз варіабельності проявів патологічного процесу вказує на доцільність подальшого його вивчення та розробки уніфікованого підходу до терапії таких пацієнтів.

Четвертий розділ «Стан системного імунітету хворих на екзему». В розділі детально представлено результати дослідження щодо особливостей стану

клітинної ланки системного імунітету у хворих на екзему; цитокінової активності у хворих на екзему; імуноглобулінового та імунокомплексного потенціалу у хворих на екзему та аутоімунної ланки розвитку екземи.

За результатами проведеного комплексного дослідження дисертант констатує, що у хворих на екзему спостерігаються уніфіковані, але, певним чином, лабільні зміни стану імунної системи. Зокрема, розлади целюлярної ланки, за винятком вмісту CD8+ елементів, які вірогідно не залежать від клінічної форми дерматозу, виразності запальних явищ і тривалості захворювання. В той же час, зменшення кількості CD 8+ клітин при інфекційній (мікотичній) формі при гострому і підгострому перебігу при інтактності значень показника при істинному та інфекційному (мікробному) генезі та хронічних проявах екземи відображають деяку варіабельність змін стану клітинного імунітету. Дисертант вказує на те, що вказані результати дослідження дозволяють розглядати рівні цих елементів у якості «умовного маркера» перебігу патологічного процесу.

Враховуючі такий характер змін функціонування імунної системи у хворих на екзему дисертанту видалось доцільним визначення активності ферментної ланки антиоксидантного захисту та дослідження взаємозв'язку цих невід'ємних складових природньої резистентності. Результати такого дослідження представлені в наступному розділі.

У п'ятому розділі «Особливості стану ферментної складової антиоксидантного захисту у хворих на екзему» представлено результати комплексного обстеження хворих щодо стану ферментної ланки антиоксидантного захисту у хворих на екзему в залежності від клінічної форми дерматозу, від виразності запальних явищ, від тривалості захворювання, від тривалості останньої клінічної ремісії.

Також детально представлено взаємозв'язок станів клітинної ланки системного імунітету та ферментної складової антиоксидантного захисту у хворих на екзему в залежності від клінічної форми дерматозу та взаємозв'язок рівнів IL-2 та стану ферментної ланки антиоскидантного захисту в залежності від виразних запальних явищ.

Базуючись на результатах комплексного обстеження дисертантом у хворих на екзему встановлена варіабельність пригнічення активності ферментного спектру антиоксидантного захисту, яка має частково вибірковий характер і залежить від клінічної форми дерматозу, виразності запальних явищ і тривалості останньої клінічної ремісії. Взаємозв'язку станів системного імунітету та ферментного потенціалу антиоксидантної протекції у таких пацієнтів притаманна досить широка лабільність із значними коливаннями.

У шостому розділі «Лікування хворих на екзему» показано, що варіабельність патогенетичних змін стала підґрунтям до розробки уніфікованої терапії, яка володіє широким спектром модулюючої дії.

У якості засобів, коригуючих стан імунної системи, ферментної ланки та антиоксидантного захисту і усуваючих клінічні прояви екземи дисертантом було застосовано PRP-терапію та такролімус. З метою встановлення їх впливу на перебіг дерматозу був проведений аналіз доцільності їх призначення у порівнянні з ефективністю призначення стандартизованого лікування. Тому, усі хворі були розподілені на 2 групи (порівняльну та основну). Першу утворили 53 пацієнта (16 – з істинною, 25 – інфекційною (мікробною) та 12 – інфекційною (мікотичною) формами дерматозу). Вони отримували стандартизовану терапію. Тривалість лікування складала 4 - 5 тижнів.

Встановлено, що стандартизована терапія володіє модулюючим, але обмеженим впливом на стан клітинної ланки системного імунітету, не призводить до цілеспрямованої повноцінної корекції цитокінової активності та стану ферментної ланки антиоксидантного захисту. Недостатньою виявилась і її клінічна ефективність. Зокрема, “клінічна ремісія” була досягнута лише у 3 (18,8 %) пацієнтів з істинною екземою, у 2 (8,0 %) – з інфекційною (мікробною) та у 3 (25,0 %) – з інфекційною (мікотичною) формами дерматозу.

Рецидиви патологічного процесу відмічались, відповідно, у 14 (87,5 %), 21 (84,0 %) і 10 (83,3 %) осіб.

Такі незадовільні результати й стали підґрунтям для ад’ювантного уніфікованого призначення PRP-терапії та місцево-топічного інгібітора кальциневрину такролімуса. В дисертації детально представлена методологія застосування вказаних лікарських засобів.

