

## РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, кандидата медичних наук, доцента, доцента кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ

України імені П. Л. Шупика

### **Мурзіної Ельвіни Олександрівни**

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 дисертаційної роботи**

Вітиліго - набуте захворювання з групи дисхромій, яке має хронічний перебіг, може зустрічатися у людей усіх рас і статей та розвиватися в будь-якому віці, проте найчастіше діагностується у віці від 8 до 25 років. Вітиліго не є загрозою для життя, але це захворювання суттєво впливає на якість життя пацієнтів, їхній психоемоційний стан, тривожність, і може призводити до соціальної дезадаптації.

Дисертаційна робота Карпенко Катерини присвячена актуальній проблемі сучасної дерматовенерології – підвищення ефективності лікування пацієнтів з вітиліго із застосуванням клітинних технологій та фототерапії. Незважаючи на велику кількість проведених досліджень, етіологія цього захворювання до кінця остаточно не з'ясована, а в патогенезі провідна роль відводиться зниженню синтезу меланіну та гибелі меланоцитів. З урахуванням топографії ураження шкіри, зокрема, відкритих ділянок шкіри (передусім – обличчя, кисті рук), величезною кількістю методів, способів, алгоритмів лікування такої категорії пацієнтів, які не завжди призводять до очікуваного

результату, і визначають дану патологію шкіри як актуальну не тільки медичну, але й соціальну та економічну проблему сучасної дерматології.

Клітинні технології в останні десятиліття широко застосовуються в клінічній медицині при лікуванні вітиліго і відображені у ряді досліджень. В Україні цей метод лікування вітиліго висвітлений ще недостатньо.

Отже, впровадження методу клітинної терапії у поєднанні з фототерапією в клінічну практику лікування вітиліго є актуальним і перспективним напрямком, а його наукове обґрунтування дозволяє розширити уявлення про патогенез захворювання і підтвердити ефективність цього методу лікування.

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

Дисертаційна робота Карпенко Катерини Сергіївни на тему «Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування хворих на вітиліго із застосуванням фототерапії та регенеративних технологій» є фрагментом інтегративної комплексної науково-дослідної роботи кафедри дерматовенерології, клінічної та лабораторної імунології 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 дисертаційного дослідження є співвиконавцем наукової теми.

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

Запропоновані наукові положення і висновки базуються на достатній кількості для аналізу наукового спостереження – досліджено 107 пацієнтів з вітиліго. Наукові положення, висновки, рекомендації, які сформульовані дисертантом у роботі, є достатньо обґрунтованими та викладені в логічній



послідовності. Використано достатній спектр як загально-клінічних, так і спеціальних лабораторних досліджень, дані яких опрацьовані сучасними статистичними методами: мови програмування R R-3.6.3 для Windows (GNU General Public License).

Достовірність одержаних результатів підтверджується системним підходом до комплексного вирішення наукових та практичних задач, забезпечується використанням апробованих методів досліджень, конкретною та чіткою постановкою задач і детальним обґрунтуванням основних положень та висновків.

У результаті проведення дисертаційного дослідження дисертанту вдалось розкрити та вирішити в повному обсязі поставлені йому мету та завдання. До кожного розділу роботи приведені логічні висновки, які дозволяють коротко та повно зрозуміти суть кожного етапу дослідження та практичну значущість отриманих результатів. У кінці дисертаційної роботи наводяться загальні висновки, що в повній мірі відображають та логічно поєднують отримані результати та дають можливість їх застосування на практиці.

