

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, професора кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

Возіанової Світлани Віталіївни,

на дисертаційну роботу здобувача кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО

Запорізького державного медичного університету

Літвінова Володимира Анатолійовича

«Оптимізація лікування хворих на акантолітичну пухирчатку з урахуванням показників оксидативного стресу та порушень вегетативної регуляції»

подану на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

1. Актуальність дисертації.

Медико - соціальна проблема бульозних дерматозів залишається надзвичайно актуальною для сучасної дерматології. Акантолітична пухирчатка (АП), яку досліджував автор, є тяжким аутоімунним поліорганним захворюванням, яке часто загрожує життю пацієнта, має хронічний перебіг, призводить до соціальної, професійної дезадаптації хворого, значних витрат на лікування, знижує якість життя пацієнтів.

Терапія хворих на тяжкі форми АП – завжди випробування для лікаря дерматолога.

Етіологічні фактори розвитку патологічної аутоімунної реакції при АП множинні та різноманітні. Активно досліджуються і доповнюються списки «антигенів пухирчатки» (крім відомих десмосомальних кадгеринів, описані рецептори клітинної мембрани, нейрональні, онкогенні антигени), визначена роль антитіл, дія специфічних аутоімунних комплексів, що призводить до типових локальних змін у шкірі (Di Lullo G et al., 2019; Saschenbrecker S et al.,

2019). В той же час системні ланки формування захворювання вивчаються недостатньо.

Великий вплив на розвиток запальних, аутоімунних, нейродегенеративних процесів має оксидативний стрес, зумовлений дією вільних радикалів, які запускають каскадну реакцію перекисного окислення ліпідів, руйнування білків та нуклеїнових кислот, що призводить до руйнування клітин (G Pizzino et al, 2017). Такі дані у хворих на АП обмежені і не мають високої доказової бази. Тому, дослідження автором оксидативного та нітрозативного стресу, стану тіол-дисульфідної системи, антиоксидантного захисту, корекція виявлених порушень залишаються актуальними на сьогоднішній день. Значимими для практичної діяльності лікарів дерматологів є пошуки предикторів клінічної ефективності лікування хворих на АП.

Тяжкість перебігу акантолітичної пухирчатки може бути обумовлена порушенням гомеостазу, інфекційними процесами, розвитком або ускладненнями серцево-судинної патології (Qureshi A, Friedman A., 2019). За даними статистики, саме останнє є одним із найбільш частих ускладнень акантолітичної пухирчатки. У зв'язку з цим обґрунтованим є вивчення автором функціональних показників діяльності серця (моніторинг ритму, показників артеріального тиску та ЕКГ) як ознак стану вегетативної нервової системи у хворих на АП.

Викладені аргументи переконують в актуальності та своєчасності дослідження Літвінова Володимира Анатолійовича, предметом якого обрано «дослідження показників оксидативного стресу та порушень вегетативної регуляції у хворих на АП, результати лікування хворих із доповненням глюкокортикостероїдної терапії препаратом антиоксидантної дії та оцінка його ефективності».

Корекція антиоксидантних порушень, як складова комплексної терапії, з подальшим моніторингом показників оксидативного та нітрозативного стресу, може поліпшити перебіг акантолітичної пухирчатки, зменшити ризик

ускладнень, значно подовжити періоди клінічної ремісії, поліпшити якість життя пацієнтів.

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

Дисертаційна робота виконувалась в рамках науково-дослідних робіт кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини факультету післядипломної освіти ЗДМУ за темами: «Розробка методів терапії та профілактики рецидивів хронічних дерматозів та хвороб, що передаються статевим шляхом із урахуванням особливостей гомеостазу хворих та супутньої патології» (№ державної реєстрації 0113U000800, термін виконання 01.12.2012-01.12.2017) та «Оптимізація показань та комплексної терапії хворих на хронічні рецидивуючі дерматози, ППСШ, з урахуванням клінічних особливостей, стану регулюючих систем гомеостазу, супутньої патології, прогнозування, лікування та профілактика рецидивів» (№ державної реєстрації 0118U004256, термін виконання 03.2018-12.2022 рр.).

3. Наукова новизна основних положень, висновків, практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Оцінюючи найважливіші здобутки дисертаційного дослідження, варто вказати на наступні результати, що мають вагому наукову новизну, а саме: автором вперше визначено стан системи антиоксидантного захисту на підставі дослідження системи оксиду азоту та тіол-дисульфідної системи у хворих на АП. Дисертантом виявлено, що у хворих на акантолітичну пухирчатку порушення ряду показників оксидативного стресу залежить від активності перебігу дерматозу та дози системних глюкокортикостероїдів, що потребує диференційованого підходу до призначення терапії. Доведено, що порушення у системі антиоксидантного захисту обтяжують перебіг дерматозу та можуть зумовлювати розвиток системних ускладнень, а також поширеність уражень на шкірі. Показники стану тіол-дисульфідної системи

можуть бути використані у якості оціночного фактору клінічної ефективності лікування.

