

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Солошенко Е.М.  
на дисертаційну роботу Якубі Ранда «Оптимізація терапії хворих на вугрову  
хворобу з супутньою кандидозною інфекцією», подану на здобуття  
наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю  
14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

**Актуальність обраної теми дисертації.** Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі дерматології – вугревій хворобі (ВХ) асоційованій з кандідозом та малосезіозом. Актуальність теми не викликає сумніву у зв'язку з різким збільшенням хворих з цією патологією як серед 80 % підлітків у віці 15-18 років, так і серед 11% населення похилого віку. Незважаючи на питому вагу досліджень, присвячених механізмам розвитку ВХ, багато аспектів її патогенезу залишаються або дискусійними, або зовсім не вивченими. Зокрема, дотепер немає даних щодо ролі ліпофільних дріжджоподібних грибів роду *Malassezia* в механізмах розвитку ВХ в той час як кандидозна інфекція в останній період у світі набула глобального характеру. Враховуючи вищеприведене, дисертант об'єктом дослідження обрав ВХ з супутнім маласезіозом і кандідозом шкіри, а предметом дослідження -: вивчення станів імунного гомеостазу, мікробіоценозу шкіри і водно-жирової мантії при цій патології. Тому дисертація Якубі Ранда є актуальною і своєчасною, оскільки автор з нових позицій підходить до прогнозування розвитку патологічного процесу при різних формах захворювання з подальшим удосконаленням лікувально-профілактичної тактики ведення хворих на ВХ асоційовану з кандідозом і малосезіозом.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Автором роботи, поставлена важлива мета - удосконалення лікувально-профілактичної тактики ведення хворих на ВХ асоційовану з кандідозом та малосезіозом шляхом розробки



комплексної диференційованої поетапної терапії з використанням етіотропних та патогенетичних препаратів на підставі вивчення стану імунного гомеостазу, мікробіоценозу шкіри та водно-жирової мантії. Для вирішення поставленої мети намічені адекватні задачі. В роботі використані сучасні методи дослідження, що дозволило автору максимально розширити розуміння перебігу патологічного процесу при ВХ асоційованій з кандидозом. Наукові положення і висновки дисертації засновані на достатній кількості клінічного матеріалу – результатах комплексного обстеження 120 хворих на різні форми ВХ.

**Достовірність і новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.** Об'єм досліджень, методичні підходи до вирішення поставлених задач, сучасні методи дослідження і статистичної обробки матеріалу свідчать про достовірність наукових положень і висновків, представлених у роботі, що рецензується. Автором вперше встановлені сучасні особливості клініко-епідеміологічного перебігу патологічного процесу при ВХ асоційованій з кандидозом і малосезіозом. У цих хворих, на відміну від хворих на ВХ без супутнього мікозу, встановлено ускладнений перебіг дерматозу. Вперше показана роль порушень мікробіоценозу шкіри в патогенезі ВХ асоційованій з кандидозом і малосезіозом, встановлено взаємозв'язок цих змін з особливостями клінічних проявів і ступенем мікробного обсіменіння шкіри. Вперше у хворих на ВХ асоційовану з маласезіозом і кандидозом виявлені порушення водно-ліпідної мантії. Дістало подальшого розвитку визначення значимості імунологічних показників у хворих із різними формами ВХ з оцінкою їх діагностичної інформативності. Вперше науково обґрунтовано метод диференційованого комплексного поетапного лікування з використанням комбінованих схем, які включають лікарські засоби з фунгіцидною та імунокорегуючою дією, дана клініко-лабораторна оцінка методу, визначені найближчі та віддалені результати терапії, а також підходи до диспансеризації. Практичним лікарям



запропоновані доступні об'єктивні клініко-лабораторні критерії визначення показань до призначення та проведення комплексної диференційованої поетапної терапії хворих на ВХ асоційовану з кандидозом і маласезіозом шкіри. Розроблено оригінальний диференційований спосіб раціональної поетапної комплексної терапії хворих на ВХ з супутньою кандидозною інфекцією шляхом призначення на фоні традиційної терапії сучасних вітчизняних протимікотичних (ітраконазол) і імунокорегуючих (тіотриазолін, субалін) засобів (патент на корисну модель №114196 UA, від 27.02.2017), що дозволило підвищити ефективність лікування за рахунок скорочення його терміну, підвищення кількості хворих з повною клінічною ремісією, подовження міжрецидивного періоду.

