

**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.** Відповідно до сучасних уявлень, гніздова (ГА) розглядається як мультифакторне, полігенне захворювання. Різноманітні гіпотези етіопатогенезу, починаючи від генетичних основ імунної системи до специфічності аутоантигенів і шляхів експресії, розуміння ролі екзогенних тригерів, поки не дозволяють отримати вичерпні відповіді. Передбачається, що важлива роль в розвитку і прогресуванні даного захворювання відводиться цитокінового каскаду і лімфоцитарній ланці імунної системи, що призводить до формування неспецифічного аутоімунного запалення. Однак відсутність головного доказу аутоімунності - специфічного щодо захворювання антитіла - припускає можливість інших причин персистенції зрілих аутореактивних Т-лімфоцитів в осередках ГА. Неоднозначність концепції механізмів розвитку ГА пояснює складність завдань, спрямованих на пошук ефективних методів лікування ГА, і обґрунтовує подальше вивчення патогенезу захворювання.

Таким чином, дисертаційну роботу, яка присвячена дослідженню патогенетичних факторів (морфологічних, патофізіологічних, імунологічних та гормональних особливостей), підвищенню ефективності терапії хворих на ГА шляхом розробки комплексного диференційованого патогенетичного методу лікування, слід вважати актуальною.

**Зв'язок з науковою тематикою.** Дисертаційна робота Сербіної І.М. виконана як складова 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» (№ держреєстрації 0112U000976, термін виконання 2011–2016 рр.) та «Оптимізація терапії хронічних дерматозів на підставі вивчення клінічних особливостей та патогенетичних механізмів» (№ держреєстрації 0118U000302, термін виконання 2017–2021 рр.). В цій роботі дисертантом особисто вивчено особливості 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.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Сформульовані у дисертації наукові положення, висновки та практичні рекомендації базуються на даних аналізу достатньої кількості клінічних спостережень, а саме – 156 хворих на різні форми ГА віком від 18 до 64 років (66 чоловіків і 90 жінок).

В роботі використовувалися сучасні інформативні методи дослідження, які є адекватними поставленим науковим завданням. Проведено загальноклінічне обстеження хворих з визначенням індексу DLQI; імуноферментні (оцінка рівня IL, EGF, VEGF, sVEGFR, HSP-70, кортизолу та інсуліну крові); біохімічні (оцінка метаболітів NO, NO-синтаз крові); патоморфологічні, імуногістохімічні та інструментальні (дерматотрихоскопія) методи дослідження. Отримані результати піддано статистичній обробці на високому методичному рівні, що дозволяє зробити висновок про вірогідність отриманих автором даних і обґрунтованість висновків роботи.

Комісія з біоетики ХМАПО, розглянувши дисертаційну роботу Сербіної І.М. стосовно основних напрямків лабораторних та клінічних досліджень, методик та об'єму роботи, дійшла узгодженої думки, що надані для експертизи матеріали науково обґрунтовані (протокол № 5 від 12 листопада 2019 р.).

**Достовірність і наукова новизна наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи сформульовані на основі даних клінічних, імунологічних, біохімічних, патоморфологічних, імуногістохімічних та інструментальних методів дослідження, які є сучасними та інформативними. Отримані результати оброблено методом медичної статистики із використанням ліцензованих пакетів статистичного аналізу, на підставі чого можна вважати, що основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі Сербіної І.М. є достовірними і повністю відповідають поставленим меті та задачам.

Дисертаційна робота відзначається новизною. Уперше доведено залежність від стадії патологічного процесу ультраструктурних характеристик морфологічних та імуногістохімічних змін в осередку запалення ГА.

Уперше дисертантом визначено порушення стану HSP-70 та показано зміни цитокінового гомеостазу, що свідчили про процеси імунної дисфункції у хворих на ГА. Уперше показано роль IL-17 в імунопатогенезі ГА, проведено аналіз порушень в механізмах розвитку клінічних ознак, зміні лабораторних параметрів, виявлено тісний кореляційний взаємозв'язок із активністю та тривалістю захворювання, значенням індексу тяжкості ГА, VEGF, iNOS, HSP-70. Уперше виявлено у хворих на ГА дисбаланс маркерів ангіогенезу (sVEGFR1, VEGF та EGF, NO, його метаболітів, iNOS та cNOS), показана їх роль в патогенезі захворювання. Доповнено наукові дані про існування змін рівня кортизолу та інсуліну, коефіцієнта напруження адаптації, які характеризували різний ступінь 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

виконано прогнозування ймовірності розвитку та визначення характеру перебігу ГА завдяки визначенню предикторів ГА, серед яких переважне значення мали порушення рівня IL-17, VEGF, iNOS, HSP-70; критеріїв тяжкого перебігу ГА.

