

ВІДГУК
офіційного опонента
на дисертацію Сербіної Інесси Михайлівни
«Гніздова алопеція: клініко-морфологічні та патогенетичні
аспекти, лікувально-діагностична тактика», представлену на здобуття
наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю
14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

Актуальність теми. Гніздова алопеція - генетично детерміноване хронічне запальне захворювання волосяних фолікулів, що призводить до порушення емоційної сфери, соціальної дезадаптації, істотно погіршує якість життя пацієнта і його родичів. Клінічна гетерогенність, непередбачуваний характер перебігу цього захворювання диктує необхідність удосконалення діагностичного процесу, виділення можливих прогностичних критеріїв. В основі механізмів розвитку гніздової алопеції лежать клітинно-опосередковані імунні реакції, пов'язані з *T*-лімфоцитами і змінами цитокінового профілю, генетичними факторами і екзогенними тригерами, в умовах порушення імунної толерантності волосяного фолікула. Особливий інтерес заслуговує вивчення взаємозв'язку імунної та інших найважливіших систем організму, що беруть участь в ініціації й регуляції автоімунного запалення при цій хворобі. Складність взаємодії різних патогенетичних факторів у розвитку гніздової алопеції обумовлює недостатню ефективність існуючих терапевтичних методів і обґрунтовує пошук нових можливостей в лікуванні цього дерматозу.

З урахуванням цього, вивчення ролі імунологічних, ангіогенних, адаптаційно-регуляторних механізмів розвитку захворювання та їх взаємозв'язок із клінічними особливостями дерматозу є актуальним

напрямок, який може дозволити розкрити нові ланки патогенезу, оптимізувати діагностику та лікування гніздової алопеції.

Зв'язок з науковою тематикою. Дисертаційна дослідження є частиною науково-дослідної роботи кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти відповідно до напрямку науково-дослідних робіт за темою: «Удосконалення методів терапевтичної корекції хронічних дерматозів на підставі дослідження їх патогенезу та сучасних клінічних особливостей» та «Оптимізація терапії хронічних дерматозів на підставі вивчення клінічних особливостей та патогенетичних механізмів» (номери держреєстрації 0112U000976 та 0118U000302.). Дисертантом особисто вивчено особливості клінічних проявів і перебігу, удосконалено діагностику хворих на гніздову алопецію з використанням дерматотрихоскопії, проведено аналіз морфологічних, патофізіологічних, імунологічних та гормональних змін, розроблено алгоритм патогенетичної терапії з урахуванням виявлених порушень та оцінено його ефективність.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Представлені в дисертації наукові положення, висновки та рекомендації базуються на достатній кількості спостережень за 156 хворими на гніздову алопецію, засновані на комплексному рішенні задач із використанням адекватних методів дослідження: загально-клінічних, психологічних, інструментальних, імуноферментних, біохімічних патоморфологічних, імуногістохімічних. Аналіз результатів опрацьовано сучасними статистичними методами, що дозволило дисертанту досягти поставлених мети та завдань роботи, зробити обґрунтовані та достовірні висновки.

Достовірність і наукова новизна наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Основні наукові положення та висновки дисертаційної роботи сформульовані на основі дослідження

хворих на гніздову алопецію з використанням сучасних та інформативних методів дослідження, які дозволили вважати результати достовірними відповідно поставленим меті та задачам наукової роботи.

Наукова новизна дисертації полягає в тому, що автором уперше доведено залежність ультраструктурних характеристик морфологічних та імуногістохімічних змін у вогнищі запалення цього дерматозу від стадії патологічного процесу. Уперше у хворих на гніздову алопецію визначено порушення стану *HSP-70* та показано зміни цитокінового гомеостазу, роль *IL-17* в імунопатогенезі гніздової алопеції, проведено аналіз порушень з клініко-лабораторними показниками. Уперше виявлено у хворих з цим захворюванням дисбаланс маркерів ангіогенезу (*sVEGFR1*, *VEGF* та *EGF*, *NO*, *iNOS* та *cNOS*), первинне значення з яких мають зрушення рівня *VEGF*, *iNOS*, що створює умови для розвитку ендотеліальної дисфункції, імунозапальних реакцій.

Доповнено дані щодо існування змін рівня адаптаційно-регуляторних гормонів з виснаженням регуляторних механізмів організму при гніздовій алопеції. Уперше встановлено складні та тісні взаємозв'язки між досліджуваними показниками, що вказує на дисбаланс інтегральних систем регуляції патогенетичних механізмів. Визначено прогностичні критерії, що дозволяють на ранніх стадіях розвитку захворювання виявити пацієнтів з несприятливим перебігом і високим ризиком розвитку тяжкого перебігу.

