

ВІДГУК

офіційного опонента, кандидата медичних наук, доцента, завідувача кафедри дерматології та венерології Івано-Франківського національного медичного університету Олександр Олександр Дмитрович на дисертаційну роботу Хвайлеха Махмуда Халеда Мустафи на тему: «Уніфікована терапія хворих на екзему з урахуванням активності ферментної ланки, антиоксидантної протекції стану імунної системи та клінічного перебігу дерматозу», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ61.051.290, створену згідно до наказу ректора ДВНЗ «Ужгородський національний університет МОН України» від 24.06.2026 №370/01-04 з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Ступінь актуальності обраної теми.

Загальновідомо, що екзема залишається важливою медико-соціальною проблемою, із значною розповсюдженістю із питомою вагою від 8% до 30% в структурі дерматозів, нез'ясованістю багатьох етіологічних та патогенетичних ланок, торпідно-рецидивуючим перебігом та частою резистентністю до традиційних методів лікування.

Багаточисельність механізмів розвитку дерматозу, відсутність єдиної загально визнаної класифікації, поліморфізм клінічних проявів захворювання створюють певні труднощі у виборі доцільних напрямків терапевтичного втручання. Залишаються недостатньо з'ясованими основні патогенетичні чинники імунних механізмів хвороби та ферментної ланки антиоксидантного захисту. Слід також врахувати, що лікування хворих на екзему базується, як правило, на урахуванні тільки окремих встановлених чинників розвитку дерматозу. Тому використання лише окремих стандартизованих антиалергічних, дезінтоксикаційних, імунотропних, антиоксидантних засобів переважно вузьконаправленої дії далеко не завжди дозволяє досягти стабільної довготривалої ремісії чи одужання. В той же час, спроби, спрямовані на рахування кількох патогенетичних ланок, призводять до поліпрагмазії та збільшення питомої ваги побічних явищ.

Відповідно до вищезазначеного, залишається актуальним долідження цілої низки недостатньо з'ясованих проблем патогенезу екземи та лікування таких пацієнтів. Відсутні сучасні дані щодо взаємозв'язку ферментної ланки антиоксидантного захисту, станом імунної системи та клінічним перебігом дерматозу. Це створює труднощі в розробці уніфікованого підходу до терапії хворих на екзему, що обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, мети та поставлених завдань.

2. Оцінка наукового рівня дисертацій і наукових публікацій здобувача.

Відповідно до мети та поставлених завдань, здобувач провів клініко-лабораторне обґрунтування уніфікованого підходу до лікування хворих на екзему шляхом використання загальноклінічних, імунологічних, біохімічних і статистичних методів дослідження, що відповідають поставленій меті та завданням.

Основні результати і наукові положення повністю відображені у статтях наукових журналів, а також на виступах та тезах науково-практичних конференцій.

3. Новизна представлених теоретичних і практичних результатів, проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

В дисертаційній роботі вперше встановлено, що у хворих на екзему відбувається пригнічення активності каталази глутатіонпероксидази та супероксиддисмутази, що залежить від клінічної форми дерматозу, тяжкості запальних проявів і тривалості останньої клінічної ремісії.

Автором доведено, що поліморфізм клінічних проявів екземи у поєднанні з різноспрямованістю ланок розвитку потребує розробки уніфікованого лікувального підходу, який має широкий спектр моделюючої активності.

Автором вперше доведено, що застосовувана уніфікована терапія хворих на екзему з ад'ювантним використанням PRP-терапії та такролімусу на фоні стандартизованого лікування дозволяє суттєво покращити результати лікувального втручання за рахунок коригуючого впливу на стан імунної системи та активність ферментної ланки антиоксидантного захисту.

Зміст наукових робіт в повному обсязі висвітлює наведені положення кожного розділу дисертації та практичних рекомендацій.

За матеріалами дисертації опубліковано 3 друкованих праці, з них 2 статті у фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 1 стаття кваліфікаційної праці опублікована в науковому журналі іноземної держави (Польща), проіндексованому у базі даних Scopus.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформованих у дисертації.

Автором проведено глибокий патентно-інформаційний та науковий пошук і детально проаналізована література за останнє десятиліття. Наукові положення, що сформульовані в дисертаційній роботі, є науково обґрунтованими та ґрунтовані на поглибленому аналізі даних сучасної літератури, отриманих результатах власних досліджень та їх обговоренні.

Достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів, оскільки підтверджується суттєвим обсягом проведених досліджень.

