

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри інфекційних хвороб з курсом дерматовенерології Одеського Національного медичного університету **Запольського Максима Едуардовича** на дисертаційну роботу **Коноваленко Людмили Василівни** на тему «Удосконалення діагностики та лікування перехресного синдрому (атопічний дерматит та алергічний контактний дерматит) з урахуванням впливу алерген-специфічної імунотерапії», поданої в разову спеціалізовану раду на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Літус Віктор Іванович**, завідувач кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Актуальність обраної теми дисертації

Різні типи дерматитів часто співіснують. Атопія та контактна алергія здаються незалежними. Варіабельність клінічних проявів алергічного контактного дерматиту серед пацієнтів з атопічним дерматитом представляє різні ланки різнобічного взаємозв'язку між двома патологічними станами, де підвищена проникність алергенів через пошкоджений епідермальний бар'єр посилює презентацію антигену та сенсibilізацію, з подальшим порушенням імунної регуляції. Подальші дослідження необхідні для визначення взаємозв'язку та імунологічних точок перетину цих двох захворювань. Атопічний дерматит (АД) часто ускладнюється появою алергічного контактного дерматиту (АКД), а нерідко спостерігається розвиток перехресного синдрому (ПС), коли ці два захворювання, маючи багато спільних проявів, доповнюють одне одного, і таким чином, ускладнюють як діагностику, так і лікувальні підходи.

Дисертаційна робота Коноваленко Людмили Василівни також присвячена вирішенню важливого наукового завдання сучасної медицини, а саме – що у клінічному перебігу алергічних захворювань шкіри коморбідні стани можуть відігравати вкрай важливу роль. Найпоширенішими супутніми станами у пацієнтів з АД та АКД є неврологічні, імунодефіцитні розлади, синдром хронічної втоми та метаболічний синдром.

Отримані в ході виконання роботи результати мають потенціал для впровадження в алгоритми ведення пацієнтів з перехресним синдромом АД та АКД та розробці персоналізованого підходу з урахуванням коморбідних станів, й можуть стати основою для подальших наукових досліджень у цій галузі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами науковими програмами

Робота виконана на кафедрі дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика в рамках науково-дослідної роботи «Удосконалення діагностики, лікування, профілактики патології шкіри та інфекцій, що передаються статевим шляхом» 2020-2024 роки, державний реєстраційний номер: 0120U104259.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Результати, отримані в ході дисертаційної роботи, відкривають нові підходи в діагностиці та лікуванні пацієнтів з ПС АД та АКД.

Здобувачкою вперше було досліджено особливості епідеміології та спектру сенсibilізації до різних алергенів у осіб з ПС АД та АКД. При цьому встановлено, що перехресний синдром АД та АКД частіше розвивається у міського населення, у віці від до 25 до 50 років, частіше у

жінок. Найчастіше серед хімічних речовин сенсibilізацію у пацієнтів викликали такі гаптени, як *Cobalt chloride*, *Nickel*, *Methylisothiazolinone*, *Textile dye mix*, *Formaldehyde*.

Дисертанткою вперше встановлено, що корекція способу життя пацієнтів з ПС АД та АКД, що мають метаболічні порушення, не тільки створює умови для нормалізації загального обміну речовин, але й також гармонізує метаболізм і профілактує розвиток сухості шкіри, що забезпечує відновлення шкірного бар'єру та попереджує можливі рецидиви захворювання.

Авторкою вперше запропонована стратегія лікування хворих на ПС АД та АКД, що супроводжується хронічною втомою, що призводить до вираженого регресу основних клінічних проявів синдрому хронічної втоми та ознак вторинних порушень функції імунної системи.

Дисертанткою також доповнені дані щодо можливості ефективного та безпечного використання алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) у пацієнтів з ПС АД та АКД.

В процесі виконання дисертаційного дослідження нею запропонований оригінальний алгоритм персоніфікованого лікування хворих на ПС АД та АКД з урахуванням найбільш розповсюджених коморбідних станів: неврологічних розладів, метаболічному синдрому та переддіабету, а також синдрому хронічної втоми, що супроводжується імуносупресією.

