

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктора медичних наук,  
професора Болотної Людмили Анатоліївни**

**на дисертаційну роботу Бойко Вікторії Вікторівни “Удосконалення лікування хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов з урахуванням їх індивідуальної чутливості до терапії”, подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю  
14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби**

**Актуальність теми та її зв'язок з науковими галузевими та державними програмами, планами, темами.**

Екзематозні захворювання долонь і підшов представляють собою велику гетерогенну групу шкірних уражень, що розрізняються за етіологічними чинниками, клініко-морфологічними формами та перебігом. Серед алергодерматозів значне місце посідає екзема, що формується в результаті впливу складного комплексу етіологічних і патогенетичних факторів, характеризується полівалентною сенсibiliзацією, в розвитку якої відіграють роль екзогенні й ендогенні фактори (генетична схильність, хімічні та біологічні агенти, фізичні фактори, медикаменти, косметичні засоби, захворювання внутрішніх органів тощо). Сучасною особливістю екземи є збільшення захворюваності, “омолодження” дебюту хвороби, своєрідний непостійний і непередбачуваний перебіг, значний негативний вплив на якість життя пацієнтів.

Більшість вітчизняних дерматологів вважають екзему самостійним дерматозом, обумовленим серозним запаленням переважно сосочкового відділу дерми й осередковим спонгіозом шипуватого шару епідермісу, що проявляється поліморфним сверблячим висипом, схильністю до тривалого хронічного перебігу. У сучасній західній дерматології термін “екзема” використовується для позначення неспецифічної запальної реакції, що не має нозологічної самостійності, патоморфологічно характеризується спонгіотичною моделлю запалення. Проте спонгіоз є відносно неспецифічним морфологічним станом і спостерігається при безлічі дерматозів: екзема, atopічний дерматит, контактний

простий і алергічний дерматити тощо. Багато європейських дерматологів використовують терміни “дерматит” і “екзема” як синоніми, тому відсутність єдиного підходу в термінології й універсальної класифікації екземи впливає на ефективність аналізу даних світової фахової літератури, стає певною перешкодою для молодих спеціалістів, які отримують неоднозначну інформацію з різних фахових джерел як у період додипломного навчання, так і під час подальшого удосконалення своєї професійної підготовки. Патогенез дисгідротичної екземи (ДЕ) як різновиду справжньої (ідіопатичної) екземи складний, протягом останнього десятиріччя приділяють увагу значенню аномальної спрямованості імунних реакцій, патології клітинних мембран, порушенням нейроендокринної регуляції, водночас генетичні та патоморфологічні особливості розвитку процесу залишаються недостатньо дослідженими та потребують уточнення. Зовнішнє лікування екземи має першорядне значення, але почастішання резистентності до загальноновизнаних методів терапії змушує вдаватися до системного імуномодулюючого лікування.

Отже, подальше вивчення клініко-епідеміологічних особливостей, патогенетичних механізмів розвитку дерматозу та розробка персоніфікованого лікування хворих на ДЕ є актуальним і перспективним напрямом, дозволяє розширити уявлення про патогенез й оптимізувати лікування хворих.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика на тему “Оптимізація алгоритмів діагностики, лікування хронічних дерматозів, новоутворень шкіри та ПСШ з урахуванням впливу фонових патологій, соціальних факторів і чинників довкілля” (№ держреєстрації 0115U002359, строки виконання 2015-2019 рр.).

**Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, отриманих результатів досліджень і висновків, сформульованих у дисертації.**

Запропоновані наукові положення та висновки базуються на комплексному вирішенні завдань з використанням адекватних сучасних методів дослідження. Робота виконана на достатньому для аналізу фактичному матеріалі – комплексному обстеженні 82 пацієнтів за допомогою молекулярно-генетичного



(68 осіб), патоморфологічного (57 хворих) та імуногістохімічного (45 осіб) методів, статистичного аналізу.

### **Наукова новизна положень, висновків і рекомендацій.**

У роботі автором вперше визначені клінічні й епідеміологічні особливості перебігу дисгідротичної екземи долонь і підшов (ДЕДП) у пацієнтів з недостатньою відповіддю на лікування топічним кортикостероїдом, які необхідно враховувати для підвищення ефективності терапії.

Вперше встановлена роль поліморфного варіанта *C646G* гена *NR3C1* у формуванні відповіді хворого на лікування маззю клобетазолу пропіонату 0,05 %. Виявлено, що наявність генотипу *646 CC* у пацієнтів з ДЕДП сприяє отриманню позитивного результату, а генотипів *646 CG* і *646 GG* обумовлює понижену чутливість до зовнішньої кортикостероїдної терапії.