### **Наукова новизна результатів проведених досліджень**

Наукова новизна дослідження полягає у науковому обґрунтуванні 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. У дослідженні вперше виявлено особливості біофізичних порушень у шкірі, ураженій вітиліго, що включають зменшення гідратації та зміни у шкірному кровообігу. Розширені та поглиблені знання щодо розвитку вітиліго в залежності від статі, віку та супутньої патології. Також вперше вивчені показники гістоморфологічного та гістохімічного стану шкіри хворих на вітиліго в динаміці лікування розробленим методом у порівнянні з традиційним лікуванням. Практична цінність виконаної роботи полягає у розробці комплексного ефективного

високотехнологічного поетапного методу лікування вітиліго із застосуванням клітинних технологій та вузькосмугової UVB-терапії, а також у визначенні комплексу дерматологічних індексів (VASI, VIDA, DLQI) для оцінки ступеня виразності процесу та подальшої ефективності лікування хворих на вітиліго.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Практична цінність виконаної роботи полягає у розробці комплексного ефективного високотехнологічного поетапного методу лікування вітиліго із застосуванням клітинних технологій та вузькосмугової UVB-терапії (патент на винахід No 116071; патент України на корисну модель № 99068).

Результати проведеного дослідження впроваджені у навчальний процес та лікувально-діагностичного практику кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П.Л.Шупика (м. Київ, акт впровадження від 15 січня 2024). Результати досліджень 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).

### **Оцінка структури, змісту та оформлення дисертації**

Дисертація викладена українською мовою на 194 сторінках комп'ютерного тексту, із яких основний текст – 153 сторінки, має 17 рисунків та 58 таблиць. Робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків та практичних рекомендацій. Також у своїй структурі має анотацію, яка подана 2 мовами.

Текст дисертації і автореферату написаний у науковому стилі українською мовою, характеризується логічністю та науковою стилістикою викладення матеріалу, послідовністю і структурованістю, наявністю обґрунтувань до кожного кроку.



У «Вступі» повністю обґрунтовані мета та завдання дослідження, зазначені методи дослідження, визначена наукова та практична новизна дослідження.

Дисертант у розділі 1 окреслив дані щодо розповсюдженості вітиліго, сучасних уявлень про патогенез, лікування вітиліго. Зазначив переваги та недоліки окремих методів лікування.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» охарактеризовано коло пацієнтів, яких було залучено у дослідження, визначено критерії включення та виключення, розподілення на групи. Ретельно описані методи дослідження (клінічні, імунологічні, морфологічні та імуногістохімічні, біофізичні тощо). Для визначення ступеню важкості, розповсюдженості, стабільності вітиліго, ефективності проведеної терапії та оцінки впливу вітиліго на якість життя пацієнтів були запропоновані дерматологічні індекси: Vitiligo Area Scoring Index (VASI), Vitiligo Index Disease Activity (VIDA), Dermatology Life Quality Index (DLQI). Статистичний аналіз отриманих даних проводився з використанням мови програмування R R-3.6.3 для Windows (GNU General Public License), де зазначені статистичні методи як для параметричної, так і для непараметричної вибірки.

У розділі 3 проведений порівняльний гендерний клініко-епідеміологічний аналіз особливостей вітиліго у досліджуваній групі пацієнтів. Виявлені сучасні особливості перебігу вітиліго: переважання серед пацієнтів осіб активного працездатного і репродуктивного віку; з дебютом захворювання до 19 років; наявності супутньої патології; у багатьох пацієнтів серед причин появи вітиліго перші місця займали стрес та гормональні порушення; генералізовані форми превалювали над локальними. При оцінці поширеності вітиліго та ступеню пігментації вогнищ ураження, оцінці прогресування захворювання, VASI, VIDA та DLQI статистично достовірної різниці між чоловіками та жінками не було виявлено. Були виявлені зміни гормонів щитоподібної залози, імунологічні показники у пацієнтів з вітиліго.

Всі ці автоімунні зміни можуть грати роль в порушеннях меланогенезу та сприяти дебюту і розвитку вітиліго.

Розділ 4 присвячений вивченню біофізичних особливостей ураженої шкіри за рахунок зниження гідратації, відсутності пігментної дерматоскопічної ознаки, зміни товщини епідермісу і дерми та зміни шкірного кровотоку (зниження або підвищення).

