

## **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 (ГА) є запальним захворюванням волосяних фолікулів із нерубцевим типом випадіння волосся на волосистій частині голови та інших ділянках шкірного покриву. Ранній початок, виражений клінічний поліморфізм, нерідко тяжкий перебіг з повною втратою волосся, соціальна та психологічна дезадаптація, торпідність до проведеної терапії, необхідність постійного лікарського моніторингу роблять цю проблему значущою для практичної охорони здоров'я.

Накопичені до теперішнього часу факти свідчать про складність етіопатогенезу ГА. В основі розвитку захворювання передбачається автоімунний механізм пошкодження волосяного фолікула, який веде до порушення імунної толерантності клітин. Втрата волосся при ГА є результатом не тільки прямого впливу на волосяні цибулини активованих Т-лімфоцитів, а й цитокінів, факторів росту, біологічно активних речовин. Але незважаючи на дослідження з проблеми ГА, до сьогодні немає логічного ланцюга патогенетичних механізмів захворювання, багато сторін його залишається поки що нез'ясованими, що обумовлює значні труднощі в лікуванні. Тому вивчення нових патогенетичних чинників сприятиме не тільки розумінню потенційних механізмів ГА, відновленню імунного привілею, виявленню маркерів прогнозування перебігу, а й буде ключем до розробки ефективних методів терапії, що зумовлює актуальність вибраної автором теми дослідження.

**Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Представлені в дисертації

наукові положення, висновки і рекомендації ґрунтуються на комплексному рішенні задач із застосуванням адекватних, сучасних та інформативних методів дослідження: загально-клінічних, соціально-психологічних, біохімічних, імуноферментних, інструментальних, патоморфологічних, імуногістохімічних, статистичних. Робота виконана на достатньому для повноцінного аналізу клінічному матеріалі – результат спостережень за 156 хворими на різні форми ГА. Це дозволило автору досягти достовірних та обґрунтованих результатів та висновків.

**Вірогідність і наукова новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Основні наукові положення і висновки дисертаційної роботи Сербіної І.М. базуються на даних сучасних методів дослідження, що є адекватними для вирішення поставлених мети та задач.

Аналіз отриманих результатів дозволив авторові уперше довести залежність ультраструктурних характеристик морфологічних та імуногістохімічних змін в осередку запалення ГА від стадії патологічного процесу. Показано динаміку змін від вираженого перифолікулярного та периваскулярного імфогістіоцитарного інфільтрату, значної експресії маркерів макрофагальної генерації, НК-клітин, прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) в активну стадію хвороби до розвитку фіброзу та склерозу в осередках запалення, зниження інтенсивності імунозапальних процесів – при хронізації хвороби.

Уперше у хворих на ГА визначено порушення стану HSP-70 та показано зміни цитокінового гомеостазу, роль IL-17 в імунопатогенезі ГА, що підтверджено тісним кореляційним взаємозв'язком із клініко-лабораторними параметрами.

Уперше встановлено порушення регуляції процесів ангіогенезу та розвиток ендотеліальної дисфункції при ГА на підставі виявленого дисбалансу маркерів ангіогенезу (sVEGFR1, VEGF та EGF, NO, iNOS та cNOS).

Доповнено дані щодо існування змін рівня кортизолу та інсуліну, коефіцієнта напруження адаптації, які характеризують різний ступінь тяжкості дії стресорного фактора – від напруження до виснаження адаптаційних механізмів організму з можливим зривом регуляторних процесів при ГА.

Уперше встановлено складні та тісні взаємозв'язки між досліджуваними імунологічними показниками, маркерами ангіогенезу та адаптаційно-регуляторними гормонами, особливостями клінічного перебігу, що вказує на дисбаланс інтегральних систем регуляції патогенетичних механізмів.

Уперше автором виконано прогнозування ймовірності розвитку та визначення характеру перебігу ГА завдяки виділенню предикторів, серед яких переважне значення мають порушення рівня IL-17, VEGF, iNOS, HSP-70; визначені прогностичних критеріїв тяжкого перебігу ГА.