Науково обґрунтовано доцільність використання диференційованого підходу в терапії гніздової алопеції з урахуванням виявлених патогенетичних порушень, ступеня тяжкості та активності патологічного процесу.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та запропоновано використання індексу тяжкості гніздової алопеції, який дає можливість об'єктивно та комплексно оцінити втрату волосся на різних ділянках, ураження нігтьових пластинок, тест натягнення волосся та

дерматотрихоскопічні маркери захворювання, що підвищує точність клінічних оцінок. Виділено основні дерматотрихоскопічні маркери гніздової алопеції у хворих залежно від стадії патологічного процесу. Запропоновано визначення рівня *IL-17*, *HSP-70*, *VEGF* та *iNOS*, як найбільш значущих факторів для прогнозування можливості розвитку та визначення характеру клінічного перебігу захворювання.

Розроблено, науково обґрунтовано та запропоновано комплексний патогенетично обґрунтований диференційований метод лікування хворих на гніздову алопецію з використанням ГКС в різних формах та дозах, Тівортіну, Даларгіну, а також місцевого 5% розчину міноксидилу, що дозволило підвищити ефективність лікувальних заходів, одержати позитивні результати у 79,4% пацієнтів, що в 1,5 рази вище, ніж при використанні традиційної терапії, у 3,3 рази знизити кількість рецидивів, нормалізувати більшість імунологічних показників, стан ангіогенних факторів і адаптаційних механізмів. Доведено використання сульфасалазину в лікуванні пацієнтів з цим захворюванням, які стійкі до ГКС та інших терапевтичних методів.

Ступінь впровадження результатів роботи. Апробовані результати дисертаційних досліджень впроваджено в практичну роботу КНП ХОР «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер №1», КНП «Міський шкірно-венерологічний диспансер №1» ХМР, КНП «Міський шкірно-венерологічний диспансер №4» ХМР, КП «Кременчуцький обласний шкірно-венерологічний диспансер ПОР», КП «Рівненський обласний шкірно-венерологічний диспансер» РОР, КП «Обласний шкірно-венерологічний диспансер» ДОР, також у навчальний процес кафедр дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, дерматології, венерології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, загальної та клінічної

імунології та алергології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.

Повнота викладу дисертації в опублікованих роботах. Основні наукові положення, отримані результати та висновки у повній мірі висвітлено у 35 друкованих працях, у тому числі статей – 21, в том числі журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз *SCOPUS*, *Google Scholar*, РІНЦ та ін., у закордонних виданнях, у матеріалах наукових форумів різного рівня, включаючи міжнародні, отримано 2 патенти на корисну модель. Результати дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на науково-практичних медичних конференціях та конгресах як в Україні, так і за кордоном.

Оцінка змісту дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 301 сторінці машинописного тексту, складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, рекомендацій, списку використаних джерел, що включає 366 найменувань, з них 113 - кирилицею, та 253 латиницею. Дисертацію ілюстровано 43 таблицями та 50 рисунками.

В анотації стисло та чітко представлено матеріали дисертаційної роботи українською та англійською мовами, подано список публікацій за темою дисертації.

У вступі автор обґрунтувала актуальність обраної теми, розкрила мету і завдання дослідження, чітко визначила об'єкт і предмет дослідження, наукову новизну і практичне значення роботи.

В огляді літератури дисертантом наведено критичний аналіз використаних джерел, представлено сучасний стан проблеми захворюваності, викладено головні аспекти етіопатогенезу та проаналізовано існуючі на сьогодні методи терапії гніздової алопеції. Обґрунтовується актуальність вивчення імунологічних та регуляторно-

адаптаційних порушень, стану ростових факторів та медіаторів ангіогенезу, що дозволило б виявити нові напрямки фармакотерапії, підвищити ефективність лікування.

У вступі автор розкриває актуальність обраної наукової проблеми, обґрунтовує доцільність запланованих досліджень. Відображено зв'язок дослідження із плановою науково-дослідною тематикою кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Мета дослідження сформульована ясно і чітко, поставлені завдання – конкретні й обґрунтовані. Розкрито наукову новизну та практичне значення роботи.

В розділі «Матеріали і методи» детально викладено комплекс методів дослідження, в тому числі імунологічні, спектрофотометричні, морфологічні, інструментальні та статистичні. Представлено методику визначення розробленого автором індексу тяжкості гніздової алопеції, анкетування для оцінки *DLQI*.