В результаті застосування визначеної дисертантом лікувальної тактики було встановлено, що у хворих основної групи відбувався суттєвий модулюючий вплив на стан клітинної ланки системного імунітету та досягнутий певний баланс клітинного спектру та цитокінового профілю системного імунітету.

На основі проведеного обстеження хворих дисертант доводить, що ад’ювантне призначення PRP-терапії призводить до істотної цілеспрямованої корекції стану системного імунітету, ферментної ланки антиоксидантного захисту незалежно від клінічної форми екземи.

Позитивними у хворих основної групи виявились також як найближчі, так і віддалені клінічні результати лікування. Зокрема, “клінічна ремісія” досягнута у 15 (68,2 %) пацієнтів з істинною формою дерматозу, у 23 (62,2 %) – з інфекційною (мікробною) та у 9 (60,0 %) – з інфекційною (мікотичною). Рецидиви патологічного процесу фіксувались, відповідно у 7 (31,8 %), 8 (21,6 %)

та 5 (33,3 %) хворих, але їх виразність була значно меншою, ніж у осіб контингенту порівняння.

На основі отриманих результатів дисертант робить висновок, що уніфікована терапія хворих на екзему істотно поліпшує ефективність стандартизованого лікування шляхом цілеспрямованого коригуючого впливу на стан системного імунітету, ферментної ланки антиоксидантного захисту та клінічний перебіг дерматозу.

Висновки та практичні рекомендації достатньо обґрунтовані, відповідають завданням дослідження і в повній мірі відображають одержані результати.

Відповідність паспорту спеціальності. Дисертаційна робота відповідає паспорту спеціальності «Медицина» в галузі знань охорона здоров'я та соціальне забезпечення.

Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням аспіранта, текст дисертації є оригінальним. Виявлені за допомогою програми Unichesk текстові цитування мають відповідні посилання на першоджерела, внесені у список літературних джерел. Співпадіння в тексті не мають ознак плагіату. Таким чином, дисертаційна робота Хвайлех Махмуд Халед Мустафи визначається самостійною оригінальною працею та не містить порушень академічної доброчесності

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення. Принципових недоліків у дисертації не виявлено, проте є певні зауваження:

1. У тексті дисертації зустрічаються поодинокі стилістичні помилки.
2. У дисертаційній роботі зустрічаються посилання на літературні джерела давністю більше 10 років (14, 35, 55, 61, 62, 70, 73, 76, 78, 88, 97, 123, 125, 127, 130, 132, 144, 147, 149).

При загальній позитивній оцінці дисертації виникли наступні дискусійні запитання:

1. Які саме показники імунної системи та антиоксидантного захисту, на Вашу думку, є найбільш інформативними прогностичними маркерами перебігу екземи та ефективності проведеної терапії, і чи можуть вони бути рекомендовані для рутинної клінічної практики?
2. Чим, на Вашу думку, пояснюється вища ефективність поєднання PRP-терапії з такролімусом порівняно зі стандартним лікуванням, і який із цих компонентів відіграє провідну роль у досягненні клінічної ремісії?

3. Чи можуть виявлені Вами зміни імунологічних показників та ферментної ланки антиоксидантного захисту бути використані для персоналізації лікування хворих залежно від клінічної форми та тяжкості екземи?

Висновок

Дисертаційна робота Хвайлех Махмуд Халед Мустафи «Уніфікована терапія хворих на екзему з урахуванням активності ферментної ланки антиоксидантної протекції, стану імунної системи та клінічного перебігу дерматозу» є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, яка містить нові, науково обґрунтовані результати, що у сукупності вирішують конкретне наукове завдання – підвищенні ефективності лікування хворих на екзему на підставі вивчення клінічного перебігу дерматозу, активності ферментної ланки антиоксидантної протекції, стану імунної системи, визначення характеру їх взаємозв'язку та розробці уніфікованого підходу до корекції встановлених розладів.

Представлена дисертаційна робота за актуальністю теми дослідження, науково-методичним та науково-практичним значенням відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою КМУ від 06.03.2019 № 167, та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, що пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії (PhD) в галузі знань І – охорона здоров'я та соціальне забезпечення за спеціальністю І2 «Медицина».

Офіційний опонент:

Професор кафедри дерматовенерології,
хірургічної дерматології та медичної
косметології Навчально-наукового інституту
післядипломної освіти Харківського
національного медичного університету,
доктор медичних наук, професор



Андрій ДАЩУК