Науково обґрунтовано впровадження комплексної диференційованої терапії хворих на ГА на підставі виявлених патогенетичних порушень, ступеня тяжкості та стадії патологічного процесу, що сприяло підвищенню ефективності лікування дерматозу.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати дисертаційної роботи Сербіної І.М. мають практичне значення. Розроблено та запропоновано використання ІТГА, який дає можливість об'єктивно та комплексно оцінити втрату волосся на скальпі, інших ділянках шкіри, ураження НП, 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 характеристик для перебігу захворювання.

Дисертантом запропоновано комплексний патогенетично обґрунтований алгоритм лікування хворих на ГА з диференційованим використанням глюкокортикостероїдів (ГКС), донатору аргініну тівортіну, препарату зі стрес-протекторною й адаптогенною діями даларгіну, а також місцевого 5 % розчину міноксидилу, що дозволило підвищити ефективність лікувальних заходів. Доведено ефективність використання сульфасалазину в лікуванні пацієнтів з ГА, 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.** За матеріалами дисертації опубліковано 35 друкованих праць, у тому числі статей – 21 з них у наукових виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз SCOPUS – 3, Google Scholar, РІНЦ та ін. – 7, у закордонних виданнях – 3, у збірниках наукових праць – 1, у матеріалах наукових форумів різного рівня, включаючи міжнародні — 12, отримано 2 патенти на корисну модель.

Матеріали дисертаційних досліджень доповідались та обговорювались на всеукраїнських та міжнародних науково-практичних медичних конференціях, конгресах, форумах.

Зміст автореферату та основних положень дисертації ідентичні. Автореферат дисертації у повній мірі відображає зміст самої наукової праці, оформлений згідно вимог щодо докторської дисертації.

**Оцінка змісту дисертації.** Дисертаційна робота Сербіної І.М. складається з анотації, списку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, рекомендацій, списку використаних джерел та двох додатків. Загальний обсяг дисертації складає 301 сторінку машинописного тексту. Список використаних джерел включає 366 джерел (із яких - 113 - кирилицею, - 253 латиною). Список оформлений згідно до останніх вимог ДАК МОН України. Зміст роботи ілюструють 43 таблиці та 50 рисунків.

Дисертація починається з «Анотації», в якій в стислій формі українською та англійською мовами представлені одержані дані дисертаційної роботи. Потім представлений список публікацій здобувача за темою дисертації, зміст дисертації.

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

В огляді літератури дисертантом відображені сучасні уявлення про етіопатогенез, особливості перебігу ГА та лікування. Ретельно проведений аналіз літературних даних обґрунтовує актуальність вивчення ролі ключових патогенетичних чинників, залучених у процеси регуляції життєвого циклу ВФ при ГА, що дозволило б виявити нові напрямки фармакотерапії, підвищити ефективність лікування.

В розділі «Матеріали і методи дослідження» надається вичерпний опис методів дослідження, які були використані в процесі виконання дисертаційної роботи. Ретельно описано методику визначення ІТГА з використанням математичного підходу та візуальних допоміжних засобів (комбінувалися кількісні оцінки ступеня вираженості основних проявів ГА на волосистій частині голови (тест натягнення волосся, дерматотрихоскопічні маркери) з оцінкою площі ураження, а також кількісні оцінки ступеня втрати волосся на інших ділянках і ураження НП). Слід відмітити, що автором використано сучасні високоінформативні методи дослідження.