Дисертантом здійснено ґрунтовне дослідження щодо вивчення частоти та характеру розвитку ускладнень перебігу АП та використання тривалої системної глюкокортикостероїдної терапії.

Вперше автором доповнено дані функціональної діяльності серця у хворих на АП в процесі лікування на підставі проведення ДМАТ, ЕКГ, моніторингу ритму, визначення стану вегетативної нервової системи. Дослідження стану вегетативної нервової системи дозволяє спостерігати за можливістю розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи, зумовлених, як тяжкістю захворювання, так і тривалою системною глюкокортикостероїдною терапією.

Вперше патогенетично обґрунтовано використання в комплексній терапії хворих на АП препарата з антиоксидантними властивостями (армадину), дана оцінка ефективності терапії

Заслуговує уваги розроблений дисертантом системний підхід щодо діагностичної тактики. На підставі обґрунтованих результатів наукових досліджень удосконалена модель патогенетичної терапії акантолітичної пухирчатки на тлі порушень антиоксидантного захисту, яка заснована на визначенні вирішальної ролі таких факторів, як стан обміну оксиду азота, тіол-дисульфідної системи, які здатні впливати на перебіг захворювання.

4. Практичне значення роботи.

Автором запропонований патогенетично обґрунтований алгоритм лікування хворих на акантолітичну пухирчатку з додаванням до комплексної терапії препарату з антиоксидантними властивостями (армадину).

Робота має безсумнівний практичний вихід, який ґрунтується на розробці концептуальної моделі патогенезу та лікування акантолітичної пухирчатки. Дана модель орієнтована на моніторинг біохімічних показників, стану серцево-судинної системи на підставі ЕКГ-дослідження та

спостереження за артеріальним тиском.

Автором запропоновано визначення рівнів каталази, NO - синтази та супероксиддисмутази у якості предикторів тяжкості перебігу акантолітичної пухирчатки.

У якості орієнтира можливості зниження високих доз системних глюкокортикостероїдів пропонується використовувати показники відновленого глутатіону, супероксиддисмутази та альдегідфенілгідрозонів.

Результати дослідження є теоретичною основою для диференційованого підходу до оцінки порушень антиоксидантої системи і дають можливість прогнозувати подальший перебіг акантолітичної пухирчатки та тривалість ремісії при зниженні дози системних глюкокортикостероїдів.

Результати дослідження впроваджено в практику КНП «Хмельницький обласний дерматовенерологічний центр» Хмельницької обласної ради, ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ, м. Запоріжжя, КНП «Міська лікарня №7» Запорізької міської ради, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради. Теоретичні положення і практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету та кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти, що підтверджено відповідними актами впровадження.

5. Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій підтверджуються комплексним підходом до вирішення поставлених задач, достатньою кількістю клінічних спостережень, репрезентативною кількістю біохімічних методів досліджень, статистичною обробкою отриманих результатів.

Обрані автором сучасні та інформативні методи досліджень дозволили повністю виконати поставлені задачі, які сформульовано відповідно меті досліджень. Завдяки комплексному підходу до вирішення поставленої у роботі мети, автором повністю розкрито сутність проблеми, що вивчалась, а також обґрунтовано практичні рекомендації.

Таким чином, представлені в роботі результати та сформульовані на їх підставі наукові положення і висновки можуть бути оцінені як обґрунтовані та достовірні.

6. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, серед яких 1 стаття у закордонному журналі, 5 статей в наукових фахових виданнях України, 1 стаття у науковому виданні, 8 тез доповідей у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, конгресів. Усі основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертації відображені в публікаціях.

7. Структура дисертації, характеристика розділів, оцінка змісту і завершеність роботи в цілому.

Дисертаційна робота Літвінова Володимира Анатолійовича подана за традиційною схемою, викладена державною мовою і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел літератури.

У вступі чітко обґрунтовано актуальність проблеми, науково коректно сформульовано мету, яка корелює з темою та конкретизується у завданнях, встановлено об'єкт та предмет роботи. Логічно окреслено систему використаних в роботі дослідницьких методів. Висвітлені новизна та практична значущість роботи.

Перший розділ дисертації представлено у вигляді огляду літератури, який подано як аналіз основних наукових публікацій за темою дисертаційної роботи з використанням вітчизняних і іноземних джерел, переважно останніх 5-7 років.

В огляді літератури надано загальну характеристику проблеми порушення гомеостазу при вульгарній пухирчатці з потенційною загрозою виникнення системних ускладнень. Наведено відомості про патогенетичні аспекти впливу факторів екзогенного та ендогенного походження на імунний стан організму при пухирчатці. Особливу увагу приділено молекулярним механізмам патогенетичних процесів, ролі аутоантитіл у розвитку ушкоджень кератиноцитів. Автор наводить дані про вплив оксидативного стресу на розвиток хронічних запальних процесів. Висвітлені суперечливі питання та надана їх оцінка. Автором проаналізовані сучасні принципи та схеми лікування хворих на АП.

В другому розділі описані методи і об'єкт дослідження.