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

Наведене вище дозволяє оцінити основні наукові положення і висновки роботи як достовірні.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено, науково обґрунтовано та впроваджено в практичну охорону здоров'я комплексний патогенетично обґрунтований диференційований метод лікування хворих на ГА з використанням ГКС, тівортіну, даларгіну, а також місцевого 5 % розчину міноксидилу, що дозволило підвищити ефективність лікувальних заходів, знизити кількість рецидивів, нормалізувати більшість імунологічних показників, стан ангіогенних факторів і адаптаційних механізмів. Доведено використання сульфасалазину в лікуванні пацієнтів з ГА, які стійкі до ГКС та інших терапевтичних методів.

Розроблено та запропоновано використання індексу тяжкості ГА, який дає можливість об'єктивно та комплексно оцінити втрату волосся на скальпі,

інших ділянках шкіри, ураження нігтьових пластин, тест натягнення волосся та дерматотрихоскопічні маркери захворювання, що підвищує точність клінічних оцінок.

Виділено основні дерматотрихоскопічні маркери ГА у хворих залежно від стадії патологічного процесу. Проведені наукові дослідження дали змогу дисертанту визначити роль імунологічних, ангіогенних та адаптаційно-стресорних факторів у патогенезі ГА, рекомендувати використання їх в якості прогностичних маркерів подальшого можливого тяжкого перебігу дерматозу.

**Повнота викладення наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Основні наукові положення, отримані результати й висновки повною мірою освітлені в 35 роботах, з них 21 стаття (16 написано у моноавторстві) у фахових виданнях, акредитованих ДАК України, у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз SCOPUS, Google Scholar, PИHЦ та ін., отримано 2 патенти на корисну модель. Результати дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися 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 друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку літератури, що містить 366 джерел, з них 113 джерел кирилицею і 253 – латиницею. Дисертація достатньо ілюстрована 50 рисунками та 43 таблицями.

У вступі дисертант доводить актуальність обраної проблеми дерматології, обґрунтовує доцільність досліджень. У розділі відбитий зв'язок з науковими програмами, темами НДР кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти, де виконувалася робота. Дисертантом особисто виконано основні фрагменти наукових робіт з

визначенням особливостей клінічних проявів і перебігу, удосконалено діагностику хворих на ГА залежно від ступеня тяжкості та активності патологічного процесу, проведено аналіз морфологічних, патофізіологічних, імунологічних та гормональних змін, розроблено алгоритм патогенетичної терапії з урахуванням виявлених порушень та оцінено його ефективність. Чітко визначено об'єкт і предмет дослідження, розкрито наукову новизну і практичне значення роботи.

В огляді літератури викладено інформацію про головні механізми розвитку ГА, освітлено сучасний стан терапевтичних можливостей. Обґрунтована актуальність продовження наукового пошуку щодо розшифровки етіопатогенетичних процесів, що дозволило б виявити нові напрямки фармакотерапії, підвищити ефективність лікування.

Власні дослідження викладено в 6 розділах. Порядок розміщення розділів достатньо добре продумано. Діапазон сучасних та інформативних методів дослідження, наведений у 2 розділі, адекватний для досягнення поставленої мети та вирішення задач.

У розділі «Клініко-інструментальна характеристика хворих на гніздову алопецію» наведено дані про особливості різноманітних проявів ГА, що зумовлено локалізацією й поширеністю патологічного процесу, стадією розвитку, коморбідними станами. Оцінено можливі тригерні фактори. Виділено діагностичні трихоскопічні маркери ГА, які мали чітку кореляцію зі стадією патологічного процесу. Показано визначення ступеня тяжкості у хворих на ГА з використанням розробленого автором діагностичного показника індексу тяжкості. За допомогою логістичного регресійного аналізу виявлено статистично значущі фактори ризику важкого перебігу ГА.

