

## **ВІДГУК**

офіційного опонента к. мед.н., доцента Савоськіної В.О.

на дисертаційну роботу Мангушевої Вікторії Юріївни

### **"ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ БІОЦЕНОЗУ ШКІРИ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ У ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ"**

**представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних  
наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби**

**Актуальність обраної теми.** Дисертаційна робота Мангушевої Вікторії Юріївни присвячена важливій проблемі - підвищенню ефективності лікування хворих на алергодерматози шляхом розробки комплексного методу терапії на підставі вивчення змін біоценозу шкіри та кишечника і імунного статусу.

Актуальність теми впливає зі стану захворюваності на алергодерматози в усьому світі та в Україні за останні роки. В даний час в світі відзначається неухильне зростання частоти і поширеності алергічних захворювань шкіри: атопічного дерматиту, контактного дерматиту, екземи, від яких в ряді країн страждає до 25% населення. Крім того, повсюдно спостерігається наростання тяжкості перебігу та торпідності алергодерматозів до терапії, що проводиться.

В патогенезі алергодерматозів важливе значення мають зміни епідермального бар'єру і/або імунні дисфункції, порушення мікробіоценозу шкіри. Важливу участь у розвитку імунопатологічних реакцій у хворих на алергодерматози беруть прозапальні та протизапальні цитокіни, з'ясовується роль толл-подібних рецепторів-активаторів вродженого імунітету в патогенезі алергодерматозів.

Однак наявні методи сучасної діагностики та лікування, застосовані при даній патології, не завжди є ефективними й потребують удосконалення.

З огляду на викладене вище, актуальність даного дослідження не викликає сумнівів і спрямована на розв'язання практичних завдань охорони здоров'я населення України.

Дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні.

Автор у своїй роботі досяг мети й успішно впорався із поставленими завданнями (їх 5).

1. Вивчити особливості біоценозу шкіри у хворих на алергодерматози.
2. Вивчити біологічні особливості мікрофлори, виявленої у хворих на алергодерматози. Визначити властивості та ферментативні особливості флори, що колонізує шкіру хворих на алергодерматози.
3. Вивчити поліморфізм генів TLR, а також сироватковий рівень прозапального цитокіну інтерлейкін-17А (ІЛ-17А). З'ясувати їх участь у розвитку запалення у хворих на алергодерматози.
4. Вивчити можливості та вдосконалити методи корекції порушень мікробіоценозу шкіри і кишечника шляхом ступінчастої сорбційної терапії у складі традиційного лікування.
5. Вивчити динаміку біоценозу шкіри при використанні комбінованих зовнішніх препаратів і монопрепаратів, що містять кортикостероїди та протимікробні засоби. Розробити рекомендації щодо альтернативного методу комплексного зовнішнього лікування.

**Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків та рекомендацій.** Сформульовані в дисертаційній роботі Мангушевої В.Ю. основні положення, висновки і рекомендації базуються на достатній кількості спостережень –154 хворих на алергодерматози: 50 (32,5%) хворих на atopічний дерматит (АД); 52 (33,8%) хворих на істинну екзему; 52 (33,8%) хворих на мікробну екзему.

Для поглибленого вивчення етіології, патогенезу, та особливостей клінічних проявів алергодерматозів було використано широкий спектр загальноклінічних (постановка діагнозу, визначення ступеня тяжкості перебігу дерматозу, контроль ефективності лікування), імуноферментних (визначення рівня ІЛ-17А методом твердофазного аналізу за допомогою імуноферментного аналізатора), бактеріологічних (комплексна мікроскопічна та культуральна оцінка мікробіоценозу кишечника, шкіри та верхніх дихальних шляхів), генетичних (визначення та аналіз поліморфізму гена *TLR 1-1602S* за методом

поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів за Johnson C. M.), та статистичних методів дослідження, що дало можливість виконати поставлені задачі, зробити обґрунтовані висновки.

**Достовірність і наукова новизна наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Достовірність результатів дослідження перевірена авторами й підтверджена сучасними відомими методами математичної статистики й аналізу. Обґрунтованість і достовірність результатів дослідження забезпечують інформативні фото, таблиці.

Автором доповнено уявлення про особливості біоценозу шкіри при різних алергодерматозах, та характеристику чутливості виділеної мікрофлори до антибактеріальних засобів на сучасному етапі.

