

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Шелемби Євгенії Ігорівни “Оптимізація тактики ведення пацієнтів з гіперпігментацією шкіри обличчя при різних фототипах”, подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

**Актуальність теми та її зв'язок з державними науковими програмами.**

Порушення пігментації шкіри є однією з актуальних проблем дерматології, являють собою різноманітну етіологічно, патогенетично і клінічно групу захворювань і синдромів, резистентних до традиційної терапії. Найчастіше звертаються пацієнти з набутою гіперпігментацією, при цьому осередкові гіпермеланози шкіри обличчя в структурі звернень складають 20-25% і більше, є серйозними косметичними дефектами, нерідко спричиняють соціально-психологічну дезадаптацію особистості і пониження якості життя.

Посилення інтересу дослідників до цієї проблеми пов'язано з почастищенням випадків мелазми і післязапальної гіперпігментації (ПЗГ), невисокою ефективністю терапії, а також необхідністю продовження вивчення патофізіології дерматозів на підставі нових даних про роль меланоцитів у складних міжклітинних взаємодіях в епідермісі та дермі. Доведено, що меланоцити беруть участь в імунних реакціях та мають імуномодулюючі властивості, вносять істотний внесок в реакцію шкіри на стресові впливи. Наукові відкриття останніх десятиліть свідчать, що меланогенез належить до важливих гомеостатичних і складних нейробіохімічних процесів організму, на які впливають численні фактори. Однак відомості про рівень гормонів гіпофізарно-гонадної вісі, щитоподібної залози, кальцидіолу, їх зв'язок з перебігом осередкових гіпермеланозів у хворих з різними фототипами шкіри нечисленні.

Менеджмент меланінових дисхромій шкіри обличчя залишається недостатньо розробленим і зрозумілим, потребує пошуку більш ефективних

методів діагностики і терапії. На жаль, в «класичній» дерматології недостатньо використовуються неінвазивні інструментальні методи діагностики порушень пігментації, які зорієнтовані на гістопатологічні процеси в шкірі, тому слід уточнити їх можливості і місце в діагностичному алгоритмі. Традиційні засоби лікування мають ряд недоліків, одними з яких є нестійкий позитивний ефект з прогресуванням та рецидивами захворювань. Сучасні косметичні методи відбілювання не забезпечують вирішення проблеми, а часто (особливо при використанні завідомо токсичних субстанцій або травматичних методів) призводять до погіршення стану шкіри. Лікування гіперпігментації має бути не тільки комплексним, спрямованим на усі патогенетичні механізми розвитку, а й персоналізованим, з урахуванням індивідуальних особливостей хворого.

Таким чином, подальше вивчення клініко-епідеміологічних особливостей набутих гіпермеланозів обличчя, дослідження факторів, які впливають на меланогенез, розробка показань до застосування діагностичних методів залежно фототипу шкіри є актуальним і перспективним напрямком, дозволяє розширити уявлення про патогенез та оптимізувати лікування хворих.

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної теми кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика “Оптимізація алгоритмів діагностики, лікування хронічних дерматозів, новоутворень шкіри й інфекцій, що передаються статевим шляхом, з урахуванням впливу фонових патологій, соціальних факторів і факторів оточуючого середовища” (№ держреєстрації 0108V009971, термін виконання 2014-2019 рр.)

#### **Наукова новизна дослідження і отриманих результатів.**

Уперше встановлено недостатність (22,6%) і дефіцит вітаміну D (39,1%) при гіпермеланозах шкіри обличчя, при цьому недостатність частіше виявлена у хворих на мелазму, дефіцит – на ПЗГ. Виявлено залежність рівня кальцидіолу від статі, фототипу шкіри пацієнтів.

Визначено епідеміологічні особливості і чинники розвитку набутих гіперпігментацій шкіри обличчя у пацієнтів з різною чутливістю до ультрафіолетового випромінювання.

Уперше визначено дерматоскопічні ознаки гіпермеланозів шкіри обличчя при різних фототипах шкіри, показана їх провідна роль в оцінці ефективності терапії.

Показано значущість визначення Melasma Area Severity Index (MASI) для встановлення ступеня тяжкості ПЗГ та контролю ефективності лікування.