При гістологічному та імуногістохімічному дослідженні автором виявлено характерні зміни ураженої шкіри волосистої частини голови при ГА, які залежали від стадії патологічного процесу. В активну стадію дерматозу лімфогістіоцитарний інфільтрат з домішкою нейтрофілів розташовувався перифолікулярно з проникненням до волосяної цибулини,

відзначено периваскулярний набряк. В осередках ураження перебували волосяні фолікули з деформацією волосяної цибулини, що відповідали IV фазі анагену. При аналізі біоптатів шкіри хворих із хронічною стадією ГА виявлялися невиражені перифолікулярні та периваскулярні інфільтрати, що склалися з лімфоцитів, гістіоцитів і плазмоцитів, перифолікулярний і периваскулярний склероз. Стінки більшості судин були стовщені аж до облітерації. Визначалося зменшення кількості та часткова атрофія ВФ в осередках ураження. У запальному інфільтраті в активну стадію ГА кількість CD8+ та CD4+, CD56+, CD68+ Т-лімфоцитів значно збільшувалася порівняно з аналогічними показниками контрольної групи. Експресія прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) посилювалася незалежно від стадії, при цьому рівень показників в активну стадію перевищував їх значення в хронічну стадію. Автор припускає, що кожний новий рецидив збільшує ймовірність розвитку репарації за патологічним шляхом із частковим загасанням запального процесу і, відповідно, неповною репарацією ВФ із розвитком фіброзу та склерозу. У цьому разі повноцінна регенерація пошкоджених тканин часто неможлива, що проявляється тяжкими формами ГА, торпідними до терапії.

У розділі 5 автор показує, що найбільш виражені порушення цитокінового гомеостазу з різноспрямованими змінами про- і протизапальних цитокінів відбувалися у пацієнтів із тяжким ступенем і активними проявами, коли вміст IL-1 $\beta$  та IL-17 збільшувався у 3,2 та 3,6 рази, а IL-4 та IL-10 зменшувався в 1,9 та 2,1 рази відповідно відносно результатів у здорових осіб. Рівень HSP-70 збільшувався майже вдвічі в активну стадію при тяжкому перебігу порівняно зі значенням показника в хронічну стадію при відповідному ступені тяжкості ГА. Вихідна величина зазначеного показника достовірно пов'язана з віком початку захворювання, активністю та ступенем тяжкості. Виявлена залежність рівня IL-17 від значення індексу тяжкості ГА, активності та тривалості ГА. Доведено, що збільшення секреції HSP-70 та IL-17 підвищує ймовірність розвитку ГА.

У розділі 6 автор демонструє виявлений дисбаланс маркерів ангиогенезу, який характеризується зміною рівня VEGF, sVEGFR1, EGF і показників системи NO. Найбільш значимі зміни діагностували при тяжкому перебігу, як в активну, так і хронічну стадії хвороби. При аналізі багатофакторної моделі встановлено, що більшість показників є предикторами захворювання, при цьому VEGF ( $\chi^2 = 0,716056$ ,  $p < 0,05$ ) та iNOS ( $\chi^2 = 0,674539$ ,  $p < 0,05$ ) впливають на розвиток ГА більшою мірою. Підвищена та тривала продукція NO і синтез протизапальних цитокінів, на думку автора, може сприяти підвищеному виробленню VEGF, розвитку ендотеліальної дисфункції, що підтверджується наявністю кореляційного зв'язку між вмістом NO і VEGF при прогресуванні патологічного процесу. Відзначено, що факт порушення секреції VEGF та NO необхідно враховувати при виборі тактики лікування ГА залежно від стадії.

У розділі 7 Сербіна І.М. провела аналіз результатів дослідження адаптивних гормонів та показала, що ендокринні порушення механізмів переносимості стресу у хворих на ГА проявилися різноспрямованими змінами кортизолу та інсуліну залежно від активності, ступеня тяжкості та тривалості. Підвищення коефіцієнта адаптації К у хворих з ознаками прогресування захворювання, тяжким ступенем та тривалістю ГА до трьох років вказувало на напруження адаптаційних можливостей організму (в 1,5, 1,8 і 1,9 раза відповідно). Зниження коефіцієнту при хронізації ГА і тривалості хвороби більше трьох років свідчить про виснаження адаптаційних механізмів організму з можливим зривом регуляторних процесів (в 1,7 і 1,8 раза відповідно). При оцінці якості життя відзначено, що хворі з тяжким ступенем ГА мали значення DLQI у 3,4 раза більші за показник при легкому ступені тяжкості захворювання. Спостерігався значний зв'язок між показником якості життя і віком пацієнтів, тривалістю захворювання, гострим стресом протягом останніх 6 місяців та рівнем індексу тяжкості ГА. Отримані дані дозволи автору стверджувати, що стрес, у різних формах його прояву, відіграє ключову роль при ГА.

