

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора Айзятупова Р.Ф. на дисертаційну роботу Бойко В.В. на тему:
«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

Дисертація присвячена вирішенню важливого науково-практичного завдання – підвищення ефективності лікування хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов шляхом визначення індивідуальної чутливості до терапії на основі вивчення клінічних і патогістологічних особливостей та молекулярно-генетичних показників. Дисгідротична екзема долонь і підшов відноситься до групи ендогенних екзематозних дерматитів. В цілому екзема кистей рук складає 9-35% всіх професійних захворювань та від 80% всіх професійних контактних дерматитів. Незважаючи на певні успіхи в терапії, немає тенденції до зниження частоти захворювання. Для дисгідротичної екземи долонь і підшов характерні тривалий рецидивуючий перебіг, рефрактерність до загальноприйнятої терапії, зниження якості життя пацієнтів та значні економічні витрати на лікування даного захворювання. Питання етіології та патогенезу дисгідротичної екземи долонь і підшов до цього часу ще не з'ясовані повністю. У літературних джерелах недостатньо висвітлені питання патоморфологічних та імуногістохімічних особливостей ураженої шкіри при дисгідротичній екземи долонь і підшов, а також не визначені механізми хронічного рецидивуючого перебігу екземи. Однією з найгостріших проблем сучасної медицини залишається недостатня ефективність призначеної терапії: так, за даними різних авторів у 10-40% пацієнтів застосування лікарських засобів виявляється неефективним. Останнім часом все більшу увагу науковців привертають питання

впровадження в клінічну практику досягнень в області фармакогенетики, які створюють можливість для індивідуалізації фармакотерапії. Лікування хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов є складним завданням, вимагає постійного удосконалення, комбінування різних видів терапії.

Враховуючи вищенаведене, можна стверджувати, що науковий пошук нових складових патогенетичних механізмів хронізації патологічного процесу у хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов, розробка персоніфікованого комплексного підходу до підвищення ефективності терапії з урахуванням клініко-епідеміологічних особливостей, патогістологічних змін в ураженій шкірі, молекулярно-генетичних показників є одним із актуальних завдань сучасної дерматології.

Зв'язок з науковими галузевими і державними програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом НДР кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика на тему: «Оптимізація алгоритмів діагностики, лікування хронічних дерматозів, новоутворень шкіри та ППСШ з урахуванням впливу фонових патологій, соціальних факторів і чинників довкілля» (державний реєстраційний № 0115U002359, строки виконання 2015-2019 рр.).

Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Наукові положення, висновки дисертації, рекомендації є обґрунтованими, оскільки базуються на аналізі 200 літературних джерел, що висвітлюють сучасні аспекти патогенезу, клінічного перебігу, лікування дисгідротичної екземи долонь і підшов; на адекватному методологічному підході підтверджуються конкретним фактичним матеріалом та вірогідними результатами.

Набір клінічного матеріалу здійснювався в комунальному некомерційному підприємстві «Дерматовенерологія» (м.Київ) та в комунальному некомерційному підприємстві «Київська міська клінічна

шкірно-венерологічна лікарня» (м.Київ) в період з 2015 р. по 2019 р. Робота побудована на достатньому первинному матеріалі: у дослідженні взяли участь 82 пацієнта, хворих на хронічну форму дисгідротичної екземи долонь і підшов.

Молекулярно-генетичне визначення генотипів CC, CG, GG за поліморфним варіантом C646G гена NR3C1 проведено 68 пацієнтам, комплексне патоморфологічне дослідження ураженої шкіри проведено 57 пацієнтам, в тому числі імуногістохімічне – 45 хворим.

Аналіз та узагальнення результатів даного дослідження дають можливість визначити персоніфікований алгоритм діагностики та лікування хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов.

Достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації

Сформульовані Бойко Вікторією Вікторівною основні наукові положення і висновки базуються на даних клінічних досліджень (вивчення скарг, анамнезу життя та хвороби, супутньої патології, провокуючих факторів розвитку захворювання, даних алергологічного анамнезу, оцінки ступеня тяжкості клінічних проявів), молекулярно-генетичних та патогістологічних досліджень (загальногістологічні, імуногістохімічні, морфометричні). Результати згуртовані в рівноцінних групах і підгрупах та мають сучасну математичну обробку. Достовірність первинних матеріалів перевірена на всіх етапах розгляду роботи.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше автором встановлені клініко-анамнестичні особливості перебігу захворювання у хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов, нечутливих до топічної терапії кортикостероїдами, це - наявність сімейного анамнезу екземи, тривалість захворювання більше року, перманентний перебіг захворювання протягом останнього року, тяжкий ступінь клінічних проявів на момент звертання, безконтрольне тривале використання топічних стероїдів, які можуть бути враховані при призначенні персоніфікованої

терапії таким пацієнтам.

Вперше здобувач визначила внесок поліморфного варіанту С646G гена NR3C1 у формуванні індивідуальних особливостей відповіді на топічне лікування у хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов. Генотипи 646 CG та 646 GG за геном NR3C1 асоційовані зі зниженою чутливістю до лікування топічним глюкокортикостероїдним препаратом.

Вперше Бойко Вікторією Вікторівною встановлено зв'язок кількісних показників CD4+ позитивних клітин (Т-хелперів), рівня експресії С4d та С3 фракції комплементу з генетичним підтипом поліморфного варіанту С646G гена NR3C1. Дисертант закономірно приходить до висновку, що одним із механізмів, який зумовлює рецидивуючий перебіг захворювання і недостатню ефективність терапії, є пригнічення місцевого імунітету.

Автор вперше запропонувала персоніфікований комплексний підхід до терапії дисгідротичної екземи долонь і підшов з урахуванням результатів клінічних, імуногістохімічних та молекулярно-генетичних досліджень.

Практичне значення одержаних результатів

Розроблено та впроваджено в практику новий спосіб комплексного патогенетичного лікування хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов з урахуванням патоморфологічних та генетичних особливостей (Патент України № 127662 від 10.08.2018 р. «Спосіб вибору оптимальної терапії лікування дисгідротичної екземи долонь і підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів»). Запропонований персоніфікований комплексний підхід до обстеження та лікування хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов дозволив досягти клінічного одужання та покращення стану у 64 (95,50%) хворих, які дали згоду на проведення лікування: у 42 пацієнтів після застосування топічної глюкокортикостероїдної терапії та у 22 пацієнтів із перманентним перебігом захворювання після прийому циклоспорину. Отримані в ході дослідження дані можуть бути використані в практичній діяльності лікарів дерматовенерологів, у підготовці лікарів різних спеціальностей як на рівні

навчання в медичних університетах, так і на рівні закладів післядипломної освіти.

Повнота викладення наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації

Результати дослідження опубліковано у 14 наукових працях, з яких: 8 статей у наукових фахових виданнях України (в. т. ч. 2 – одноосібні статті); 1 стаття у науковому виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Scopus; 4 – тези доповідей наукових конференцій і симпозіумів та 1 – патент України №127662 від 10.08.2018 р. «Спосіб вибору оптимальної терапії лікування дисгідротичної екземи долонь і підшов з урахуванням генотипічних особливостей пацієнтів» на корисну модель. Матеріали досліджень доповідалися та обговорювалися на засіданнях кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України; всеукраїнських і міжнародних науково-практичних медичних конференціях, з'їздах, форумах.

Оцінка змісту, структури та оформлення дисертації

Дисертаційна робота побудована традиційно і відповідає існуючим вимогам до оформлення дисертації. Загальний обсяг дисертаційної роботи, викладений українською мовою на 169 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, 4 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та трьох додатків. Матеріали дисертації ілюстровано 22 таблицями і 36 рисунками. Список використаних джерел літератури містить 200 найменувань, серед яких: 140 – латиницею та 60 – кирилицею. Назва дисертації, її мета та завдання відповідають спеціальності наукової роботи 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби.