Під спостереженням автора знаходилось 127 хворих на екзему. Підтверджено, що зміни вмісту CD8+клітин та концентрації IL-2 слід розглядати у якості "умовних маркерів" екземи. Автором визначено, що зміни стану клітинної ланки імунітету залежать від генезу екзематозного процесу, тяжкості запальних явищ, тривалості останньої клінічної ремісії. Встановлено, що концентрація прозапальних цитокінів, дисімуноглобулінемія та алергізація не асоційовані з цими параметрами.

Автором доведено, що взаємозв'язку станів системного імунітету та ферментного механізму антиоксидантного захисту у хворих на екзему притаманна широка лабільність з коливанням від 2,2 (коефіцієнт кореляції змін рівнів IL-2 і активності супероксиддисмутази у пацієнтів з гострим перебігом дерматозу) = -0,27 до 2,0 (коефіцієнт кореляції змін рівнів IL-2 і активності каталази у пацієнтів з хронічним перебігом дерматозу) = +0,86.

На завершальному етапі кваліфікаційної праці здобувачем було проведено статистичне опрацювання всіх даних, перевірку рівнів їх значущості з метою коректної інтерпретації, а також відповідного підтвердження.

Автор сформулював аргументовані висновки, які відповідають меті та поставленим завданням дослідження.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методології наукової діяльності.

Робота зареєстрована фрагментом наукової тематики науково-дослідної роботи кафедри ДВНЗ «Ужгородський національний університет МОН України» «Новітні методи діагностики та лікування шкірних та венеричних хвороб», номер державної реєстрації 0119U101898, а автор даної роботи зазначений як співвиконавець НДР.

Здобувачем проведено глибокий патентно-інформаційний та науковий пошук і детально проаналізована література за останнє десятиліття, яка присвячена аспектам розробки уніфікованої терапії хворих на екзему з урахуванням активності ферментної ланки, антиоксидантної протекції стану імунної системи та клінічного перебігу дерматозу.

Дисертація Хвайлех Махмуда Халеда Мустафи є закінченою науково-дослідною роботою, виконаною на сучасному методичному рівні та достатньому клінічному матеріалі.

Автором виконано поставлене наукове завдання у вигляді написання кваліфікаційної праці на здобуття наукового ступеня доктора філософії з урахуванням цільових вимог наказу МОН № 40 від 12.01.2017 року, та враховуючи зміни внесені у наказі № 759 від 31.05.2019 року, керуючись при цьому вимогами до рівня наукової кваліфікації здобувача, передбачені

“Порядком присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи по присудження ступеня доктора філософії”, затвердженого постановою Кабінету міністрів України від 12 січня 2022 року № 44

Здобувач виконав велике за обсягом і аналізом дослідження, його кваліфікаційна праця є актуальною.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Здобувачем проведений аналіз стану системного імунітету та ферментної ланки антиоксидантного захисту в залежності від клінічного перебігу екземи. Визначено, що зміни вмісту CD8+клітин і пригнічення концентрації IL-2 дозволяє розглядати ці параметри у якості "умовних маркерів" дерматозу. Доведений широкий діапазон взаємозв'язку стану окремих компонентів системного імунітету та ферментної ланки антиоксидантного захисту з коливаннями від -0,27 до +0,86.

Автором вперше розроблений та впроваджений у клінічну практику уніфікований метод лікування хворих на екзему з використанням автоплазми, збагаченої тромбоцитами, та такролімусу. Доведена доцільність синергічного застосування стандартизованої терапії та запропонованого методу, що володіє цілеспрямованим моделюючим впливом на різноманітні механізми розвитку дерматозу.

Саме, тому, результати дисертаційного дослідження мають теоретичне та практичне значення, а загальні, можуть бути використані як в навчальному процесі, так і в практичній діяльності лікаря-дерматовенеролога.

Результати кваліфікаційної наукової праці впроваджені у навчально-педагогічний процес низки фахових кафедр ДВНЗ “Ужгородський національний університет МОН України”, а також впроваджені в лікувально-діагностичну роботу комунального некомерційного підприємства «Обласний медичний клінічний шкірно-венерологічний центр» Закарпатської обласної ради”

7. Оцінка вмісту, дисертації, її завершеності в цілому.