Третій розділ присвячений загальноклінічній характеристиці хворих на ГА. Перебіг ГА характеризувався надзвичайною варіабельністю таких показників, як вік початку захворювання, тривалість, поширеність і характер втрати волосся. Вивчено особливості клінічного перебігу ГА. У 52,1 % хворих відзначено коморбідну патологію, серед якої переважали імуноопосередковані

захворювання, психологічні порушення. Особливий інтерес представляє детально описаний феномен Ренбека, дані про зв'язок ГА зі злоякісними захворюваннями. За допомогою логістичного регресійного аналізу виявлено статистично значущі фактори ризику тяжкого перебігу ГА. Виділено діагностичні дерматотрихоскопічні маркери ГА, які мали кореляцію зі стадією патологічного процесу (жовті точки, чорні точки, дистрофічне волосся у вигляді знаку оклику та конічного, псевдовелусне волосся, вузлуватий трихорексис, монілетриксоподібне волосся, перетяжки Поля–Пінкуса). Для оцінки ступеня тяжкості ГА використовувався ІТГА.

Розділ 4 присвячений вивченню імуноморфологічних особливостей шкіри волосистої частини голови при ГА залежно від стадії патологічного процесу. Автор відмічає, що в активну стадію дерматозу виявлено виражений лімфогістіоцитарний інфільтрат перифолікулярно, відзначено периваскулярний набряк. У хронічну стадію переважали фіброзні та атрофічні процеси ГА з перифолікулярним та периваскулярним склерозом, мінімальним ступенем клітинної відповіді у вигляді лімфоцитогістіоцитарного інфільтрату. У запальному інфільтраті в активну стадію ГА кількість CD8<sup>+</sup> та CD4<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD68<sup>+</sup> Т-лімфоцитів достовірно збільшувалася порівняно з аналогічними показниками контрольної групи. У хронічну стадію ГА спостерігалось зниження щільності запального інфільтрату. Експресія маркерів макрофагальної генерації та НК-клітин достовірно знижувалася відносно значень при ознаках активності ГА, але не досягала рівня здорових осіб. 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.

У розділі 5 представлено особливості стану системного цитокінового гомеостазу при ГА. Аналіз вмісту про- та протизапальних цитокінів у хворих на ГА показав, що їх рівень достовірно не відрізнявся від значення в контрольній групі, але при аналізі залежно від стадії патологічного процесу, ступеня тяжкості та терміну захворювання, були виявлені порушення різного

ступеня. Автор відмічає, що найбільш виражені порушення з різноспрямованими змінами про- і протизапальних цитокінів відбувалися у пацієнтів із тяжким ступенем і активними проявами, коли вміст IL-1 $\beta$  та IL-17 достовірно збільшувався, а IL-4 та IL-10 достовірно зменшувався відносно результатів у здорових осіб.

Рівень HSP-70 збільшувався в усі періоди захворювання, найвищим відзначався при тривалості хвороби до 1 року, майже вдвічі збільшувався в активну стадію при тяжкому перебігу порівняно зі значенням показника в хронічну стадію. Аналіз впливу цитокінів на розвиток ГА встановив, що статистично значуще збільшення секреції HSP-70 та IL-17 підвищувало ймовірність розвитку ГА.

В розділі 6 показано дисбаланс маркерів ангиогенезу, який характеризувався зміною вмісту VEGF, sVEGFR1, EGF та показників системи NO. Виявлені розлади в значному ступені корелювали з клінічними проявами дерматозу – активністю та ступенем тяжкості. Необхідно відзначити найбільш значущі порушення концентрації VEGF, sVEGFR1 і EGF у пацієнтів, які мали ознаки активності та тяжкій ступінь перебігу ГА. Змінна активність окислювального метаболізму L-аргініну у хворих на ГА супроводжувалась різноспрямованими змінами показників: зменшенням вмісту NO<sub>2</sub> і cNOS, підвищенням рівня NO<sub>3</sub> і iNOS особливо при прогресуванні захворювання, дефіцитом NO<sub>3</sub> і cNOS при хронічній стадії патологічного процесу. Кореляційний аналіз показав наявність тісного кореляційного зв'язку між дослідженими показниками, а збільшення значення VEGF та iNOS розглядається як предикторний фактор розвитку ГА. Автор стверджує, що виявлений дисбаланс може створювати умови для розвитку ендотеліальної дисфункції, імунозапальних реакцій і свідчить про безпосереднє залучення їх у механізми формування ГА.

