

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Болотної Л.А. на дисертаційну роботу Літвінова Володимира Анатолійовича «Оптимізація лікування хворих на акантолітичну пухирчатку з урахуванням показників оксидативного стресу та порушень вегетативної регуляції», подану на здобуття освітньо-наукового ступеня доктор філософії за спеціальністю 222 «Медицина»

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

Акантолітична пухирчатка (АП) є одним з найтяжчих потенційно летальних захворювань автоімунної природи в дерматології, характеризується неухильно прогресуючим перебігом за відсутності адекватної терапії. Відповідно до сучасних уявлень, вульгарна пухирчатка – поліетіологічне захворювання, в основі якого лежать різні патологічні процеси з порушенням імунологічної реактивності організму, нейрогуморальної регуляції, а також обмінних процесів. Провідну роль у складному багатокомпонентному механізмі розвитку грають розлади гуморальної ланки імунної системи. Разом з тим відомості про позаімунні механізми та їх роль у патогенезі захворювання нечисленні.

Препаратами першої лінії є системні глюкокортикостероїди, тривале використання яких дозволило понизити смертність від пухирчатки з 70 до 30%. Злоякісний перебіг дерматозу потребує тривалого перебування пацієнтів у стаціонарі, фінансових затрат на обстеження і позиттєве лікування, супроводжується розвитком серйозних ускладнень на тлі базисної терапії. Частий розвиток ускладнень з боку серцево-судинної, нервової системи, суттєві катаболічні розлади є свідченням системності уражень і потребують цілісного підходу в лікуванні хворих.

Таким чином, необхідно проведення подальших досліджень для визначення у патогенезі ролі окислювально-відновних, нейрогуморальних процесів, їх впливу на клінічний перебіг АП, залучення до етапного лікування

засобів метаболічної терапії, що дозволить виявити нові маркери діагностики, запропонувати критерії прогнозування перебігу і розвитку побічних ефектів та ускладнень, підвищити ефективність терапії.

Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету 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, ІППСШ, 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.).

**Наукова новизна дослідження і отриманих результатів.** Визначено епідеміологічні та клінічні особливості, ступінь тяжкості АП та якість життя пацієнтів з використанням різних діагностичних індексів та опитувальників, а також характер гомеостатичних порушень, які спричиняються хворобою і тривалим прийомом глюкокортикостероїдів.

Вперше встановлено наявність метаболічних розладів у пацієнтів з пухирчаткою до лікування, посилення атерогенності дисліпідемії, транзиторні зміни функціонального стану печінки, пов'язані з базисною терапією.

Вперше при АП визначено розвиток молекулярного (оксидативного і нітрозативного) стресу за підвищенням рівня продуктів окисної модифікації білка, метаболітів NO та NO-синтази, зниженням L-аргініну; пригнічення антиоксидантного захисту за рахунок зменшення активності ферментативної ланки – супероксиддисмутази (СОД), каталази і недостатності глутатіонової системи. Простежено зміни лабораторних показників у динаміці лікування (під впливом різних доз кортикостероїдів та антиоксиданта).



Встановлено порушення центральних механізмів регуляції з дисбалансом вегетативної нервової системи у бік переважання симпатичної ланки та добового профілю артеріального тиску у хворих на АП.

Дисертантом науково обгрунтовано патофізіологічну модель етапного лікування хворих з диференційованим призначенням антиоксидантного засобу.

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

Вперше доведено доцільність визначення рівня каталази, NO-синтази і СОД, що дозволяє припустити тяжкість і прогнозувати перебіг дерматозу. Підкреслено важливість визначення клінічних індексів ураження шкіри, їх взаємозв'язок з біохімічними показниками.

Запропоновано спосіб корекції тривалості та дози системних глюкокортикостероїдів на підставі дослідження тіол-дисульфідної системи, а саме рівня відновленого глутатіону та СОД.

Розроблено діагностичний алгоритм, який дозволяє виявити дефектні ланки патогенезу та розробити метод коригуючої терапії і профілактики рецидивів у хворих на АП з використанням армадину.

Результати дослідження впроваджено в практику КНП «Хмельницький обласний дерматовенерологічний центр» Хмельницької обласної ради, ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, КНП «Міська лікарня №7» Запорізької міської ради, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради. Теоретичні положення і практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджено у 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.

**Ступінь обгрунтованості основних наукових положень, отриманих результатів досліджень і висновків, сформульованих в дисертації.** Наведені в дисертації наукові положення та висновки базуються на комплексному

вирішенні задач з використанням адекватних сучасних методів дослідження. Робота виконана на достатньому клінічному матеріалі, що включає результати обстеження 47 пацієнтів з АП (з них 30 осіб – основна група та 17 – група порівняння), які перебували на стаціонарному лікуванні в КУ «ЗОШВКД ЗОР» м. Запоріжжя. В якості контрольної групи обстежено 20 практично здорових людей, рандомізованих за віком та статтю. Проаналізовано результати клініко-лабораторного та інструментального досліджень, статистичного аналізу.