Дисертантом уперше встановлено особливості поліморфізму гену *TLR1-1602S* у хворих на алергодерматози. Зокрема визначено превалювання неактивних та малоактивних генотипів у хворих на АД та істинну екзему, за виключенням хворих на мікробну екзему при тяжкому її перебігу.

Дисертантом уперше показано, що вміст ІЛ -17А в сироватці крові можна використовувати як маркер загострення алергодерматозів, а також слугувати показником оцінки ефективності терапії.

Автором вперше вивчено динаміку біоценозу шкіри у хворих на алергодерматози в умовах проведення ступінчастої ентеросорбції та встановлено більш виражений вплив на розв'язання клінічних ознак захворювання та нормалізацію біоценозу шкіри при проведенні етапного зовнішнього лікування з використанням засобів антибактеріальної дії та топічних стероїдів у порівнянні з використанням комбінованих препаратів зовнішньої дії (фіксованих комбінацій подібного складу).

**Цінність для науки та практичної охорони здоров'я отриманих автором результатів дисертації.**

Запропоновано ступінчастий метод ентеросорбції з використанням ентеросорбентів з різними властивостями, що дозволяє підвищити ефективність комплексної терапії хворих на алергодерматози, метод етапної зовнішньої

терапії з використанням антибактеріальних засобів та топічних стероїдів.

Надані пропозиції використовувати рівень ІЛ-17 у якості маркеру загострення алергодерматозів та показника ефективності лікування.

Наукові результати дисертаційної роботи широко впроваджені та використовуються в практичній охороні здоров'я клініки ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», КНП «Харківський міський шкірно-венерологічний диспансер № 1» Харківської міської ради, КНП «Харківський міський шкірно-венерологічний диспансер № 2» Харківської міської ради, КНП Харківської обласної ради «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1» (м. Харків), КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер» Запорізької обласної ради, Полтавського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру, а також у навчальний процес кафедри дерматології та венерології Одеського національного медичного університету.

**Повнота викладу наукових положень, висновків і практичних рекомендацій сформульованих у дисертації.** Основні наукові положення, висновки та отримані результати в повній мірі висвітлені у 16 друкованих праць, з них 6 – статті в наукових фахових журналах України (1 – в моноавторстві), 6 статей входять до міжнародних наукометричних баз Index Copernicus, Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory, ResearchBib, Erih Plus, SIS, ШІФ, ROAD, «Наукова періодика України» Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського, РІНЦ, 2 статті у закордонних виданнях, 7 тез доповідей. Одержано 1 патент України на корисну модель.

#### **Оцінка змісту дисертації.**

Дисертація викладена на 189 сторінках, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, рекомендацій, списку літератури, що містить 183 джерела (94 – кирилицею і 89 – латиницею), та двох додатків. Текст дисертаційної роботи ілюстрований 23 таблицями та 29 рисунками.

У **вступі** наведено актуальність обраної теми, чітко визначено мету, задачі, наукову новизну та практичне значення роботи, відображено зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темою науково-дослідної роботи ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» «Вивчити роль мутацій гену філагрину в порушенні епідермального бар'єру у хворих на хронічні дерматози і розробити методи корекції виявлених проявів» (номер держреєстрації 0117U000983).

У **«Огляді літератури»** здобувачем особливо докладно представлена актуальність проблеми алергодерматозів, загальні уявлення про патогенез алергодерматозів, роль мікробіоценозу людини у виникненні алергодерматозів, актуальні питання імунопатогенезу алергодерматозів та сучасні принципи лікування алергодерматозів. Представлений огляд літератури обґрунтовує доцільність проведеного дослідження.

**В розділі 2 «Матеріали та методи дослідження»** наведені критерії включення і виключення пацієнтів в дослідження, принципи і алгоритм розподілу пацієнтів в досліджуваних групах. Дисертантом представлено обраний комплекс сучасних клінічних, лабораторних, інструментальних, в т.ч. імунологічних, молекулярно-генетичних та статистичних методів досліджень, що дозволяють отримати достовірні, високоінформативні результати.