Особливу увагу і значимість для клініки має 8 розділ роботи. На підставі отриманих даних визначено основні напрямки патогенезу ГА, які обґрунтували шляхи терапії. Усі пацієнти були розподілені на три основні групи з урахуванням ступеня тяжкості. Кожна група була розподілена на три підгрупи залежно від стадії та обсягу наданої медикаментозної допомоги. Для лікування ГА було обрано препарати патогенетичної терапії – неспецифічної імуносупресивної терапії – ГКС, спосіб введення яких визначався ступенем тяжкості захворювання. Додатково залежно від ступеня тяжкості та стадії патологічного процесу використовувався препарат, який відновлює рівень NO, поліпшує мікроциркуляцію в тканинах (тівортін), а також препарат, що нормалізує адаптивно-регуляторні процеси (даларгін). Як топічний засіб призначався біологічний модулятор росту волосся – міноксидил у вигляді 5 % розчину. Сульфасалазин використовувався як альтернативний варіант лікування у пацієнтів середнього та тяжкого ступеня тяжкості з ГА, що стійкі до ГКС та інших терапевтичних методів. Запропонована методика призводила до підвищення клінічної ефективності диференційованої комплексної терапії, яка підтверджена результатами лабораторних обстежень.

Обговорення результатів дослідження свідчать про вміння автора аналізувати отримані результати і логічно інтерпретувати їх.

Висновки логічно випливають з матеріалів дисертації і є сумарним результатом основних положень роботи. В авторефераті лаконічно відтворена суть дисертації. Він не має матеріалів, які відсутні в тексті дисертації.

Разом із загальною позитивною оцінкою роботи необхідно зробити наступні зауваження:

1. У роботі є окремі стилістичні й орфографічні помилки (стор. ).
2. Зустрічаються повторення деяких речень викладеного матеріалу в різних розділах дисертації.
3. У тексті не завжди коректно використовуються скорочення.

Оцінюючи в цілому роботу позитивно, хотілося б у порядку уточнення

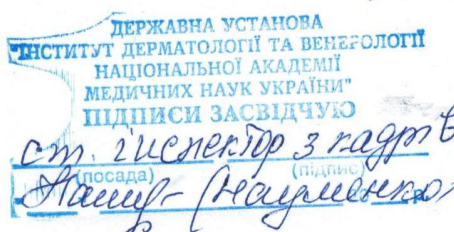


окремих положень одержати відповіді на наступні питання:

1. Яке значення мають виявлені порушення VEGF та його розчинного рецептору у хворих на ГА?
2. Як Ви можете оцінити взаємовплив психоемоційних порушень та ступеня тяжкості у хворих на ГА?
3. Чим обґрунтовано використання препарату Даларгін у хворих з легким ступенем тяжкості ГА?

**Висновок.** Дисертаційна робота Сербіної Інесси Михайлівни «Гніздова алопеція: клініко-морфологічні та патогенетичні аспекти, лікувально-діагностична тактика» є закінченим науковим дослідженням, яке вирішує важливу наукову проблему – оптимізацію лікування хворих на ГА шляхом розробки диференційованої комплексної терапії на підставі вивчення клінічних проявів, імунологічних та ангіогенних механізмів, гормональних процесів та морфологічних змін шкіри. За актуальністю, методичним рівнем, новизною і практичною значущістю отриманих результатів 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.

Головний науковий співробітник  
відділу дерматології, інфекційних та  
паразитарних захворювань шкіри  
ДУ «Інститут дерматології та венерології  
НАМН України»,  
доктор медичних наук,  
старший науковий співробітник



*Олійник І.О.* Олійник І.О.