**Повнота положень дисертації в опублікованих працях і авторефераті.** Основні положення дисертації повністю висвітлено в авторефераті і 13 наукових працях, у тому числі статей 10, із яких 4 опубліковано в спеціалізованих наукових фахових виданнях України (у моно авторстві - 6), у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз, у збірниках наукових праць - 5, патент на корисну модель – 1, клінічна лекція з дерматовенерології та косметології – 1, тез – 1. Зміст автореферату ідентичний основним положенням дисертації. Положення роботи доповідались і обговорювались на науково-практичних конференціях: «Актуальні питання косметології та дерматології» (Запоріжжя, 2016, 2017), «Сучасні аспекти медицини та фармації-2017» (Запоріжжя 2017), «Актуальные вопросы дерм атологии, венерологии и ВИЧ/СПИД инфекции» (Харков, 2016), на засіданнях науково-практичної асоціації дерматовенерологів Запорізької області (2016, 2017), науково-практичній конференції у м. Харкові (2017).

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом комплексної НДР Запорізького державного медичного університету: «Розробка методів терапії та профілактики рецидивів



хронічних дерматозів та хвороб, що передаються статевим шляхом із урахуванням особливостей гомеостазу хворих та супутньої патології» (№ 0113U000800 державної реєстрації).

**Оцінка змісту дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 147 сторінках (21 сторінку займає список використаних джерел) і складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел (включає 193 роботи, з них 125 авторів України та країн СНД, 68 – далекого зарубіжжя), двох додатків. Роботу ілюстровано 14 таблицями.

У вступі відбито все необхідне, що відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів...».

В аналітичному огляді літератури автор розкриває сучасний стан проблемних питань ВХ і обґрунтовує необхідність дослідження, що проводиться. Огляд літератури складається із 3 підрозділів. В першому підрозділі «Особливості клінічних проявів, перебігу та механізмів розвитку ВХ на сучасному етапі» достатньо повно представлені погляди на патогенетичні аспекти і сучасний перебіг ВХ. В другому підрозділі «Регуляція інфекційно-запальних процесів в шкірі у хворих на ВХ» автор дає аналітичний огляд регуляторних процесів в шкірі, описує взаємозв'язок імунної системи з шкірою. Третій підрозділ «Етіологічна та патогенетична терапія ВХ» містить інформацію, яка базується на аналізі сучасної літератури про тактику ведення хворих на ВХ.

В другому розділі роботи дисертант дає опис матеріалів та методів дослідження: **клінічні; загальнолабораторні; імунологічні** (НСТ-тест, ІЛ-10, ІЛ-12; CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, імуноглобуліни основних класів G, A, M); **біохімічні** (вміст кальцію, кальцитоніну, паратгормону); **функціональні** (себометрія і корнеометрія, визначення рН-шкіри); **мікроскопічні та культуральні** дослідження мікробного пейзажу шкіри;



статистичні.

В третьому розділі представлена загально-клінічна характеристика 120 хворих на ВХ у віці від 16 до 27 років, при цьому у жінок (65,8 %) захворювання реєструвалося переважно у віці 16-21 рік, а у осіб чоловічої статі - у віці 22-27 років. Групу порівняння складала 20 хворих на ВХ, які не мали кандидоз шкіри, а групу контролю – 34 практично здорових осіб. За даними анамнезу переважна кількість хворих на ВХ страждало протягом 3-8 років. Папуло-пустульозні вугрі діагностовані у 102 із 120 хворих (85%), вузлові та кистозні у 18 (15%) в стадії загострення, при цьому II ступінь тяжкості встановлена у 40 (33,3%), III ступінь – у 62 (51,7%) і IV ступінь – у 18 (15%) обстежених. Із 120 хворих на ВХ у 100 виявлено маласезіоз шкіри що проявлявся у вигляді пітіріаза волосистої частини голови, ксероза Дар'є, комедонів, гнійного фолікуліта, різнокольорового лишая, себорейного дерматиту. Кандидоз у хворих на ВХ діагностовано у 60 обстежених..