Встановлено гормональний дисбаланс у хворих на гіпермеланози шкіри обличчя, що проявлявся різноспрямованими змінами рівня гіпофізарних, статевих і тиреоїдних гормонів, при цьому найбільш значущі зміни визначено у пацієток з мелазмою. Доповнено існуючі дані про порушення функціонального стану печінки та супутню патологію у хворих на гіпермеланози шкіри обличчя.

Вперше науково обгрунтовано доцільність застосування у комплексній терапії хворих на гіпермеланози шкіри обличчя засобів системної (вітамін D<sub>3</sub>) і топічної дії (20% азелаїнова кислота) на підставі індивідуального підходу до вибору лікарських препаратів, проаналізовано їх клініко-лабораторну ефективність.

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

Розроблено алгоритм діагностично-лікувальних заходів у пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя з різними фототипами шкіри.

Розроблено і впроваджено в практичну охорону здоров'я комплексний диференційований метод терапії хворих на гіпермеланози шкіри обличчя з використанням холекальциферолу та зовнішньо 20% азелаїнової кислоти, які забезпечують підвищення ефективності лікування та нормалізацію клініко-лабораторних показників.

Вперше оцінено забезпеченість вітаміном D пацієнтів з мелазмою і ПЗГ, запропоновано визначення рівня 25(OH)D у хворих у зв'язку з несприятливим впливом дефіциту на перебіг дерматозів.

Показана перевага дерматоскопічного методу у визначенні глибини залягання пігменту й оцінки ефективності лікування гіпермеланозів шкіри обличчя порівняно з використанням лампи Вуда. Комплексними інструментальними методами встановлено змішаний характер пігментації з епідермо-дермальним заляганням пігменту при мелазмі та ПЗГ.

Розроблено і впроваджено у практику метод оцінки ступеня тяжкості ПЗГ з застосуванням індексу MASI.

Встановлені дерматоскопічні пігментної ознаки при гіпермеланозах шкіри обличчя можуть бути використані в диференціальній діагностиці пігментних утворень.

Визначено частоту супутньої патології залежно виду гіпермеланозу та статі хворих.

Показано, що дерматологічний індекс якості життя можливо використовувати для моніторингу ефективності лікувально-реабілітаційних заходів у хворих на гіпермеланози шкіри обличчя.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в клінічну практику дерматовенерологічних відділень КУ “Одеський обласний клінічний медичний центр” (м. Одеса), Інституту пластичної хірургії “Віртус” (м. Київ, м. Одеса), “Обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру” (м. Ужгород), медичного центру “Асклепій” (м. Ужгород), КУ “Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер” (м. Дніпро), навчальний процес кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України.

**Ступінь обгрунтованості основних наукових положень, отриманих результатів досліджень і висновків, сформульованих в 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 – результатах обстеження та лікування 115 дорослих хворих на мелазму і ПЗГ. Автором проаналізовано результати соціологічних, клінічних,

біохімічних, імунохімічного, імуноферментного та інструментального методів, статистичного аналізу.

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

Основні положення дисертації повністю відображено в авторефераті та 16 друкованих працях, у тому числі 6 статтях, з них 5 у фахових виданнях, рекомендованих МОН України (одна в моноавторстві), 2 статті в міжнародних виданнях, 8 тез у збірниках матеріалів з'їздів і науково-практичних конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.**

Дисертаційна робота викладена на 190 сторінках машинописного тексту, побудована традиційно, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, рекомендацій, списку використаної літератури і 2 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 157 сторінок друкованого тексту. Список використаних джерел включає 217 джерел, з них 76 кирилицею і 141 латиницею. Дисертація ілюстрована 46 таблицями, 24 рисунками.

У вступі здобувачкою обгрунтовано вибір теми дослідження, викладено наукову новизну, практичне значення, особистий внесок, апробацію отриманих результатів.

В огляді літератури у трьох підрозділах наведено сучасні погляди на меланогенез і особливості його порушень при різних фототипах шкіри, значення вітаміну D при патології шкіри, сучасні підходи до ведення пацієнтів, проаналізовано основні депігментуючі засоби в лікуванні дисхромій обличчя. Показано доцільність подальшого вивчення механізмів розвитку порушень меланінової пігментації та розробки методів діагностики і терапії з урахуванням фототипу шкіри.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» надана загальна клінічна характеристика пацієнтів з урахуванням віку і статі, виду порушень, фототипу

шкіри, критерії включення та виключення в дослідження, проведено розподіл на групи залежно методу терапії, наведено критерії оцінки ефективності лікування, а також клініко-лабораторні та інструментальні методи обстеження хворих та осіб контрольної групи, методика визначення ступеня тяжкості гіперпігментації за MASI та оцінки якості життя хворих, статистичні методи.