У **вступі** дисертантка розкриває актуальність обраної проблеми, обґрунтовує доцільність дослідження, чітко формулює мету і задачі дослідження. Відображено зв'язок з науковими програмами, темою НДР кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної

освіти імені П. Л. Шупика, де виконувалась робота.

У розділі 1 «Сучасний погляд на етіологію та патогенез, клініку та методи лікування хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов» здобувач надає глибокий аналіз сучасної літератури, переважно іноземних авторів, визначає основоположні патогенетичні механізми та етіологічні фактори, особливості клінічних проявів дисгідротичної екземи долонь і підшов, патоморфологічні зміни. Дисертантка цікаво висвітлює роль спадковості та значення молекулярно-генетичних досліджень в дерматології. Автор критично аналізує різноманіття засобів та методів лікування пацієнтів із дисгідротичною екземою долонь і підшов, що свідчить про їх недостатню ефективність. Немає ясності в питаннях визначення причин перманентного перебігу захворювання та виникнення резистентності до топічних стероїдних засобів. Здобувач не зустріла в літературних джерелах даних щодо виявлення поліморфного варіанту гена NR3C1(C646G) при екзематозних ураженнях та його значенні в ефективності топічної терапії глюкокортикостероїдними засобами. В доступній літературі відсутні дані щодо наявності зв'язку патогістологічних змін в шкірі з генотипами поліморфного варіанту гена NR3C1(C646G) та чутливістю до топічної терапії глюкокортикоїдами.

У розділі 2 «Матеріал та методи дослідження», який складається з 4 підрозділів, наведені методи дослідження, що були використані авторкою, і можуть бути визначені, як сучасні та адекватні. Матеріал та методи дослідження цілком відповідають поставленим завданням. Характерною особливістю є проведення комплексного дослідження, здійсненого на основі міждисциплінарного підходу з залученням патоморфологів та генетиків.

У розділі 3 «Клініко-епідеміологічні особливості хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов» автор представляє загальну характеристику 82 хворих на хронічну дисгідротичну екзему долонь і підшов, проводить порівняльний аналіз клініко-епідеміологічних особливостей перебігу захворювання в двох групах хворих, чутливих та нечутливих до топічної терапії потужним кортикостероїдом. Враховано

наявність скарг, анамнез життя та хвороби, супутні захворювання, провокуючі фактори, дані алергологічного анамнезу, оцінка ступеня тяжкості клінічних проявів захворювання на момент огляду з використанням загальноприйнятого індекса DASI. Ряд клініко-анамнестичних особливостей у пацієнтів із дисгідротичними ураженнями долонь і підшов: наявність екземи у родичів 1 ступеня; значна тривалість захворювання (від 1 року до 10 років); відсутність ремісій протягом останнього року; тяжкий ступінь клінічних проявів на момент звертання; безконтрольне тривале використання топічних стероїдів, можуть бути використані в комплексній оцінці прогнозування перебігу захворювання та розробці персоналізованої терапії хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов.

У розділі 4 «Молекулярно-генетичні показники індивідуальної чутливості хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов до топічної терапії» для пошуку інформативних прогностичних показників ефективності лікування топічними кортикостероїдами здобувачем проведено аналіз розповсюдження поліморфного варіанта гена NR3C1(C646G, який кодує глюкокортикоїдний рецептор і визначає певні реакції пацієнтів на екзогенні глюкокортикоїдні засоби. Автором встановлено, що наявність генотипу 646 CC у пацієнтів сприяє отриманню позитивного результату при лікуванні топічним стероїдом. Генотипи 646 CG та 646 GG за геном NR3C1 були асоційовані зі зниженою чутливістю до лікування топічним глюкокортикоїдним препаратом.

У розділі 5 «Патогістологічні особливості змін в ураженій шкірі у хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов» дисертанткою наведені результати загальної характеристики патоморфологічних змін в біоптатах шкіри хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов, морфометричні показники патологічних змін в ураженій шкірі, досліджено імуногістохімічні особливості патологічного процесу. Автором виявлена чітка асоціація між різними генотипами за поліморфним варіантом C646G гена NR3C1, імуногістохімічними особливостями та ступенем чутливості до

зовнішньої глюкокортикоїдної терапії у хворих на дисгідротичну екзему долонь і підошов. Встановлено, що у пацієнтів з генотипами CC та CG, які нечутливі до зовнішньої глюкокортикоїдної терапії, відмічалось зниження рівня імунної відповіді організму, що проявлялось зменшенням кількості Т-хелперів в вогнищах патологічного ураження та пригніченням системи комплементу за участі фракцій комплементу C3 та C4d.