В розділі «Клініко-інструментальна характеристика хворих на гніздову алопецію» показано різноманітність проявів цього дерматозу, що зумовлено локалізацією й поширеністю патологічного процесу, стадією розвитку, коморбідними станами. Ранній дебют відзначено у 44,8% пацієнтів, у 58,5% хворих траплялося від 2 та більше рецидивів захворювання. Сімейний характер хвороби відзначили 17,9% пацієнтів. Чітко показано діагностичні трихоскопічні маркери гніздової алопеції, які мали кореляцію зі стадією патологічного процесу. Виявлено прогностичні критерії тяжкого перебігу цього захворювання. Доречним слід вважати наведення витягів з історій хвороб декількох хворих з незвичайним перебігом гніздової алопеції.

В розділі 4 автор, узагальнюючи дані морфологічного та імуногістохімічного дослідження по встановленню фенотипу клітин запального інфільтрату і реакції прозапальних цитокінів, стверджує, що

зміни у вогнищі запалення залежать від стадії патологічного процесу. Високий вміст лімфоцитів *CD8+* за рахунок кооперації з *T*-хелперами (*CD4+*), макрофагами формував при гніздовій алопеції опосередковану *T*-клітинами цитотоксичну імунну відповідь, асоційовану з *NK*-клітинами. В активну стадію захворювання визначався масивний запальний інфільтрат з переважанням цитотоксичних *T*-лімфоцитів (достовірне збільшення *CD8+*, *CD4+*, *CD56+*, *CD68+*) і підвищеним вмістом прозапальних цитокінів (достовірне збільшення *IL-1*, *IL-6* та *TNF-α*). Навпаки, у хронічна стадія гніздової алопеції характеризувалася фібропластичними та, місцями, атрофічними процесами, спостерігався мінімальний ступінь клітинної відповіді у вигляді зменшення запального інфільтрату. Автор висловлює думку, що в основі патогенезу раннього фіброзування при хронізації захворювання може полягати неконтрольована імунна відповідь, пов'язана з гіперцитокінемією в активну стадію.

Розділі 5 складається з двох підрозділів, в яких наведено докладну характеристику стану цитокінів та аналіз рівня *HSP-70* у хворих залежно від особливостей перебігу гніздової алопеції. Збільшення значення *HSP-70* при цьому дерматозі на тлі підвищення *IL-1β* і *IL-17*, найбільш яскраво було виражено в активну стадію, що підтверджувалось наявністю кореляційних зв'язків між показниками. Це обґрунтувало можливість визначення їх при гніздовій алопеції як маркерів активного патологічного процесу. Рівень протизапальних *IL-4* та *IL-10* був достовірно нижчим при активному перебігу, підвищувався в хронічну стадію цього дерматозу, але не досягав значень контрольної групи. Визначено динаміку збільшення маркерів запалення патологічного процесу (*IL-17*, *IL-1β* та *HSP-70*) від легкого до важкого ступеня тяжкості. Найбільш виражені порушення відзначено при важкому ступені тяжкості з активними проявами захворювання. Виявлені тісні кореляційні взаємозв'язки між показниками вказували на роль їх порушень у патогенезі гніздової алопеції.

Розділі 6 присвячено вивченню маркерів ангиогенезу залежно від ступеня тяжкості, активності та тривалості гніздової алопеції. В активну стадію із середнім і тяжким ступенем перебігу цього захворювання значення показника *VEGF* було достовірно вищим відносно його значення у групі контролю. Слід вказати, що при хронічному перебігу рівень *VEGF* достовірно знижувався при всіх ступенях тяжкості, однак мінімальним був у хворих з тяжким перебігом. Тяжкий ступінь супроводжувався значним зниженням концентрації *sVEGFR1* в активну стадію, підвищенням при хронізації захворювання, що, можливо, мало компенсаторне значення. Вміст показника *EGF* підвищувався у всіх хворих з цим дерматозом. При ознаках прогресування захворювання у хворих тяжкого ступеня тяжкості рівень показників *NO*, *NO₃*, *iNOS* був максимально високим. У хронічній стадії їх значення достовірно зменшувалися відносно рівня при активному перебігу. При тривалості цього захворювання до 1 року порушення вмісту *NO*, *NO₃* та *iNOS* відзначалося в бік збільшення. При аналізі багатофакторної моделі встановлено, що більшість показників були предикторами захворювання, при цьому *VEGF* та *iNOS* впливали на розвиток цього дерматозу більшою мірою.

