

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, доктора медичних наук, професора, професора кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика **Возіанової Світлани Віталіївни** на дисертаційну роботу Карпенко Катерини Сергіївни на тему «Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування хворих на вітиліго із застосуванням фототерапії та регенеративних технологій», подану до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» до разової спеціалізованої вченої ради, утвореної при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Актуальність теми

Проблема хронічних автоімунних захворювань шкіри, до яких належить і вітиліго, залишається актуальною для сучасної дерматології. Поширеність серед населення світу (до 2,8%), локалізація вогнищ на відкритих ділянках шкіри (особливо обличчя) значно впливає на якість життя та соціальну адаптацію для більшості пацієнтів. Сьогодні вітиліго найчастіше діагностується у віці від 8 до 25 років (Kossakowska MM et al, 2010; Bergqvist C, Ezzedine K, 2020), тобто у період активного формування людини, як особистості, тому негативний вплив патології на психологічний стан пацієнтів може відігравати драматичну роль у формуванні здорового працездатного населення країни. Через відсутність пігменту меланіну існує підвищений ризик сонячних опіків і теоретично підвищений ризик раку шкіри в уражених ділянках; негативний вплив має і асоціація вітиліго з патологією очей (Karadag MF, 2022).

Етіопатогенетичні механізми розвитку вітиліго є недостатньо вивченими (Attili R, Attili SK, 2017; Ahmed F et al, 2023).

Для більш глибокого розуміння патогенетичних механізмів цікавим напрямком є дослідження гендерних відмінностей перебігу захворювання.

Вивчення біофізичних змін, імунологічних розладів у вогнищах вітиліго з використанням сучасних методів дослідження доповнює наукові данні про патологію.

Неясність механізмів патогенезу вітиліго пояснює складність терапії дерматозу. При даному захворюванні у вогнищах вітиліго відсутні або значно знижена кількість меланоцитів. Перспективним видається використання у комплексній терапії вітиліго клітинних технологій (введення меланоцитарно-кератиноцитарної суміші) для надолуження недостатньої кількості меланоцитів в ділянках ураженої вітиліго шкіри. Спільне культивування меланоцитів і кератиноцитів забезпечує диференціювання меланоцитів і збереження ними своїх фізіологічних особливостей.

Викладені аргументи переконують в актуальності та своєчасності дослідження Карпенко Катерини Сергіївни, метою якого обрано підвищення ефективності лікування хворих на вітиліго шляхом розробки комплексної патогенетичної терапії з використанням вузькосмугової фототерапії із довжиною хвилі 311нм та терапії клітинних (регенеративних) технологій з урахуванням результатів загально-клінічних, біофізичних, морфологічних та імуногістохімічних досліджень.

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

Номер держреєстрації науково-дослідної роботи «Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування хворих на вітиліго із застосуванням фототерапії та регенеративних технологій» - 0119U103944, термін виконання: 2019-2023 рр. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Оптимізація алгоритмів діагностики, лікування хронічних дерматозів, новоутворень шкіри та ПСШ з урахуванням впливу фонових патологій, соціальних факторів і чинників довкілля» (номер держреєстрації 0115U002359, строки виконання 2015-2019 рр.) та теми «Удосконалення діагностики,

лікування, профілактики патології шкіри та інфекцій, що передаються статевим шляхом» (номер держреєстрації 0120U104259, строки виконання 2020-2024 рр.). Автор дослідження є співвиконавицею зазначених науково-дослідних робіт.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Основні положення, сформульовані дисертанткою, науково обґрунтовані і викладені на підставі поглибленого аналізу джерел літератури, результатів власних досліджень, їх обговорення. Наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Карпенко Катерини Сергіївни базуються на дослідженні 107 хворих на вітиліго. Дисертанткою був використаний комплекс загально-клінічних, лабораторних, інструментальних, патоморфологічних, а також сучасних статистичних методів дослідження хворих. Застосовані методи сучасні, високоінформативні, адекватні поставленій меті та завданням дисертаційної роботи.

В дисертації представлені 58 таблиць та 17 рисунків, які підтверджують обґрунтованість та достовірність основних положень, висновків та рекомендацій дисертаційної роботи.