Четвертий розділ «Патогенетичні порушення у хворих на вугрову хворобу з супутньою кандидозною інфекцією» складається із 3 підрозділів (1.Особливості водно-жирової мантії шкіри у хворих на вугрову хворобу з супутньою кандидозною інфекцією; 2. Мікробний пейзаж шкіри; 3.Імунний статус:функціональна активність фагоцитуючих клітин; основні популяції та субпопуляції лімфоцитів; вміст імуноглобулінів крові; цитокінетичний статус). Особливий інтерес привертає підрозділ 4.1, де представлені особливості водно-жирової мантії шкіри у хворих на ВХ з супутньою кандидозною інфекцією. За даними проведених досліджень у хворих реєструвалась підвищена жирність шкіри як обличчя ( $48,6 \pm 5,1$  мкг/см<sup>2</sup>), так і інших ділянок шкіри ( $36,2 \pm 4,1$  мкг/см<sup>2</sup>) більш виражена у хворих з четвертою та другою ступеню тяжкості хвороби (відповідно  $58,4 \pm 6,8$  мкг/см<sup>2</sup> і  $39,8 \pm 5,1$  мкг/см<sup>2</sup>, контроль  $34,8 \pm 4,82$  мкг/см<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ) на фоні зниження вологості шкіри особливо у хворих з четвертою ступеню тяжкості. Щодо рН шкіри, то цей показник різко зсувалася в лужну сторону, при цьому ступінь його зсуву



збільшувалась по мірі ускладнення шкірного процесу (на обличчі  $6,7 \pm 0,28$  при другому ступеню і  $7,4 \pm 0,38$  при четвертому ступеню, контроль –  $5,18 \pm 0,02$ ), при цьому найбільш виразні зміни водно-ліпідної мантії відмічені у хворих на ВХ ускладнену маласезіозом і кандидозом.

**Розділ 5 «Диференційовані показання і методика комплексної терапії хворих на ВХ з супутньою кандидозною інфекцією»** складається із 3-х підрозділів (1.Розподіл хворих на клініко-терапевтичні групи; 2.Методика диференційованої комплексної терапії хворих; 3.Клініко-лабораторна оцінка ефективності розробленої комплексної диференційованої терапії). В цьому розділі дисертантом представлена розроблена оригінальна методика комплексної диференційованої поетапної терапії хворих на ВХ з супутнім маласезіозом і кандидозом шкіри в залежності від виділених клініко-терапевтичних груп на підставі кластерного аналізу. Так, першій клініко-терапевтичній групі, яку склали хворі на ВХ з другою та третьою стадією тяжкості без явищ проліферації і значної пустулізації, на першому етапі до початку традиційного лікування рекомендувався прийом ітраконазолу по 100 мг двічі на добу після їжі протягом 14 днів, а потім у вигляді пульс-терапії по 200 мг двічі на добу (протягом 7 днів з інтервалом 3 тижні). В період інтервалу рекомендувався прийом азитроміцину по 500 мг 1 раз на добу, 6-8 діб. В якості гепатопротектора, імуномодулятора і антиоксиданта з мембраностабілізуючою і протизапальною дією, призначався тіотриазолін по 2,0 мл 2,5 % розчину внутрішньом'язово протягом 10 днів, а потім по 1 таблетці 2 рази на добу (25 днів). З метою імуномодуляції рекомендувався прийом субаліну двічі на добу по 1 чайної ложці з дозою препарату за 30 хвилин до їжі (20 днів). Зовнішня терапія проводилась за допомогою шампуня дісульфід селену, 20 днів щоденно, а потім 4-5 тижні через добу. На другому етапі приєднувалась традиційна терапія, додатково призначався левоцетиризин по 1 таблетці ввечері протягом 10 днів, а зовнішньо – шампунь дісульфід селену 1-2 рази на тиждень.



Другій клініко-терапевтичній групі з третьою та четвертою стадіями з пустулами, кістами та індуративними проявами до початку традиційної терапії рекомендувався прийом ітраконазолу по 100 мг двічі на добу після їжі, протягом 30 днів, потім препарат призначався у вигляді пульс-терапії по 200 мг 2 рази на добу з наступним інтервалом в 3 тижні. Під час інтервалу призначався азитроміцин по 500 мг 1 раз на добу (8-10 прийомів), тіоктова кислота по 600 мг 1 раз на добу (2 місяці). З метою імуномодуляції рекомендувався тилорон по 0,125 г на добу щодня, надалі по 0,125 г через добу (14 днів). Зовнішня терапія полягала в використанні шампуню дисульфід селену. На другому етапі приєднувалась традиційна терапія, додатково - левоцетиризин по 1 таблетці ввечері через добу (10 прийомів). У випадках торпідності до терапії проводився один курс тилорону. При зовнішній терапії використовувався шампунь дисульфід селен щоденно, а додатково – хлоргексидин перед сном на уражені ділянки на 0,5 – 1 години з наступним змивом водою з милом Dove щоденно (15 – 20 діб), потім 2 рази на тиждень (1 – 2 місяця).