Практичне значення результатів дослідження

Робота має чітку практичну направленість. Серед ключових практичних аспектів дисертаційного дослідження найбільш вагомими є:

- запропоновано практичні підходи, спрямовані на удосконалення діагностики і лікування ПС АД та АКД, які дозволять практикуючим дерматовенерологам, алергологам та сімейним лікарям підвищити ефективність ведення відповідних категорій пацієнтів;
- розроблено та апробовано в клінічних умовах інтегральну анкету-опитувальник «QLI-OS-AD/ACD-2024», яка надає можливість практикуючому лікарю швидко і без зайвих витрат оцінити ступінь впливу наявності ПС АД і АКД на коморбідні стани та якість життя пацієнтів;
- доведено, що застосування АСІТ у хворих на ПС АД та АКД сприяє регресу клінічних проявів atopічного та алергічного контактного дерматиту, а також зменшує чутливість щодо контактних алергенів, до яких були сенсibilізовані пацієнти;
- оптимізовано та впроваджено персоніфіковану схему лікування пацієнтів з ПС АД та АКД з урахуванням коморбідних їм неврологічних розладів, метаболічного синдрому та переддіабету, синдрому хронічної втоми, що супроводжується імуносупресією.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Наукові результати, представлені у дисертації Коноваленко Людмили Василівни, ґрунтуються на ретельно вибудованій дослідницькій моделі, що відповідає сучасним вимогам до клінічних досліджень. Робота виконана з дотриманням наукової доброчесності, з використанням широкого комплексу методів дослідження – від класичних клініко-лабораторних до сучасних алергологічних, імунологічних та статистичних процедур.

Формування вибірки зі 142 пацієнтів дозволило забезпечити належну репрезентативність та об'єктивність аналізу. Отримані емпіричні дані підтверджені багаторівневою обробкою із застосуванням сертифікованого програмного забезпечення, що забезпечує високу точність математичної інтерпретації результатів.

Твердження, сформульовані в дисертаційній роботі, підтверджені як власними спостереженнями, так і результатами порівняльного аналізу із даними сучасної наукової літератури. Джерельна база є повною, актуальною та різноманітною за мовним і регіональним охопленням, з домінуванням англійських публікацій із цитуванням та індексацією високого рівня. Це забезпечує надійність висновків і підвищує довіру до практичних рекомендацій, сформульованих авторкою.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення

Дисертаційна робота Коноваленко Людмили Василівни виконана відповідно до чинних нормативних документів, передбачених уніфікованими вимогами до оформлення дисертацій. Структура дослідження є логічною та чітко побудованою: вона включає вступ, аналітичний огляд літератури, опис використаних методик, представлення результатів дослідження, їх узагальнення, висновки, практичні рекомендації та повний список використаних джерел, додатки.

Дисертацію викладено українською мовою. Вона складається з анотації (українською та англійською мовами), списку публікацій дисертантки за темою роботи, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку цитованої літератури, який налічує 190 посилань, додатків. Робота проілюстрована 47 рисунками та 8 таблицями. Рукопис за об'ємом, структурою відповідає встановленим вимогам.

Вступ написаний повноцінно, включає обґрунтування теми роботи, чітко сформульовані мету та задачі дослідження, матеріали та методи дослідження, наукову новизну і практичне значення, особистий внесок здобувача та публікації за темою дисертаційної роботи.

Розділ 1. Огляд літератури складається з трьох підрозділів, в яких висвітлені питання епідеміології, патогенезу та лікування АД, АКД та їх поєднання між собою. При написанні цього розділу авторкою використані посилання на численні сучасні джерела інформації, що дає змогу оцінити стан даної проблеми.

Розділ 2. Матеріали і методи дослідження складається з п'яти підрозділів і характеризується чіткою структурованістю, докладним описом дизайну дослідження, характеристик груп і перелік застосованих методик дослідження, а також описує застосовані нею методи лікування пацієнтів.

Розділ 3. Результати досліджень етіологічної матриці перехресного синдрому АД та АКД складається з трьох підрозділів та присвячений визначенню етіологічного спектру різних алергенів у осіб з ПС АД та АКД, а також розробці алгоритму діагностики цього синдрому.

Розділ 4. Результати персоніфікованого лікування хворих на ПС АД та АКД складається з трьох підрозділів, у яких авторка оцінює ефективність АСІТ в лікуванні хворих на ПС АД та АКД, вплив перехресного синдрому на якість життя відповідних категорій пацієнтів, а також наводить результати лікування хворих на ПС АД та АКД з урахуванням коморбідних станів (неврологічних розладів, метаболічного синдрому та переддіабету, синдрому хронічної втоми, що супроводжується імуносупресією).

Розділ 5. Аналіз та узагальнення результатів досліджень представляє ґрунтовний аналіз отриманих результатів дисертаційного дослідження. Наведено узагальнення отриманих даних та порівняння результатів дослідження з існуючими положеннями та уявленнями, висвітленими в літературних наукових джерелах.

Висновки добре сформульовані, конкретні, обґрунтовані, повністю відповідають змісту отриманих результатів дослідження, поставленій меті та завданням дослідження.

Практичні рекомендації, що запропоновані авторкою на підставі висновків дослідження, мають безперечну наукову та практичну цінність.

Список використаних джерел складений відповідно чинним вимогам МОН України.