**Розділ 3** присвячений клінічній характеристиці хворих на алергодерматози. Автор ретельно у підрозділі 3.1 наводить загальну характеристику пацієнтів, що увійшли у дослідження. У підрозділі 3.2 наводить анамнестичні показники хворих на алергодерматози. За результатами порівняльного аналізу між групами пацієнтів залежно від основного діагнозу дисертантом виявлено певні відмінності. Зокрема, менша кількість пацієнтів у віці від 18 до 44 років серед хворих на АД та ІЕ порівняно з МЕ, збільшення у хворих на МЕ пацієнтів віком від 60 до 74 років. Крім цього, при АД та ІЕ відмічався більш ранній початок захворювання та його більша тривалість із загостреннями частіше навесні та восени, у той час, як при МЕ відмічалось збільшення частоти загострень незалежно від сезону. Також для хворих на АД

та ІЕ більш характерна можлива спадковість захворювання і наявність супутньої патології, особливо з боку органів травної системи. Дисертантом відображена вихідна вираженість окремих клінічних проявів та тяжкість алергодерматозів. Дисертантом визначено, що незважаючи на певні відмінності анамнестичних та клінічних даних у хворих на алергодерматози залежно від основного діагнозу (АД, ІЕ або МЕ), знайдено багато загальних характеристик, що є непрямим доказом спільних ланок патогенезу, для з'ясування яких виконано подальший аналіз.

**В розділі 4** дисертантом надається аналіз мікробіоценозу основних біотопів хворих на алергодерматози. Автором виявлено, що у період загострення (до початку лікування) у більшості хворих на алергодерматозами, що увійшли у дослідження, особливо у хворих на АД, виявлено ознаки порушень мікробіоценозу, які полягали у пригніченні індигенної мікрофлори та активації умовно-патогенної мікрофлори з високим патогенним потенціалом. У багатьох випадках ці зміни були універсальними, тобто спостерігались у всіх біотопах (на шкірі, у виділеннях із зіву, носу та у вмісті товстої кишки). Дисертантом було зроблено висновок, що необхідність цілеспрямованої корекції цих порушень незалежно від основного діагнозу.

**У розділі 5** дисертантом надається аналіз про вміст інтерлейкіну-17А в сироватці крові хворих на алергодерматози. Дисертантом було зроблено висновок, що у хворих на алергодерматози під час загострення захворювання спостерігається значне збільшення рівня ІЛ-17А в сироватці крові. Це збільшення має значиму пряму кореляцію з тяжкістю перебігу захворювання, що свідчить про важливість імунного механізму в патогенезі захворювання та ролі прозапальних цитокінів. Ступінь цих порушень також залежить від вираженості змін мікробіоценозу, що є доказом необхідності його корекції.

**У розділі 6** дисертантом відображені та проаналізовані результати дослідження поліморфізму гена *TLR-11602S*. Дисертантом визначено, що у хворих на алергодерматози є наступні особливості: у хворих на АД та ІЕ зустрічалися тільки неактивні та малоактивні генотипи, що свідчить про

недосконалість системи вродженого антиінфекційного захисту та є можливою причиною великого ступеня обсіменіння біотопів патогенною та умовно-патогенною флорою. Також у хворих на МЕ головною особливістю було те, що активний генотип найчастіше зустрічався при тяжкому перебігу захворювання, що можна пояснити наявністю дисбалансу прозапальних факторів, які утворюються під час активації TLR1, та протизапальних факторів на фоні автоімунних порушень у цих хворих. Непрямим доказом цих взаємовідносин є значний рівень прозапального ІЛ-17А, що був виявлений у цих хворих.

У розділі 7 дисертант проводить аналіз результатів лікування хворих на алергодерматози залежно від методу лікування. У підрозділі 7.1 автор надає результати застосування ступінчастої сорбційної терапії у хворих на алергодерматози. У підрозділі 7.1.1 надана динаміка клінічних проявів захворювання в процесі лікування. Зроблено висновок що застосування ступінчастої сорбційної терапії дозволяє швидше купірувати запальний процес, про що свідчать як більш позитивна динаміка загальної тяжкості алергодерматозів, так і частота виявлення їх окремих клінічних проявів.

У підрозділі 7.1.2 надається динаміка стану мікробіоценозу в процесі лікування. Автором зроблено висновок про позитивну динаміку якісного складу мікробіоти шкіри під впливом ступінчастої ентеросорбції, що свідчить про ефективність цього методу у складі комплексної терапії хворих на алергодерматози.