У розділі 5 «Гістологічні та імуногістохімічні зміни ураженої шкіри у хворих на вітиліго» патогістологічно та імуногістохімічно проаналізовані зміни у дермі пацієнтів з вітиліго до та після лікування, що характеризуються появою у дермі вогнищевих, переважно периваскулярних лімфогістіоцитарних інфільтратів, у всіх зразках з позитивною імуногістохімічною реакцією на CD3 клітини, в більшій частині на CD4 клітини, в поодиноких випадках на CD8 клітини. Використання специфічного фарбування (Мелан А, на S100) показало відсутність меланоцитів в епідермісі у всіх досліджуваних випадках, що підтверджувало діагноз вітиліго.

Через 16 тижнів після початку терапії відзначені позитивні зміни в епідермісі за рахунок зниження лімфогістіоцитарного інфільтрату дерми, істотного зниження частоти виявлення позитивної реакції на CD3, CD4 та CD8 клітини, збільшенням числа меланоцитів і дендритних клітин з позитивними маркерами S100 і Мелан у вогнищах ураження.

Розділ добре ілюстрований та інформативний.

У розділі 6 надана розроблена методика комбінованого лікування хворих на вітиліго із використанням клітинних технологій (МКС і АМК) та вузькосмугової фототерапії із довжиною хвилі 311 нм, яка відзначилась хорошою переносимістю та високою ефективністю за результатами оцінки як найближчих, так і віддалених результатів лікування, дерматоскопічних індексів та результатів гістологічних досліджень.

У розділ 7 здобувач логічно та послідовно проаналізував отримані результати власного дослідження.

Висновки в повному обсязі узагальнюють результати дослідження та відповідають завданням роботи.

Список використаних джерел складається з 218 найменувань, із них 22 – кирилицею та 196 – латиницею, що відповідає чинним вимогам МОН України.

Дисертаційне дослідження є завершеним і повністю відповідає вимогам викладеним у Постанові Кабінету міністрів «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктор філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» від 12.01.2022 № 44.

#### **Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності**

У ході вивчення та аналізу порушень академічної доброчесності в дисертації та наукових публікаціях автора, у яких висвітлюються основні наукові результати дисертації, виявлено не було.

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

Основні положення дисертації, висновки та одержані результати у повній мірі висвітлені у авторефераті та 18 наукових робіт, 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.

#### **Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення**

Разом із загальною позитивною оцінкою роботи слід зробити наступні зауваження:

1. У вступі дисертаційної роботи ретельно описані методи дослідження, що дублюють такі ж дані, наведені в розділі Матеріал та методи".
2. У розділі 6 зазначити кількість осіб за кожним критерієм ефективності лікування, а потім обґрунтувати об'єднання у групи.



3. Впровадження такого сучасного та дієвого методу лікування пацієнтів з вітиліго потребує широкого доведення до лікарів-дерматовенерологів шляхом видання методичних рекомендацій для практичних лікарів.

4. У дисертації зустрічаються поодинокі друкарські помилки, окремі невдалі стилістичні звороти, але в дерматології немає «осередків ураження» - є «вогнища ураження».

Загалом наведені зауваження не мають принципового характеру, не зменшують наукового та прикладного значення дисертаційної роботи.

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

1. Які критерії лягли в основу розподілу груп пацієнтів у процесі лікування?

2. Чому Ви розподілили пацієнтів за віком у такий спосіб, при наявності вікової періодизації, що запропонована ВООЗ?

3. На вашу думку знайде обґрунтований та запропонований Вами метод широке застосування у практичній дерматології?

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

Дисертаційна робота Карпенко Катерини Сергіївни «Патогенетичне обґрунтування комплексного лікування хворих на вітиліго із застосуванням фототерапії та регенеративних технологій» на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров`я» за спеціальністю 222 «Медицина» є самостійно виконана закінчена наукова праця, що проведена із застосуванням сучасних методів клінічного дослідження, містить сукупність результатів наукових досліджень відповідно до мети та завдань. Зроблені зауваження не мають принципового значення і не зменшують наукову новизну та практичну значимість 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,**

доцент кафедри дерматовенерології, алергології,  
клінічної та лабораторної імунології

Національного університету охорони здоров'я  
України імені П. Л. Шупика,

кандидат медичних наук, доцент



Е.О. Мурзіна