**Повнота викладення основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій в опублікованих роботах.** Основні положення дисертації повністю відображено в 15 наукових працях, 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.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 254 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, який містить 415 джерел (44 – кирилицею, 371 – латиною), що займає 48 сторінок. Робота ілюстрована 13 рисунками та 48 таблицями.

В огляді літератури, представлено чотири підрозділами, наведено відомості про сучасні етіопатогенетичні аспекти розвитку акантолізу, молекулярні механізми патологічних процесів. Підкреслено роль автоантитіл як ключового фактору пошкодження кератиноцитів. Обґрунтовано необхідність подальшого дослідження механізмів системних розладів, яке може сприяти оптимізації методів діагностики і вибору лікувальної тактики.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» представлено загальну характеристику хворих – розподіл за віком, тривалістю, дебютом хвороби, клінічними формами, тригерними факторами, значенням клінічних індексів



ураження шкіри; описано лабораторні: біохімічні, інструментальні і статистичні методи дослідження.

У 3 розділі «Стан антиоксидантної системи та ключових метаболітів системи оксиду азоту у хворих із акантолітичною пухирчаткою» проаналізовано динаміку змін основних показників оксидативного стресу у пацієнтів з АП до початку терапії, простежено параметри нітрозативного стресу в динаміці лікування. В роботі проаналізовано результати фармакологічної корекції порушень у пацієнтів на фоні призначення базисної терапії. Автор підкреслює, що зниження рівня СОД менше 50 у. о./мг/хв, каталази менше 6 мкат/мг білка та активності NO-синтази вище 7 нмоль/мг/білка/хв достовірно призводить до збільшення кількості хворих з індексом площі ураження PDAI більше 60.

У розділі 4 «Динаміка змін тіол-дисульфідної системи у пацієнтів із акантолітичною пухирчаткою на фоні терапії», що складається з декількох підрозділів, визначено високі рівні маркерів окислення: окисленого глутатіону та окислених тіолів, зниження рівня маркерів відновних процесів: глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази, відновленого глутатіону, відновлених тіолів, що відображає декомпенсацію антиоксидантної системи і потребує призначення відповідного лікування.

У розділі 5 на підставі вивчення нейрогуморальної регуляції виявлено патологічні зміни вегетативного балансу за рахунок симпатикотонії, які суттєво відрізнялися у пацієнтів із пухирчаткою на кожному етапі лікування і прийому різних доз стероїдів, що треба враховувати при виборі тактики диференційованого лікування. Встановлено порушення нормалізації артеріального тиску – збільшення в основній групі пацієнтів категорії «non dippers», значне збільшення групи «night peakers».

У розділі 6 «Характеристика якості життя у хворих на акантолітичну пухирчатку» вивчено особливості якості життя на підставі аналізу опитувальників SF-36v2 та дерматологічного індексу якості життя, їх динаміку на тлі терапії.

У розділі 7 «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» дисертант обговорює та ретельно аналізує отримані дані, обґрунтовує патофізіологічну модель етапної терапії хворих на АП із застосуванням антиоксидантного препарату.

У 6 висновках і 5 рекомендаціях відображено сумарні результати дисертаційної роботи. Висновки і практичні рекомендації відповідають поставленим завданням, характеризують отримані результати, науково обґрунтовані.

Список цитованих джерел літератури містить сучасні фахові публікації, що оформлені згідно чинних вимог.

Разом із загальною позитивною оцінкою роботи необхідно зробити зауваження:

1. У висновках до розділу 2 «Матеріал та методи дослідження» доцільно більш чітко обґрунтувати доцільність застосування тих чи інших клінічних індексів в діагностиці та лікуванні хворих на акантолітичну пухирчатку.

2. В розділі 5 змінити масштабування деяких діаграм для наочності зображення.

3. У дисертації є окремі невдалі стилістичні звороти і друкарські помилки (с. 9, 27, 58, 95, 181).

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

1. З якою метою у Вашому дослідженні було визначено таку кількість клінічних індексів ураження шкіри при акантолітичній пухирчатці?

2. Як Ви пояснюєте визначені біохімічні порушення на різних етапах терапії пацієнтів?

**Висновок.** Дисертаційна робота Літвінова Володимира Анатолійовича «Оптимізація лікування хворих на акантолітичну пухирчатку з урахуванням показників оксидативного стресу та порушень вегетативної регуляції» є закінченим самостійним науковим дослідженням, що вирішує важливу науково-практичну задачу сучасної дерматології – визначення патогенетичної



ролі оксидативного та нітрозативного стресу, вегетативної дисфункції та розробку лікувально-діагностичного алгоритму, який дозволяє коригувати порушення шляхом етапної диференційованої терапії.

Дисертація за актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірністю положень, висновків і рекомендацій повністю відповідає спеціальності 222 «Медицина» та вимогам Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 року № 261 (зі змінами і доповненнями від 03 квітня 2019 року № 283), Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 06 березня 2019 р. № 167, а її автор заслуговує присудження освітньо-наукового ступеня доктор філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент,  
професор кафедри дерматовенерології та  
хірургічної дерматології  
Харківської медичної академії  
післядипломної освіти МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор

Підпис  засвідчую  
Вчений секретар Л.А. Болотна