Вперше визначений зв'язок кількісних показників CD4<sup>+</sup>-позитивних клітин, експресії C4d та C3 фракцій комплементу з генетичним підтипом поліморфного варіанта *C646G* гена *NR3C1*. Встановлено, що рецидивуючий перебіг екземи та неефективність терапії пов'язані з порушеннями імунних реакцій шкіри.

Вперше науково доведена доцільність застосування персоналізованого підходу до терапії ДЕДП на підставі аналізу результатів клінічних, імуногістохімічних і молекулярно-генетичних досліджень.

### **Повнота викладення основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій в опублікованих роботах.**

Основні положення дисертації повністю відображені в авторефераті та 14 наукових працях, зокрема 8 статтях у наукових фахових виданнях України (2 одноосібні), 1 – у виданні, що індексується міжнародною наукометричною базою Scopus, 4 тезах доповідей наукових конференцій і симпозіумів. Отриманий 1 патент України на корисну модель.

### **Практичне значення отриманих результатів дослідження.**

Розроблений і впроваджений у практику патогенетично обґрунтований і диференційований спосіб комплексного лікування хворих з різним перебігом ДЕДП шляхом використання топічного кортикостероїда чи імунодепресанта циклоспорину з селективним впливом на клітинну імунну відповідь.

Запропонований алгоритм обстеження й етапного лікування пацієнтів з ДЕДП дозволив досягти клінічного одужання та покращення стану майже в усіх хворих (95,5 %), значно подовжити термін ремісії в пацієнтів з безперервно рецидивуючим перебігом хвороби.

Показана можливість використання індексу DASI для оцінки ступеня тяжкості клінічних проявів ДЕДП. Встановлена асоціація між різними варіантами гена та ступенем тяжкості уражень долонь і підшов. Визначені прогностичні молекулярно-генетичні показники індивідуальної чутливості до лікування топічним кортикостероїдом.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в клінічну практику КНП “Прикарпатський клінічний шкірно-венерологічний центр”, КНП “Кіровоградський обласний шкірно-венерологічний диспансер”, КП “Рівненський обласний шкірно-венерологічний диспансер”, КП “Полтавський обласний шкірно-венерологічний диспансер”, КНП “Київська міська клінічна шкірно-венерологічна лікарня”; навчальний процес кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсами патоморфології та фтизіатрії Ужгородського національного університету.

### **Структура та обсяг дисертації.**

Дисертація викладена українською мовою на 170 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається зі вступу, огляду літературних джерел, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 36 рисунками, 22 таблицями. Список використаної літератури містить 200 джерел, зокрема 60 – кирилицею, 140 – латиницею.

У *вступі* здобувачкою обґрунтований вибір теми дослідження, викладені наукова новизна, практичне значення, особистий внесок, апробація отриманих результатів.

В *огляді літератури* в п'яти підрозділах наведені сучасні уявлення про етіологію та патогенез, клінічні прояви та патоморфологічні зміни шкіри при



ДЕДП, роль спадковості та значення молекулярно-генетичних досліджень у дерматології, а також підходи до ведення пацієнтів з хронічною екземою. Зазначено, що в Україні нині не існує уніфікованого протоколу лікування екземи. Показана доцільність подальшого вивчення молекулярно-генетичних механізмів розвитку, проведення сучасних морфологічних досліджень, розробки та впровадження нових діагностичних і лікувальних технологій.

У *другому розділі* “*Матеріали та методи дослідження*” надана загальна характеристика 82 пацієнтів з хронічною ДЕ, наведені критерії включення та виключення з дослідження, методика визначення ступеня тяжкості за DASI з урахуванням клінічних проявів (кількість везикул, інтенсивність еритеми, десквамації та свербіж, площа ураження). Обґрунтовані виділення 82 хворих, які недостатньо реагували на традиційну терапію (з частковим регресом клінічних проявів), і їх розподіл на дві групи залежно від результатів зовнішньої терапії дуже сильним кортикостероїдом, ретельно описані клініко-лабораторні методи обстеження (морфологічні, зокрема імуногістохімічні, молекулярно-генетичні), а також статистичні.

У *третьому розділі* “*Клініко-епідеміологічні особливості хворих на хронічну дисгідротичну екзему долонь і підшов*” представлені результати порівняльного аналізу розподілу пацієнтів I-ї та II-ї груп за віком, характером скарг у процесі терапії, сімейним анамнезом, супутньою патологією, гормональними зрушеннями, перебігом дерматозу, алергологічним статусом тощо. Достатньо повно описані клінічні прояви екземи різних ступенів тяжкості. Встановлені клініко-анамнестичні особливості перебігу захворювання, що негативно впливають на результати топічної кортикостероїдної терапії та повинні враховуватися при плануванні лікувальних заходів.