Матеріали дисертаційної роботи достатньо висвітлені в наукових публікаціях, впроваджені в практику охорони здоров'я та навчальний процес.

Таким чином, основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, висвітлені у дисертаційній роботі, відображають повний обсяг отриманих результатів, є обґрунтованими та достовірними.

Наукова новизна результатів проведених досліджень

Оцінюючи найважливіші здобутки дисертаційного дослідження, варто вказати на наступні результати, що мають вагому наукову новизну, а саме: автором дано наукове обґрунтування комплексного підходу до лікування вітиліго із застосуванням меланоцитарно-кератиноцитарної суспензії, аутомезоконцентрату та вузькосмугової UVB-терапії, що цілеспрямовано

відновлюють функцію кератиноцитів, компенсуючи при цьому втрату меланоцитів.

Дисертант розширила та поглибила знання щодо патогенетичних механізмів розвитку вітиліго в залежності від статі, віку та супутньої патології.

Вперше виявлено особливості біофізичних порушень у шкірі, ураженій вітиліго, що включають зменшення гідrataції та зміни у шкірному кровообігу.

Авторкою здійснено ґрунтовне дослідження показників гістоморфологічного та гістохімічного стану шкіри хворих на вітиліго в динаміці лікування розробленим методом у порівнянні з традиційним лікуванням.

Практичне значення одержаних результатів

Робота має безсумнівний практичний вихід, який ґрунтується на розробці та впровадженні в практичну діяльність комплексного ефективного високотехнологічного поетапного методу лікування вітиліго із застосуванням клінічних технологій та вузькосмугової UVB-терапії (патент на винахід No 116071; патент України на корисну модель № 99068).

Для об'єктивної оцінки ступеня виразності процесу та подальшої ефективності лікування хворих на вітиліго впроваджено комплекс дерматологічних індексів (VASI, VIDA, DLQI).

Результати дисертаційної роботи стали основою удосконалених практичних рекомендацій по веденню пацієнтів із вітиліго.

Результати проведеного дослідження використовуються в рамках лікувально-діагностичного процесу в навчальній роботі кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П.Л.Шупика (м. Київ, акт впровадження від 15 січня 2024); впроваджені в практичну роботу лікарів-дерматовенерологів: ТОВ "Український інститут пластичної хірургії та косметології" (м. Київ, акт впровадження від від 26 лютого 2024); ТОВ "Інститут пластичної хірургії «Віртус»" (м. Одеса, акт впровадження від 25 січня 2024); ТОВ «Смартсел» (м.Одеса, акт впровадження

від 27 лютого 2024); ТОВ «Медичний центр «ВІРТУС» (м. Одеса, акт впровадження від 16 січня 2024).

Отримані дані можуть бути використані в практичній діяльності лікарів-дерматовенерологів, лікарів-хірургів, сімейних лікарів, у процесі навчання в медичних закладах освіти.

Оцінка структури, змісту та оформлення дисертації

Дисертаційна робота написана державною мовою і викладена на 194 сторінках машинописного тексту. Відповідно до вимог оформлення дисертацій (наказ Міністерства освіти та науки від 12.01.2017 р. № 40), наукова робота Карпенко Катерини Сергіївни складається з 2-х анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків та практичних рекомендацій. Дисертаційна робота ілюстрована 58 таблицями, 17 рисунками. Список використаних джерел складається з 218 найменувань, із них 22 – кирилицею та 196 – латиницею. Таблиці та рисунки містять необхідний матеріал та відповідають змісту роботи.

Вступ викладено за встановленою формою. Авторкою 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 «Сучасні уявлення щодо актуальності, етіопатогенезу, огляду методів лікування вітиліго» подано як аналіз основних наукових публікацій за темою дисертаційної роботи з використанням вітчизняних і іноземних джерел, переважно останніх 5-7 років.