У розділі 6 «Комплексне персоніфіковане лікування хворих на дисгідротичну екзему долонь і підошов з оцінкою його ефективності» автор пропонує патогенетично обґрунтований алгоритм лікування хворих на дисгідротичну екзему долонь і підошов з урахуванням різних генотипічних варіантів C646G гена NR3C1 та особливостей імуногістохімічних змін в шкірі, мотивує призначення топічної та системної терапії. Запропонований дисертанткою алгоритм обстеження та лікування хворих на дисгідротичну екзему долонь і підошов дозволив досягти клінічного одужання та покращення стану у 64 (95,50%) хворих, які дали згоду на проведення лікування.

У розділ 7 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» здобувач дає узагальнюючий аналіз результатів власних досліджень та дає їм теоретичне обґрунтування. Автору вдалося показати і виділити свій оригінальний внесок у проблему в цілому.

Дисертація побудована за класичним принципом і за своєю структурою повністю відповідає всім вимогам до дисертаційних робіт.

Висновки логічно випливають зі змісту роботи, достатньо обґрунтовані. У них відображені всі результати дослідження.

До додатків дисертації включено: акти впровадження результатів роботи у науковій та практичній діяльності, список публікацій здобувача за темою дисертації, відомості про апробацію результатів дисертації.

В ході рецензування дисертаційної роботи та огляду автореферату виникло кілька зауважень, а саме:

1. Частина наданого у розділі 3 матеріалу надмірно деталізована, хоч має

безпосереднє відношення до теми дисертаційної роботи.

2. Стор. 27 – черезмірно докладний опис алергійних контактних дерматитів.

В цілому наведені зауваження не мають принципового характеру і не зменшують наукового та прикладного значення дисертаційної роботи.

Задля уточнення окремих положень дисертаційного дослідження необхідно одержати відповіді на наступні питання:

1. Чи знаходили Ви у хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов вогнища ураження на інших ділянках шкіри?
2. Були ускладнення у пацієнтів після призначення препарату циклоспорин 100 мг на добу курсом від 4-х до 12 тижнів?
3. Який термін спостерігання був у пацієнтів першої групи після закінчення топічної терапії?
4. Які заходи профілактики Ви рекомендували хворим на дисгідротичну екзему долонь і підшов?

Також є наступні побажання:

Бажано видати методичні рекомендації та інформаційний лист стосовно клініки, діагностики та лікування пацієнтів на дисгідротичну екзему долонь і підшов.

У цілому робота заслуговує позитивної оцінки.

Висновок

Дисертаційна робота Бойко Вікторії Вікторівни на тему: «Удосконалення лікування хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов з урахуванням їх індивідуальної чутливості до терапії», подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби, є завершеною, самостійно підготовленою науковою роботою, в якій вирішується важливе наукове завдання, що полягає в підвищенні ефективності лікування хворих на дисгідротичну екзему долонь і підшов шляхом визначення індивідуальної чутливості до терапії на основі вивчення клінічних і патогістологічних особливостей

патологічного процесу та молекулярно-генетичних показників.

Актуальність дисертаційної роботи, наукова новизна, високий методичний рівень, обсяг проведених досліджень, достовірність отриманих результатів, обґрунтованість наукових положень, висновків та рекомендацій дають можливість зробити висновок, що виконана робота повністю відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року (із змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України №656 від 19.08.2015, №1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016) відносно кандидатських дисертацій за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри дерматовенерології та
косметології Донецького національного
медичного університету (м.Лиман, Україна),
Заслужений діяч науки і техніки України,
д. мед. н., професор

Айзятұлов Р.Ф.