У *четвертому розділі* “*Молекулярно-генетичні показники індивідуальної чутливості хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов до топічної терапії*” досліджене розповсюдження поліморфного варіанта гена *NR3C1(C646G)* як важливого критерію відповіді на зовнішнє лікування залежно віку дебюту та ступеня тяжкості екземи. Здобувачка вважає, що проведення молекулярно-

генетичних досліджень є перспективним з погляду прогнозування перебігу дисгідротичних уражень шкіри.

У *п'ятому розділі* “*Патогістологічні особливості змін в ураженій шкірі у хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов*” надана оцінка результатів патоморфологічного дослідження ураженої шкіри хворих на ДЕДП. Авторка стверджує, що стандартне гістологічне дослідження не дозволяє встановити зв'язку патоморфологічних змін із чутливістю до терапії кортикостероїдом, водночас патологічні зміни в шкірі залежать від тяжкості хвороби. Визначено, що морфометричні показники ураженої шкіри (товщини гіперкератозу й акантозу, середня площа везикул) не надають достовірної відповіді щодо можливого результату застосованої терапії.

Встановлена чітка асоціація між різними генотипами за поліморфним варіантом *C646G* гена *NR3C1*, імуногістохімічними показниками та ступенем чутливості до зовнішньої стероїдної терапії у хворих на ДЕДП. Здобувачка доводить, що кількість позитивних CD4+ клітин та інтенсивність експресії C3 та C4d фракцій комплементу зменшуються відповідно до тяжкості дерматозу, що дозволяє прогнозувати перебіг хвороби й оптимізувати лікування. Розділ ілюстрований рисунками.

У *шостому розділі* “*Комплексне персоніфіковане лікування хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов з оцінкою його ефективності*” здобувачка обґрунтовує алгоритм терапії пацієнтів з ДЕДП (призначення топічного та системного лікування) з урахуванням різних генотипічних варіантів *C646G* гена *NR3C1* та імуногістохімічних особливостей, оцінює ефективність персоніфікованої терапії кортикостероїдом IV-го покоління через 2, 4 і 6 тижнів, циклоспорином через 4, 8 і 12 тижнів. Висока ефективність лікування дозволяє авторці рекомендувати розроблений спосіб вибору оптимального лікування захворювання для впровадження в практику.

Усі розділи закінчуються висновками, переліком публікацій здобувача.

У розділі “*Аналіз та узагальнення результатів досліджень*” авторка здійснює аналіз та узагальнює результати дослідження, базуючись на даних, представлених у розділах власних досліджень. Дисертантка дає наукове



трактування всім положенням наукової роботи, провівши аналіз власних досліджень у порівняльному аспекті з існуючими науковими літературними даними.

Сумарні результати дисертаційної роботи наведені в 5 висновках і практичних рекомендаціях.

*Список літературних джерел* оформлений згідно з чинними вимогами. Зміст автореферату цілком відповідає змісту дисертації.

До *додатків* включені: список публікацій здобувача за темою дисертації, відомості про апробацію результатів дисертації, акти впровадження результатів роботи в науковій і практичній діяльності.

Текст дисертації й автореферату написаний у науковому стилі українською мовою з дотриманням усіх вимог до оформлення, що встановлені Міністерством освіти і науки України.

*Разом із загальною позитивною оцінкою роботи слід зробити наступні зауваження:*

1. надмірно деталізований опис алергійного дерматиту в огляді літератури (с. 27);
2. табл. 3.7 дублюється рис. 3.2; табл. 4.2 краще представити у вигляді рисунка;
3. у дисертації зустрічаються поодинокі друкарські помилки, окремі невдалі стилістичні звороти (с. 25, 43, 117).

Загалом наведені зауваження не мають принципового характеру, не зменшують наукового та прикладного значення дисертаційної роботи.

Оцінюючи роботу загалом позитивно, хотілося б отримати відповідь на наступні запитання:

1. Чому Ви вважаєте, що DASI характеризує ступінь тяжкості захворювання на момент огляду, але не визначає прогноз перебігу захворювання й ефективність терапії?
2. Яка роль гіпергідрозу та порушень епідермального бар'єру в патогенезі дисгідротичної екземи?

**Висновок.** Дисертаційна робота Бойко Вікторії Вікторівни “Удосконалення лікування хворих на дисгідротичну екзему долоней та підшов з урахуванням їх індивідуальної чутливості до терапії” є закінченим самостійним науковим дослідженням, що вирішує важливу науково-практичну задачу сучасної дерматології – підвищення ефективності лікування хворих на дисгідротичну екзему шляхом визначення індивідуальної чутливості до терапії на підставі оцінки клініко-епідеміологічних особливостей захворювання, молекулярно-генетичних показників та патогістологічних змін ураженої шкіри.

Дисертація за актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірністю положень, висновків і рекомендацій повністю відповідає п. 11 «Порядку при судженні 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), що пред’являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби.

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри дерматовенерології

Харківської медичної академії післядипломної освіти

МОЗ України



Болотна Л.А.