Загалом, дисертація відповідає вимогам до наукових кваліфікаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії, має завершений вигляд і чітку внутрішню логіку побудови.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Наукові напрацювання, викладені у дисертаційній роботі Коноваленко Людмили Василівни, знайшли всебічне відображення у публікаційній активності здобувачки.

За темою дисертації опубліковано 9 наукових робіт, серед яких 5 публікацій у виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus, 1 – Web of Science. Усі ключові компоненти наукового дослідження знайшли своє відображення в оприлюднених матеріалах. Публікації охоплюють усі етапи дослідження, що повністю відповідає вимогам до дисертаційних робіт, які подаються на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист

Дисертаційна робота Коноваленко Людмили Василівни є результатом її самостійної науково-дослідної діяльності. Здобувачкою самостійно сформульовано наукову проблему, визначено мету дослідження, сформульовано завдання, обґрунтовано вибір методології, а також розроблено план реалізації кожного етапу дослідження.

Авторкою особисто здійснено добір пацієнтів, клінічне спостереження, лабораторне обстеження, аналіз і систематизацію отриманих результатів. Здобувачка проводила статистичну обробку даних, готувала і структурувала підсумкові висновки, а також розробляла практичні рекомендації на основі отриманих даних.

Результати дослідження були представлені нею особисто на наукових форумах, що підтверджує активну участь у науковій комунікації та апробації матеріалів.

Таким чином, ступінь індивідуального внеску здобувачки в отриманні наукових результатів є беззаперечним і повністю відповідає критеріям, що висувуються до авторів дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

Аналіз тексту дисертаційної роботи Коноваленко Л.В. свідчить про дотримання принципів академічної доброчесності. Під час ознайомлення з науковим дослідженням не зафіксовано жодних ознак несанкціонованих текстових запозичень, дублювання вже опублікованих матеріалів (самоплагіату), фальсифікації експериментальних результатів чи вигаданих даних. Матеріал, викладений у дисертації, є результатом самостійної роботи здобувачки, заснований на достовірних фактичних даних, отриманих у процесі клінічних спостережень і лабораторного аналізу. Посилання на використані джерела оформлено згідно з вимогами, що гарантує належне дотримання авторських прав і належне цитування літератури. Таким чином, текст дисертації відповідає стандартам наукової етики, що є обов'язковою умовою для присудження наукового ступеня.

Недоліки щодо змісту дисертації та її оформлення. У дисертаційній роботі є окремі орфографічні та стилістичні помилки, які мають суто технічний характер. Зроблені зауваження не знижують наукову та практичну цінність роботи й загальну позитивну оцінку дисертації.

В якості наукової дискусії хотілось би почути відповіді на наступні запитання:

- Які особливості перебігу atopічного дерматиту у пацієнтів дають можливість запідозрити розвиток АКД і формування перехресного синдрому?
- Чому для проведення АСІТ у досліджуваній групі було обрано саме алергени кліщів домашнього пилу?

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до наукового ступеня доктора філософії

Дисертаційне дослідження Коноваленко Людмили Василівни має усі ознаки завершеної самостійної наукової роботи, що виконана відповідно до вимог сучасного наукового процесу. Представлена тема актуальна, науково обґрунтована та тісно інтегрована у проблематику медичної галузі, що підтверджує її належність до спеціальності 222 «Медицина».

Авторкою продемонстровано вміння самостійно формулювати наукову проблему, застосовувати релевантні методи дослідження, здійснювати комплексний аналіз отриманих результатів та формулювати висновки, які мають як теоретичне, так і практичне значення. В роботі витримано послідовність логіки наукового пошуку: від постановки завдань до впровадження розроблених рішень у клінічну практику.

Окремої уваги заслуговує рівень апробації результатів – публікації у фахових виданнях, участь у наукових форумах, що свідчить про завершеність та цілісність наукового проекту. Дотримано принципи академічної доброчесності, що є обов'язковою умовою для присудження наукового ступеня.

Враховуючи викладене, вважаю, що дисертаційна робота Коноваленко Людмили Василівни повністю відповідає встановленим законодавством критеріям щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії, а її авторка заслуговує на присудження відповідного ступеня за спеціальністю 222 «Медицина».

Висновок

За актуальністю обраної тематики, логікою наукового пошуку, обсягом проведених досліджень, достовірністю одержаних результатів, рівнем публікацій та ступенем самостійності, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам постанови Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022 року «Про порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а дисертантка Коноваленко Людмила Василівна, з огляду на виконання в повному обсязі освітньої складової освітньо-наукової програми та індивідуального плану наукової роботи, заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

професор кафедри інфекційних
хвороб з курсом дерматовенерології
Одеського Національного медичного
університету, доктор медичних наук

Максим ЗАПОЛЬСЬКИЙ