Проаналізована дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії Хвайлеха Махмуда Халеда Мустафи “Уніфікована терапія хворих на екзему з урахуванням активності ферментної ланки антиоксидантної протекції, стану імунної системи та клінічного перебігу дерматозу” виконана згідно з наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року “ Про затвердження вимог до оформлення дисертацій”, її викладено на 114 сторінках комп'ютерного тексту українською мовою, 105 сторінок з яких – основного тексту.

Робота складається з анотацій, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, аналітичного огляду наукових інформаційних джерел, матеріалів та методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота містить 2 рисунки та 44 таблиці, має 2 додатки.

В анотаціях українського та англійського мовами репрезентовані найбільш вагомі результати дослідження з акцентом на багатоетапність його виконання та з увагою на наукову новизну та практичну значимість, а також на введений список опублікованих праць за темою дисертації.

У вступі визначені актуальність дослідження, мета та основні завдання, предмет та об'єкт дослідження, використані методи та наукова новизна, практичне значення отриманих результатів, їх провадження, приведення особистий внесок здобувача, зазначена апробація результатів дисертації і відповідної їх відображення у наукових публікаціях, описана структура та обсяг кваліфікаційної праці.

В огляді літератури здобувачем проаналізовано як вітчизняні, так і іноземні джерела літератури, що містять як фундаментальні роботи, так і сучасні літературні джерела, де представлені наукові напрямки успішності та ефективності використання наявних досліджень в дерматологічній практиці. Дана оцінка використання наукових праць у розробці методів лікування.

Автор чітко підкреслює, що цей динамічний процес спостерігається дотепер і доказом цього є новітні публікації за останні кілька років, зокрема щодо дослідження подальших взаємозв'язків між клініко-лабораторними експертними критеріями функціонування окремих механізмів розвитку екземи та ефективним впливом лікування.

В цьому ж розділі дисертант проводить огляд систематизації класифікаційних критеріїв екземи, наводить стан окремих патогенетичних чинників та їх вплив на вибір існуючих методів лікування.

У другому розділі описані матеріали і методи дослідження. Він включає 5 підрозділів.

В 1-му підрозділі описані методи загального обстеження 127 хворих на екзему. Надані критерії верифікації діагностики.

В 2-му підрозділі визначений об'єм імунологічного обстеження 95 пацієнтів. Визначався вміст у периферичній крові CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, CD95.+клітин, рівнів IgG, IgA, IgM, IgE, аутоантитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну.

3-й підрозділ присвячений мікологічному обстеженню хворих на екзему. Проведено мікологічне обстеження 29 пацієнтів шляхом мікроскопії та засіву патологічного матеріалу на споживне середовище.

4-й підрозділ присвячений біохімічному обстеженню 95 хворих на екзему. Визначалась активність каталази, глутатионпероксидази та сукцинатдегідрогенази.

У 5-му підрозділі цього розділу наводяться методи статистичної обробки отриманих результатів.

Наступні 4 розділи присвячені результатам власних досліджень.

В 3-му розділі наведена клінічна характеристика обстежених хворих на екзему. Проведений аналіз пацієнтів за статтю, віком, тривалістю захворювання, вказані ймовірні причини виникнення екземи. Також вказано тривалість останньої клінічної ремісії у обстежених хворих. Наведені клінічні прояви істинної інфекційної (мікробної) та інфекційної (мікотичної) форм дерматозу.

Мотивуючись даними цього розділу дисертант акцентує увагу на те, що у пацієнтів групи спостереження представлені різні клінічні форми та перебіг екземи. Підкреслюється, що вибрана для дослідження група пацієнтів відповідає загальноприйнятим вимогам, меті та завданням, поставленим у дисертації.

Доведено, що розподіл хворих за статтю, віком, клінічним перебігом дерматозу відповідає популяційним особливостям екземи. Наведений аналіз варіабельності проявів патологічного процесу вказує на доцільність подальшого його вивчення.

Розділ, як і належить, закінчується коротким резюме, де здобувач наголошує на доцільності розробки такого покращеного підходу оцінки, який би базувався більше на використанні уже відомих клінічних і лабораторних алгоритмів, але передбачав розробку та залучення спеціально запропонованого уніфікованого методу терапії, а також адаптованої статистичної моделі.

Розділ 4 дисертаційного дослідження присвячений розгляду результатів імунологічного обстеження хворих на екзему. Встановлено, що у 29 з них діагностовано істинну форму дерматозу, у 39 – інфекційну (мікробну), та 27 – інфекційну (мікробну). 42 пацієнти мали гострий перебіг екземи, 28 – підгострий, і 25 – хронічний.