Достатня кількість проведених досліджень дозволила провести достовірну оцінку отриманих результатів. Науково-дослідна робота обґрунтована вірно вибраним комплексом методологічних підходів для вирішення поставлених задач. Автором детально описані всі методи, які використані в роботі.

Власні дослідження, описані у наступних чотирьох розділах: у **третьому розділі**, автор наводить результати дослідження стану антиоксидантної системи та ключових метаболітів системи оксиду азота, а також їх динаміку на фоні глюкокортикостероїдної терапії. Порушення у системі антиоксидантного захисту представлено збільшенням рівнів альдегідфенілгідрозонів та кетонфенілгідрозонів, зниженням активності супероксиддисмутази та каталази.

У **четвертому розділі** визначається вплив акантолітичної пухирчатки на динаміку маркерів тіол-дисульфідної системи, визначаються зміни на тлі системної глюкокортикостероїдної терапії на різних етапах лікування.

Виявлено високі рівні маркерів окислення - окисленого глутатіону та окислених тіолів, а також зниження рівнів маркерів відновних процесів – глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази, відновленого глутатіону та відновлених тіолів. Представлені результати відображають декомпенсацію антиоксидантної системи та обумовлюють призначення препарату із антиоксидантними можливостями.

У п'ятому розділі автором визначено патологічні зміни вегетативного балансу хворих на АП у бік симпатикотонії, які суттєво відрізнялися на кожному етапі лікування в залежності від дози системних глюкокортикостероїдів. Також було встановлено порушення нормалізації артеріального тиску у хворих, що може бути оцінено як один із механізмів розвитку серцево-судинних ускладнень.

У шостому розділі автором висвітлено особливості якості життя у хворих на акантолітичну пухирчатку на підставі оцінки результатів аналізу опитувальника SF-36 v2 та дерматологічного індексу якості життя.

У сьомому розділі здобувач підводить підсумок проведених досліджень, аналізує отримані результати, проводить їх аналіз із використанням сучасних наукових публікацій та на підставі систематизації літературних даних й здобутих результатів обґрунтовує необхідність призначення антиоксидантного засобу в залежності від етапу лікування, що підвищує ефективність терапії та зменшує ризик розвитку рецидивів.

Висновки дисертаційної роботи (всього 6) відображають основні результати дослідження, є змістовними та обґрунтованими, повністю відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Практичні рекомендації щодо використання результатів дослідження в клінічній практиці логічно завершують викладений матеріал.

Список літератури містить 415 джерел (372 латиницею та 43 кирилицею) та відповідає вимогам ДАК. Переважають джерела за останні 10 років. Робота ілюстрована 14 рисунками та 48 таблицями.

Результати досліджень і основні наукові положення, викладені в опублікованих працях. Опубліковані праці є ідентичні тим, що наведені у дисертаційній роботі. Науково-практична цінність роботи не викликає сумнівів. Однак є незначні недоліки, які не є принциповими та не впливають на оцінку дослідження.

8. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.

Дисертаційна робота за змістом та обсягом відповідає заявленій спеціальності та існуючим вимогам до наукових робіт. Зміст дисертації зауважень не викликає.

В ході ознайомлення з текстом дисертації, виникли зауваження, які стосуються оформлення роботи:

1. Не всі скорочення винесено в «Перелік умовних скорочень»
2. В розділі, в якому автор аналізує власні отримані результати, не потрібно детально висвітлювати теоретичну інформацію щодо глюкокортикостероїдної терапії, оксиду азоту та його ізоформ, тощо.
3. Можливо, дані динаміки показників оксидативного стресу в основній групі пацієнтів та групі порівняння представити у вигляді об'єднаного графіку (для наочності).
4. Призначення гіпотензивних препаратів в амбулаторному періоді потрібно рекомендувати після консультації у кардіолога (можливо, автор просто не зазначив про таку консультацію в тексті роботи).

Однак всі ці зауваження не є принциповими і не зменшують цінність отриманих результатів та не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

У плані дискусії прошу здобувача відповісти на наступні питання:

1. Які гайдлайни і протоколи лікування були Вами використані для розробки комплексного лікування Ваших пацієнтів?

2. Призначення внутрішньовенного антиоксиданту проводилося одночасно з початком глюкокортикостероїдної терапії чи пізніше?

3. Чи є доцільним призначати антиоксиданти в період ремісії захворювання з метою її подовження?

9. Висновок

За своєю актуальністю, науковою новизною і практичним значенням дисертаційна робота Літвінова Володимира Анатолійовича «Оптимізація лікування хворих на акантолітичну пухирчатку з урахуванням показників оксидативного стресу та порушень вегетативної регуляції» є закінченим науковим дослідженням, що повністю відповідає вимогам, передбаченим п. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №167 від 6 березня 2019 року із змінами №979 від 21.10.2020 щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Виконане дослідження відповідає галузі знань «Охорона здоров'я» та спеціальності 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Професор кафедри
дерматовенерології, алергології,
клінічної та лабораторної імунології
Національного університету
охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика
доктор медичних наук, професор

С. В. Возіанова

С. В. Возіанова