У підрозділі 7.1.3 надається динаміка рівня інтерлейкіну-17А в процесі лікування. Автором надається що, лікування хворих на алергодерматози незалежно від діагнозу та методу лікування призводить до зниження збільшеного в періоді загострення рівня ІЛ -17А. Але ступінчаста сорбційна терапія сприяє більш значному зниженню збільшеного рівня ІЛ -17А, особливо у хворих на АД та МЕ. Це свідчить про доцільність сорбційної терапії у хворих на алергодерматози не тільки при наявності патології ШКТ, але й при значно збільшеному рівні ІЛ -17А.

У підрозділі 7.2 дисертант обґрунтовує результати застосування етапної

зовнішньої терапії у хворих на алергодерматози. У підрозділі 7.2.1 дисертантом відображено динаміку клінічних проявів захворювання в процесі лікування; у підрозділі 7.2.2 - динаміку стану мікробіоценозу в процесі лікування; у підрозділі 7.2.3- динаміку рівня інгтерлейкіну-17А в процесі лікування.

Автором встановлено, що застосування ступінчастої сорбційної терапії призводить до більш швидкого покращення стану пацієнтів – на 7 та 14 добу лікування. Спостерігалось більш значне зниження тяжкості захворювання та частоти виявлення найбільш тяжких окремих клінічних симптомів порівняно з групою пацієнтів, які отримували традиційну терапію без ентеросорбції. Крім цього, застосування ступінчастої сорбційної терапії у хворих на алергодерматози сприяло нормалізації мікробіоценозу кишечника та шкіри.

При порівнянні ефективності двох підходів до зовнішньої терапії за результатами аналізу динаміки клінічних проявів алергодерматозів встановлено, що незалежно від діагнозу, застосування етапної зовнішньої терапії призводить до більш швидкого та значного зниження тяжкості захворювання та регресу клінічних симптомів порівняно з групою пацієнтів, які отримували лікування комбінованим топічним препаратом. Автором зроблено висновок, що застосування етапної зовнішньої терапії також сприяло нормалізації мікробіоценозу шкіри. При цьому ступінчаста сорбційна терапія була більш ефективною у хворих на АД, етапна зовнішня терапія була більш ефективною у хворих на МЕ. Дисертантом зроблено висновок, що застосування запропонованих методів лікування (ступінчастої ентеросорбції та етапної зовнішньої терапії) призводить до більш швидкого покращення стану пацієнтів, нормалізації мікробіоценозу та імунного статусу.

**У розділі 8** автором проведено аналіз та узагальнення результатів дослідження. Аналіз найближчих та віддалених результатів лікування підтвердив ефективність запропонованого підходу.

Аналіз та узагальнення результатів дослідження проведено із справжнім розумінням проблеми, здатністю автора до глибокого аналізування та інтерпретації отриманих результатів, вмінням робити висновки.



Робота добре ілюстрована, представлена таблицями та малюнками  
Отримані дані, висновки (їх 6) й практичні рекомендації, розроблені на їх  
основі, є обґрунтованими.

З приводу роботи слід зробити деякі зауваження:

1. Невдалі висловлювання і стилістичні похибки.

У порядку дискусії хотілося б одержати від дисертанта відповіді на  
наступні **запитання:**

1. Чому Ви запропонували саме ступінчасту ентросорбцію?
2. Чи має практичну значущість визначення ІЛ-17?

Вказані недоліки не зменшують достоїнств дисертаційної роботи.

**Висновок.** Дисертаційна робота Мангушевої Вікторії Юріївни  
«ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ БІОЦЕНОЗУ ШКІРИ ТА ЇХ  
КОРЕКЦІЯ У ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ» є самостійною  
завершеною науково-дослідною працею. Отримані результати дослідження  
можуть бути впроваджені в системі охорони здоров'я. За своєю актуальністю,  
новизною, теоретичним та практичним значенням, ступенем обґрунтованості та  
достовірністю положень, висновків і рекомендацій дисертаційна робота  
відповідає вимогам п. 11 „Порядку присудження наукових ступенів...” щодо  
дисертацій поданих на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за  
спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби.

Рецензент:

доцент кафедри дерматовенерології

Харківської медичної академії

післядипломної освіти,

кандидат медичних наук, доцент



В.О. Савоськіна