Ілюстративний матеріал даного розділу власних досліджень подано у двадцяти двох таблицях та двох рисунках.

Підкреслюється, що у обстежених хворих незалежно від тривалості перебігу дерматозу ідентифікується пригнічення рівнів CD3+, CD4+ і CD22+, яке асоціюється зі зростанням вмісту CD16+ і CD95+клітин. Звертає на себе увагу збереження кількості CD8+клітин у діапазоні коливань контрольних значень. Автор підкреслює, що хворим на екзему притаманний дисбаланс прозапальних цитокінів, якмй відображає зростання рівнів IL-1 β , IL-6, IL-8 і TNF та зменшення вмісту IL-2. Збільшення концентрації

протизапальних цитокінів (IL-4 і IL-10) дисертантом розглядається як прояв компенсаторної реакції організму. Автор зазначає, що ці процеси залишаються вірогідними, незалежно від клінічної форми дерматозу, тяжкості запальних явищ, тривалості захворювання та останньої клінічної ремісії. Крім того, дисертантом встановлено, що у хворих на екзему спостерігається вірогідне зростання рівнів IgG, IgM та IgE при збереженні контрольного місту IgA. Ці процеси, як підкреслює автор, не залежать від клінічної форми дерматозу та є свідченням розвитку дисімуноглобулінемії та алергізації.

В п'ятому розділі, як випливає з назви, висвітлено стан ферментної складової антиоксидантного захисту у хворих на екзему. Встановлено, що тотальне пригнічення активності ферментного спектру антиоксидантного захисту констатується лише при наявності мікогенної сенсibiliзації. Автором вперше показано, що у обстежених пацієнтів активність ферментної ланки антиоксидантної протекції характеризується певною лабільністю опосередкованого клінічним перебігом дерматозу. Так, тотальному зменшення, тобто незалежному від вірогідності запальних явищ піддавалося лише активність глутатіонпероксидази. Рівні каталази залишалися у межах контрольних відхилень при хронічному перебізі дерматозу, а супероксиддисмутази не лише при ньому, а й підгострих проявах.

Дисертант вдало підсумовує даний розділ, констатуючи, що у хворих на екзему виявлена деяка мінливість пригнічення активності ферментного спектру антиоксидантного захисту, який має частково вибіркового характер, який залежить від клінічної форми дерматозу, тяжкості запальних явищ і тривалості останньої клінічної ремісії. Взаємозв'язку станів системного імунітету та ферментної активності антиоксидантного захисту у обстежених хворих притаманна досить широка лабільність з коливаннями від 2,2 (коефіцієнт кореляції змін рівнів IL-2 і активності супероксиддисмутази) = -0,27 до 2,0 (коефіцієнт кореляції змін рівнів IL-2 і активності каталази) = +0,86.

6-й розділ дисертаційної роботи присвячений лікуванню хворих на екзему. Дисертантом доведено, що стандартизована терапія не володіє цілеспрямованим, виразним моделюючим впливом на стан системного імунітету та ферментної ланки антиоксидантного захисту (контроль групи хворих). Тому, з метою підвищення ефективності терапії автор застосував стандартизований підхід, доповнений призначенням автоплазми, збагаченої тромбоцитами та місцевого (топічного) інгібітору кальциневрину такролімуса ("Протопік") у вигляді 0,1% мазі (основна група хворих). Дисертантом доведено, що уніфікована, (запропонована автором) терапія хворих на екзему, значно покращує ефективність стандартизованого лікування за рахунок цілеспрямованого коригуючого впливу на стан системного імунітету ферментної ланки та антиоксидантного захисту.

В цілому розділ викладений послідовно із логічним заключенням. Автором дисертації переконливо доведено ефективність використання уніфікованої терапії у хворих на екзему, дизайн якої може бути в повній мірі адаптований до індивідуальних умов клінічної ситуації.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» здобувач ретельно та послідовно аналізує отримані результати власних досліджень, порівнює їх з даними авторів-попередників, вдало використовуючи достатню кількість як вітчизняних, так і зарубіжних наукових джерел. Розділ повністю відображає та підтверджує наукові положення, які сформульовані автором.

Підкреслені підсумки дисертаційного дослідження свідчать про доцільність та клінічну ефективність уніфікованого підходу до терапії хворих на екзему, який, на думку дисертанта, здійснюється саме за рахунок позитивного впливу на стан системного імунітету, активності ферментної ланки, антиоксидантного захисту та клінічний перебіг захворювання. Даний розділ підтверджує глибокий аналіз проблеми та наукову зрілість автора.