В огляді літератури представлено сучасне уявлення стосовно етіопатогенезу вітиліго, ролі генетичних, автоімунних факторів. Проаналізована роль кератиноцитів, меланоцитів та їх функціональної активності в розвитку

патології. Наведено відомості про імунологічні та імуногістохімічні зміни при вітиліго. Висвітлені суперечливі питання та надана їх оцінка. Особливу увагу приділено процесам репігментації шкіри у хворих на вітиліго з використанням клітинних технологій. Проаналізовані переваги і недоліки основних методів: трансплантації некультивованої меланоцитарно-кератиноцитарної клітинної суспензії та культивованих меланоцитів.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» представлено детальний опис використаних сучасних методів загально-клінічного, лабораторного та спеціальних досліджень, обґрунтовано доцільність та адекватність їх використання. Наведено принципи лікування груп пацієнтів. Описано та обґрунтовано використання методів статистичної обробки даних, які є сучасними та відповідають вирішенню поставленої мети.

У третьому розділі «Клініко-епідеміологічні особливості перебігу вітиліго та лабораторні зміни у хворих на вітиліго» дисертант провела порівняльний гендерний клініко-епідеміологічний аналіз особливостей вітиліго у досліджуваної групи пацієнтів. Для об'єктивної оцінки ступеня виразності процесу у хворих на вітиліго автор використовує комплекс дерматологічних індексів (VASI, VIDA, DLQI). Встановлено, що серед хворих на вітиліго переважають особи працездатного віку до 49 років, у переважній кількості хворих вік дебюту був до 20 років, серед пускових факторів вітиліго найчастіше зустрічались стрес та ушкодження шкіри. Статистично достовірної різниці між хворими чоловіками та жінками у віку, віку початку захворювання, формі захворювання, впливу стресу та пошкоджень шкіри на початок захворювання, впливу вітиліго на якість життя виявлено не було. Встановлено, що гормональні порушення передували дебюту вітиліго достовірно частіше у жінок, ніж у чоловіків. Автор дослідила загально-лабораторні та біохімічні показники, рівень гормонів щитоподібної залози, імунологічні зміни у хворих на вітиліго. Встановлено, що гормональні та імунологічні розлади мали різновекторний характер та потребують подальших досліджень.

У четвертому розділі «Біофізичні особливості ураженої шкіри хворих на вітиліго» дисертанткою проведена комплексна оцінка дерматоскопічних, біофізичних (гідратація) і змін при УЗД шкіри, в тому числі з доплерографією судин шкіри. Встановлено, що у 57,9% хворих на вітиліго виявлено зниження гідратації шкіри, у 92,5% хворих до початку терапії пігментна дерматоскопічна ознака в вогнищах вітиліго була відсутня повністю.

У п'ятому розділі «Гістологічні та імуногістохімічні зміни ураженої шкіри хворих на вітиліго» представлені морфологічні, імуногістохімічні і морфометричні дослідження ураженої шкіри у 107 хворих на вітиліго. Розділ гарно ілюстрований. Проведені авторкою комплексні гістологічні та імуногістохімічні дослідження виявили у хворих на вітиліго, поряд з відсутністю меланоцитів в епідермісі в вогнищах ураження, осередкові, переважно периваскулярні запальні лімфогістіоцитарні інфільтрати з імуногістохімічними маркерами CD3, CD4 і CD8 Т-лімфоцитів. Отримані результати сприяли розробці лікування вітиліго із застосуванням меланоцитарно-кератиноцитарної суспензії, аутомезоконцентрату та вузькосмугової UVB-терапії, що цілеспрямовано відновлюють функцію кератиноцитів, компенсуючи при цьому втрату меланоцитів.

Розділ шостий «Лікування хворих на вітиліго» демонструє ефективність запропонованого авторкою комплексного лікування хворих на вітиліго із використанням клітинних технологій (меланоцитарно-кератиноцитарної суспензії та аутомезоконцентрату) і вузькосмугової фототерапії із довжиною хвилі 311 нм та переваги запропонованого метода над традиційною терапією.