В розділі 7 висвітлена роль змін адаптивних гормонів у розвитку ГА залежно від клінічних проявів. При прогресуванні, тривалості хвороби до 3 років і тяжкому ступені тяжкості відбувалося посилення секреції кортизолу,



при переході в хронічну стадію, а також при більш тривалому перебігу — зниження рівня показника щодо його значення в групі контролю. Рівень інсуліну мав різноспрямовані значення: збільшувався в хронічну стадію; зменшувався при тяжкому ступені і при тривалості до 3 років. Відзначено, що підвищення коефіцієнта К при ознаках прогресування захворювання вказувало на напруження адаптаційних можливостей організму, тоді як зниження цього показника при хронізації ГА і тривалості хвороби більше 3 років свідчило про виснаження адаптаційних механізмів організму з можливим зривом регуляторних процесів. Доведено, що у хворих на ГА показник якості життя був пов'язаним із віком пацієнтів, тяжким перебігом, наявністю гострого стресу протягом останніх 6 місяців, випадінням волосся протягом понад 12 місяців та рівнем індексу тяжкості ГА. Дисертант стверджує, що найгіршу якість життя мали хворі з тяжким ступенем ГА.

Розділ 8 присвячений розробці комплексної патогенетичної терапії хворих на ГА. Автор ретельно обґрунтовує використаний алгоритм лікування з урахуванням стадійності перебігу захворювання та ступеня тяжкості, що полягає в диференційному використанні ГКС у різних способах введення (місцево, внутрішньоосередково, системно), донатору аргініну тівортіну, препарату зі стрес-протекторною й адаптогенною діями даларгіну, а також місцевого 5 % розчину міноксидилу. Пацієнтам, які стійкі до дії ГКС та інших терапевтичних методів, рекомендовано використовувати препарат сульфасалазин, що має імуносупресивний і протизапальний ефекти, в дозах залежно від ступеня тяжкості ГА. Звертає увагу детальний аналіз результатів терапії, де клініко-лабораторно доведена ефективність призначення комплексного патогенетичного методу лікування порівняно з традиційною терапією, що дало змогу автору рекомендувати його для впровадження у практику охорони здоров'я.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор проводить аналіз власних даних, аргументовано і переконливо обґрунтовує

висновки досліджень, переваги й ефективність запропонованих підходів до лікування хворих на ГА.

Висновки дисертації обґрунтовані і логічно витікають із проведеного дослідження.

Дисертант надає практичні рекомендації і детально описує діагностичні та прогностичні критерії, розроблений алгоритм терапії хворих в залежності від стадійності перебігу захворювання та ступеня тяжкості.

Оцінюючи дисертаційну роботу в цілому позитивно, вважаю за необхідне зробити деякі **зауваження**:

1. Розділ 8 «Лікування хворих на гніздову алопецію» перевантажено табличним матеріалом, частину якого можна було б представити графічно або у вигляді діаграм.
2. Для кращого сприйняття фактичного матеріалу доцільно було б змінити формат малюнків в розділі 6.

У порядку дискусії хотілося б одержати від автора відповіді на такі **запитання**:

1. Яке значення у хворих на ГА мають виявлені порушення білка теплового шоку?
2. Чи дозволяють отримані Вами результати виділити можливий тригерний фактор розвитку ГА?
3. Чому серед ГКС пролонгованої дії для внутрішньоосередкових ін'єкцій було обрано препарат бетаметазону дипропіонату / бетаметазону натрію? Які побічні ефекти відмічались при його використанні?

Вказані зауваження та запитання стосуються переважно структури та оформлення дисертації, не мають принципового значення і не зменшують її наукову та практичну значимість.

**Висновок.** На підставі вищенаведеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Сербіної Інесси Михайлівни «Гніздова алопеція: клініко-морфологічні та патогенетичні аспекти, лікувально-діагностична тактика», яка подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, що містить теоретичне обґрунтування і нове рішення важливого наукової проблеми дерматовенерології, що полягає в підвищенні ефективності терапії хворих на ГА шляхом розробки патогенетично обґрунтованого диференційованого методу лікування із застосуванням розробленого терапевтичного алгоритму на підставі вивчення клінічних, морфологічних, патофізіологічних, імунологічних та гормональних особливостей захворювання. Дисертаційна робота за актуальністю, 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

дерматовенерології та косметології з курсом

дерматовенерології і естетичної медицини

факультету післядипломної освіти

Запорізького державного медичного

університету МОЗ України

д.мед.н., доцент



Власноручний підпис Резніченко Н. Ю.

ПІДТВЕРДЖУЮ  
Нач. відділу кадрів Запорізького  
державного медичного університету  
«10» 09 2020 р. Підпис