Групи порівняння (30 хворих на ВХ з супутнім мікозом і 20 хворих на ВХ без супутнього маласезіозу і кандидозу) лікувалися традиційно без призначення фунгіцидних лікарських засобів (дієта, доксицилін, настійка ехінацеї, зовнішньо - фізіогель, адапален).

**В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження»** дисертант дає опис всіх отриманих результатів. Серед особливостей клініко-лабораторного перебігу ВХ з супутнім маласезіозом і кандидозом дисертант робить акцент на переважання III стадії захворювання; виразного кератозу в області фолікулів; гіперфункції сальних залоз у 95 % хворих; відсутності спонтанних та повних ремісій; резистентності до терапії; значного порушення мікробіоценозу шкіри; гіперкальціємії; пригнічення функції фагоцитів; зниження коефіцієнту  $CD4^+ / CD8^+$ , підвищення вмісту натуральних кілерів  $CD16^+$  та CD 22, як прояву імунорегуляторних порушень з наявністю імунодефіциту; вірогідного збільшення продукції Ig G, ІЛ – 10 та ІЛ – 12, як



свідчення гіперактивації протизапальних механізмів. При терапії за запропонованою методикою стабілізація і початок регресу проявів дерматозів у пацієнтів наступали в середньому на 8-12-й і 12-16-й дні лікування, сприятливий косметичний ефект - на 20-22-й дні лікування. Встановлено збільшення тривалості ремісій до 6-8 місяців, зменшення кількості рецидивів до 17,1% (у 12 із 70 хворих) з урахуванням запропонованих раціональних заходів по профілактиці і реабілітації. У той же час серед 50 хворих на ВХ, які лікувались за загальноприйнятою методикою, стабілізація проявів дерматозів в перші 10 днів лікування була відзначена тільки у 13 хворих, а задовільний косметичний ефект до 20-го дня лікування - тільки у 10 із 50 хворих (20%).

Висновки і автореферат дисертації відповідають чинним вимогам і відображають основний зміст роботи.

Із зауважень слід звернути увагу лише на те, що було б доцільно частину табличного матеріалу розділів 4 і 5 замінити графіками або діаграмами, а також виправити окремі орфографічні та стилістичні помилки. Зазначені зауваження не мають принципового характеру і не знижують загальної позитивної оцінки роботи.

У порядку дискусії хотілося б одержати від автора відповідь на такі питання:

1. На підставі проведених досліджень які Ваші уявлення про патогенез ВХ асоційованій з кандидозом ?
2. Чи використані Ваші дослідження про стан водно-ліпідної мантії при обґрунтуванні розробленого Вами способу диференційної поетапної терапії ВХ асоційованої з кандидозом ?
3. Ваші дослідження з мікробіозу шкіри і стану водно-ліпідної мантії у хворих на ВХ співпадають чи відрізняються від досліджень інших авторів? Чи входять результати цих досліджень в перелік пропонуємих Вами практичних рекомендацій ?



### Висновок.

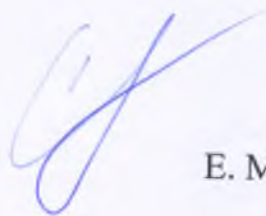
Дисертаційна робота Яакубі Ранда «Оптимізація терапії хворих на вугрову хворобу з супутньою кандидозною інфекцією» є закінченим самостійним науковим дослідженням, в якому отримані нові результати, що в сукупності вирішують наукове завдання суттєвого значення для дерматовенерології – підвищення ефективності лікування хворих на ВХ, що ускладнена кандидозною інфекцією шкіри, шляхом розробки комплексної диференційованої поетапної терапії з урахуванням досліджень імунного гомеостазу, мікробіоценозу шкіри, стану водно-жирової мантії.

Дисертація за актуальністю, обсягом і рівнем проведених досліджень, науковою новизною і практичною значимістю відповідає вимогам п. 11 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби.

Завідувач лабораторії алергології

ДУ "Інститут дерматології та  
венерології НАМН України",

д.мед.н., професор



Е. М. Солошенко



ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
"ІНСТИТУТ ДЕРМАТОЛОГІЇ ТА ВЕНЕРОЛОГІЇ  
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ  
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"  
ПІДПИСИ ЗАСВІДЧУЮ

Мед. Від. кадрів  
Гашко (посад.) / Науковець (підпис)