Висновки дисертації логічні, обґрунтовані і достовірні, відповідають поставленим меті та завданням дослідження. Практичні рекомендації мають практичну спрямованість.

Список використаних джерел містить 150 найменувань, з них 40 - латиницею та 110 кирилицею. Переважна більшість літературних джерел опублікована за останніх десять років.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Автором вперше запропонований уніфікована терапія хворих на екзему з урахуванням активності ферментної ланки, антиоксидантної протекції, стану імунної системи та клінічного перебігу дерматозу.

У дисертаційній роботі встановлено, що у хворих на екзему спостерігається варіабельність пригнічення активності каталази глутатіонпероксидази та супероксиддисмутази, яка має вибіркового характеру, залежний від клінічної форми дерматозу, тяжкості запальних явищ і тривалості останньої клінічної ремісії.

Автором доведено, що зміни в місті CD8+клітин, та концентрації IL-2 можуть служити “умовними маркерами” екземи.

Дисертантом вперше розроблений і застосований уніфікований метод лікування хворих на екзему з ад'ювантним використанням PRP-терапії та такролімусу, який дозволяє істотно поліпшити клінічну ефективність терапії.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації. Запитання до здобувача.

Зміст дисертації відповідає темі дослідження і розкриває її суть. Суттєвих зауважень щодо оформлення та змісту дисертації немає.

Дисертаційна робота написана грамотною літературною мовою, достатньо повно ілюстрована. Текст роботи послідовний та логічний.

Принципових недоліків у дисертації не виявлено, проте є певні зауваження:

1. У тексті дисертації зустрічаються поодинокі стилістичні помилки та некоректні вирази.

2. У дисертаційній роботі зустрічаються посилання на літературні джерела початку століття (55, 60, 64, 65, 66, 68, 88, 90, 91, 96, 126, 129, 130, 139, 145, 146, 147, 148, 149).

3. В розділі 2 занадто детально описані методики визначення показників стану імунної системи до ферментної ланки антиоксидантного статусу.

В цілому враження від дисертації позитивне, а вказані недоліки не зменшують наукового значення даної дисертаційної роботи та цінності отриманих результатів.

Разом з тим, при ознайомленні з кваліфікаційною працею, виникли наступні запитання до здобувача:

1. Чи були серед обстежених Вами хворих пацієнти після оперативного втручання з приводу судинної патології, зокрема, варикозної хвороби вен гомілок?
2. Чи використовували в комплексній терапії обстежених хворих топічні засоби - антисептики?
3. Які екзогенні чинники найчастіше ініціювали розвиток дебюту чи загострення екземи у обстежених Вами хворих?

10. Відсутність, наявність порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації Хвайлеха Махмуда Халеда Мустафи, не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації та фальсифікації. У роботі не було ідентифіковано ознак чи наслідків цілеспрямованих маніпуляцій з алфавітом, зміни чи заміни літер, прихованого тексту тощо.

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 до списку літературних джерел. Співпадіння в тексті не мають ознак плагіату. Таким чином, дисертаційна робота Хвайлеха Махмуда Халеда Мустафи визначається самостійною оригінальною працею та не містить порушень академічної доброчесності.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Хвайлеха Махмуда Халеда Мустафи “Уніфікована терапія хворих на екзему з урахуванням активності ферментної ланки

антиоксидантної протекції, стану імунної системи та клінічного перебігу дерматозу”, є самостійною, завершеною науковою працею, в якій представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної науково-практичної задачі сучасної дерматовенерології, що полягає в розробці та впровадженні у клінічну практику методу уніфікованої терапії хворих на екзему.

За своєю актуальністю, метою і завданням дослідження достовірністю та обґрунтованістю отриманих результатів, висновків і практичному значення дисертація Хвайлеха Махмуда Халеда Мустафи “Уніфікована терапія хворих на екзему з урахуванням активності ферментної ланки антиоксидантної протекції, стану імунної системи та клінічного перебігу дерматозу”, відповідає Порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 за №44, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань “Охорони здоров'я” за спеціальністю “Медицина”.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри дерматології та венерології
Івано-Франківського національного
медичного університету
кандидат медичних наук, доцент

Олександр АЛЕКСАНДРУК