У наступному розділі «Клініко-епідеміологічні особливості гіпермеланозів у пацієнтів з різними фототипами» представлено результати порівняльного аналізу хворих чоловіків та жінок з мелазмою і ПЗГ з різною тривалістю дерматозу, триггерними факторами, коморбідною патологією, супутніми порушеннями пігментації залежно від фототипів шкіри. Достатньо повно описано клінічні прояви типів мелазми, ПЗГ різного ступеня тяжкості, визначеного за MASI, з урахуванням світлого і темного фототипів. Встановлено вплив гіпермеланозів шкіри обличчя на якість життя хворих за допомогою дерматологічного індексу якості життя DLQI. Розділ ілюстровано клінічними прикладами.

В розділі 4 на підставі результатів клініко-інструментального зіставлення показано, що дерматоскопія (епілюмінесцентна мікроскопія) є найбільш точним і зручним методом інструментального обстеження, визначення глибини залягання пігменту, візуалізації судинних змін, оцінки динаміки лікування хворих на гіпермеланози шкіри обличчя при всіх фототипах. Лампу Вуда (лампа ультрафіолетових променів) доцільно використовувати як допоміжний метод діагностики гіпермеланозів у пацієнтів зі світлими фототипами шкіри і контролю якості проведення хімічного пілінгу. Розділ ілюстрований якісними рисунками.

Оцінка функціонального стану печінки, гіпофізарно-статевої і тиреоїдної систем та D-статусу пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя надана в розділі 5. Майже у половини хворих визначено зміни біохімічних показників печінки. У більшості (61,7 %) пацієнтів встановлено зміни рівня статевих гормонів, дефіцит і недостатність вітаміну D, що, на думку автора, необхідно враховувати при розробці метода лікування.

Останній розділ власних досліджень присвячений обґрунтуванню етапного лікування з урахуванням супутньої патології, застосування препарату вітаміну D і топічного засобу (азелаїнової кислоти) в комплексному лікуванні, розробці алгоритму ведення хворих та оцінці найближчих та віддалених клініко-лабораторних результатів терапії (за MASI, дерматологічним індексом якості життя, рівнем вітаміну D). Висока ефективність терапії дозволяють авторів рекомендувати розроблений метод для впровадження в практику охорони здоров'я.

Всі розділи закінчуються висновками, переліком публікацій пошукувача.

В розділі “Аналіз та узагальнення результатів досліджень” дисертант наводить результати дослідження, аналізує отримані дані. Сумарні результати дисертаційної роботи наведено в 6 висновках і рекомендаціях.

Список літературних джерел оформлені згідно чинних вимог.

Зміст автореферату цілком відповідає змісту дисертації.

Разом із загальною позитивною оцінкою роботи слід зробити зауваження:

- в огляді літератури можна не наводити у вигляді таблиці класифікацію типів шкіри за Фітцпатриком;
- об'єднати деякі висновки розділу 3;
- табл. 3.4, 3.8, 3.11 дублюються рис. 3.2, 3.6, 3.8;
- у дисертації є поодинокі друкарські помилки, окремі невдалі стилістичні звороти (с. 54, 79, 111).

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

1. Чи визначали клінічні прояви D-гіповітамінозу у пацієнтів з гіпермеланозами шкіри обличчя? Чому для корекції статусу вітаміну D застосовано холекальциферол, в якій формі, чи враховували пору року при призначенні препарату?

2. Які, на Вашу думку, коморбідні захворювання найбільше впливають на перебіг гіпермеланозів шкіри?

**Висновок.** Дисертаційна робота Шелемби Євгенії Ігорівни “Оптимізація тактики ведення пацієнтів з гіперпігментацією шкіри обличчя при різних фототипах”, є закінченим самостійним науковим дослідженням, що вирішує важливу науково-практичну задачу сучасної дерматології – підвищення ефективності лікування хворих на мелазму і постзапальну пігментацію шляхом розробки алгоритму ведення хворих і застосування вітаміну D3 та азелаїнової кислоти в комплексній терапії.

Дисертація за актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірністю положень, висновків і рекомендацій повністю відповідає п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів ...», 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.