У зв'язку з даними фактами, автор робить важливий висновок, що застосування препаратів з ангиопротекторним ефектом вкрай небажано в активну стадію гніздової алопеції, оскільки виражена експресія *VEGF*, *iNOS* на ранніх стадіях патологічного процесу може призвести до склерозування судин із подальшим ремоделюванням перифолікулярної тканини, зокрема, її дезорганізації з формуванням фіброзу в результаті додаткової стимуляції ангиогенезу.

В розділі 7 представлено данні дослідження адаптивних гормонів залежно від клінічних проявів гніздової алопеції та аналіз якості життя хворих. При прогресуванні цього захворювання, тривалості хвороби до трьох років і тяжкому перебігу відбувалося посилення секреції кортизолу,

з яскравою активною захисною реакцією організму, але вона, ймовірно, була недостатньою в умовах посиленої антигенної стимуляції. Як результат при переході в хронічну стадію, а також при більш тривалому перебігу спостерігалось зниження рівня кортизолу щодо його значення в групі контролю, можливо, за рахунок підвищеної його утилізації та виснаження функціональної активності кори надниркових залоз. Рівень інсуліну у хворих на гніздову алопецію мав різноспрямовані значення: збільшувався в хронічну стадію і при тривалості понад трьох років; зменшувався при тяжкому ступені і при тривалості до трьох років. Усі варіанти характеризували різний ступінь тяжкості впливу стресового чинника і свідчили про механізми, за допомогою яких організм прагне досягти стану резистентності. Значення коефіцієнта К найбільш яскраво демонструвало зміни в адаптаційній системі. Неадекватну реакцію гормонів на імунозапальні стимули автор розцінює як фактор можливої хронізації патологічного процесу.

В розділі 8 дисертант детально обґрунтовує, що отримані результати проведених досліджень диктують етапність терапевтичних впливів і необхідність розробки комплексного диференційованого методу лікування пацієнтів з гніздовою алопецією з урахуванням стадійності перебігу захворювання та ступеня тяжкості. Диференційоване призначення ГКС, донатору аргініну Тівортіну, препарату зі стрес-протекторною і адаптогенною діями Даларгіну, а також місцевого 5% розчину міноксидилу дозволило підвищити ефективність лікування, зменшити кількість рецидивів, нормалізувати більшість імунологічних показників, стан ангіогенних факторів і адаптаційних гормонів, знизити індекс тяжкості та підвищити якість життя хворих. Переконаливо продемонстровано, що використання сульфасалазину у хворих на гніздову алопецію, що стійкі до ГКС та інших терапевтичних методів, було достатньо ефективним.

Розділ аналіз та узагальнення результатів дослідження присвячено обговоренню отриманих даних.

Висновки дисертації обґрунтовані та є логічним результатом її основних положень.

Оцінюючи дисертаційну роботу в цілому позитивно, мають місце наступні зауваження та запитання:

1. В огляді літератури можна скоротити матеріал про використання препаратів біологічної терапії та *JAK*-інгібіторів при гніздовій алопеції.

2. В розділі 8 можна було більш детально зупинитися на механізмі дії запропонованих Вами препаратів.

3. В розділі аналіз та узагальнення результатів дослідження доцільно більш стисло привести методику підрахунку індексу тяжкості гніздової алопеції.

1. Як Ви можете пояснити, що при тотальній та універсальній алопеції кількість жовтих точок достовірно знижувалася порівняно з пацієнтами з меншим відсотком втрати волосся, враховуючи встановлену кореляцію трихоскопічних маркерів зі стадією процесу?

2. Яка, на Ваш погляд, коморбідна патологія впливає на перебіг гніздової алопеції?

3. Чому для оцінки стану маркерів ангиогенезу при гніздовій алопеції крім судинного ендотеліального фактору росту (*VEGF*) та його розчинного рецептору було обрано епідермальний фактор росту (*EGF*)?

Висновок. Дисертаційна робота Сербіної Інесси Михайлівни «Гніздова алопеція: клініко-морфологічні та патогенетичні аспекти, лікувально-діагностична тактика» є закінченим науковим дослідженням, у якому вирішена важлива наукова проблема – підвищення ефективності

терапії хворих на гніздову алопецію шляхом розробки патогенетично обґрунтованого диференційованого методу лікування із застосуванням розробленого терапевтичного алгоритму на підставі вивчення клінічних, морфологічних, патофізіологічних, імунологічних та гормональних особливостей захворювання. За актуальністю, методологією, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірністю положень, висновків і рекомендацій повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08 2015 р.), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби.

Професор кафедри
шкірних та венеричних хвороб
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
МОЗ України»,
доктор медичних наук, професор



Горбунцов В.В.