Ефективність терапії підтверджена оцінкою найближчих і віддалених результатів лікування, дерматоскопічних індексів та результатів гістологічних досліджень. Позитивний ефект (ремісія та значне покращення) через 16 тижнів після начала терапії зареєстрований достовірно частіше у хворих основної групи (клітинні технології та вузькосмугова фототерапія із довжиною хвилі 311 нм) ніж у хворих групи порівняння (вузькосмугова фототерапія із довжиною хвилі

311 нм та зовнішня терапія) (67,9% проти 47,1%; $p < 0,05$). Віддалені результати продемонстрували збереження цієї тенденції: позитивний ефект достовірно частіше спостерігався у хворих основної групи (69,6% проти 49%, $p = 0,033$), зберігалась достовірна різниця в індексі VASI та в індексі DLQI. Розділ ілюстровано 28 таблицями та 4 рисунками.

Зауваження до оформлення розділу відсутні.

Розділ сьомий «Аналіз і обговорення отриманих результатів досліджень» відображає основні результати дисертаційного дослідження та представляє глибокий всебічний аналіз отриманих результатів. Отримані дані дисертантка співставляє з положеннями, висвітленими в сучасних наукових публікаціях.

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

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

Список використаних джерел (218 джерел) складений відповідно вимогам ДАК МОН України.

Представлена дисертаційна робота подана до офіційного захисту вперше.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням дисертанта. Текст дисертації є оригінальним.

Дисертаційна робота Карпенко Катерини Сергіївни є самостійною оригінальною працею та не містить порушень академічної доброчесності

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації

Дисертаційну роботу, що розглядається, позитивно характеризує достатнє висвітлення основних результатів на науково-практичних конференціях.

Матеріали дисертації знайшли відображення та опубліковані в 18 наукових працях, з них: 4 – статті у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 статті – у зарубіжних виданнях (з них 2 статті – у виданні, що індексується міжнародною наукометричною базою Scopus), 10 тез-доповідей у матеріалах наукових конференцій та симпозіумів, 1 патент України на винахід, 1 патент України на корисну модель.

Результати досліджень і основні наукові положення, що викладені в опублікованих працях, відповідають наведеним в дисертації, висвітлюють основні положення дисертації, висновки, рекомендації.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення

Виявлено окремі стилістичні та граматичні помилки, які принципово не впливають на якість проведеного дослідження та на загальну позитивну оцінку роботи. Наукова робота є самостійною, завершеною, яка має вагомое теоретичне і практичне значення. Завдяки комплексному підходу до вирішення поставленої у роботі мети, автором повністю розкрито сутність проблеми, що вивчалась, а також обґрунтовано практичні рекомендації.

Під час аналізу виникли деякі питання, які носять дискусійний характер та можуть бути прояснені під час відповіді на захисті:

1. Пацієнтам основної групи проводиться UVB (311nm) фототерапія у кількості 25-30 сеансів, а пацієнтам групи порівняння - UVB (311nm) фототерапія у кількості 30-35 сеансів. Чим зумовлена така різниця?
2. Чи спостерігали Ви феномен Кебнера при проведенні панч-біопсій?

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

Дисертаційна робота Карпенко Катерини Сергіївни на тему: «Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування хворих на вітиліго із застосуванням фототерапії та регенеративних технологій», на здобуття ступеню

доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» являє собою самостійно виконану закінчену наукову працю, що проведена із застосуванням сучасних методів клінічного дослідження, має наукову новизну, практичну значимість, адекватна поставленій меті та задачам. Основні результати, нові наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації, повністю відображені в опублікованих наукових працях, зарахованих за темою дисертації. В роботі відсутні порушення академічної доброчесності. Зроблені зауваження не мають принципового значення і не зменшують наукову та практичну цінність роботи.

Дисертаційна робота Карпенко Катерини Сергіївни на тему: «Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування хворих на вітиліго із застосуванням фототерапії та регенеративних технологій», повністю відповідає вимогам п.п. 6,7,8,9 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 21 березня 2022 р. №341, та вимогам оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. і може бути представлена до офіційного захисту, а її автор Карпенко Катерина Сергіївна повністю заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціалізація 14.01.20-«Шкірні та венеричні хвороби»).

Рецензент,

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



С.Возю

С.В. Возіанова

С.Возю