

ВІДГУК

**офіційного опонента, професора кафедри
дерматовенерології, хірургічної дерматології та медичної
косметології Харківського національного медичного
університету, доктора мед. наук,
Дащука Андрія Михайловича
на дисертаційну роботу Вітковської Марії Олександрівни
на тему “Особливості перебігу, лікування та профілактики
уражень шкіри, асоційованих з COVID-19, з урахуванням
клінічних, біохімічних та імунологічних порушень”, поданої до
разової спеціалізованої вченої ради, що утворена в
ДУ “Інституті дерматології та венерології НАМН України”
для розгляду та проведення захисту дисертації на здобуття
ступеня доктора філософії в галузі знань 22 - Охорона здоров'я
за спеціальністю 222 - Медицина**

1. Актуальність теми дисертаційного дослідження.

Дисертаційна робота Вітковської Марії Олександрівни присвячена вирішенню надзвичайно актуальної задачі для сучасної медицини, зокрема дерматології та низки споріднених дисциплін, а саме підвищенню ефективності діагностики, лікування та профілактики уражень шкіри, асоційованих з COVID-19, шляхом удосконалення методу лікування з уточненням причин уражень шкіри, які асоційовані з коронавірусною хворобою, та удосконалення алгоритму профілактичних заходів для хворих на хронічні дерматози.

При обґрунтуванні теми дисертаційного дослідження та формулюванні мети наукової роботи дисертантка не зупинилася на констатації статистичних показників захворюваності населення більшості країн світу, а висвітлила значимість тяжких уражень шкіри внаслідок інфікування SARS-CoV-2.

При цьому дисертантка відзначає важливість адекватної та якомога ранньої діагностики уражень шкіри, асоційованих з COVID-19, нею були визначені клінічні прояви, асоційовані з COVID-19, особливості перебігу та можливі причини загострень хронічних дерматозів, у пацієнтів які перехворіли на COVID-19.

Відзначено персоніфікований підхід до лікування кожного пацієнта з урахуванням коморбідності, імунного статусу.

Якщо до цього додати ще вкрай важливе завдання, яке полягає у розробці диференційованого підходу до лікування уражень шкіри при гострій респіраторній хворобі COVID-19 та загострень хронічних дерматозів у хворих, що перенесли COVID-19, то стає зрозумілим медична, економічна та соціальна важливість наукової роботи, оскільки вона поєднує в собі сучасне бачення діагностики, роль прогностично - оціночних маркерів обтяження стану хворих з хронічними дерматозами, що перенесли COVID-19, та пропозиції, щодо лікування, уражень шкіри, які викликані безпосередньо коронавірусною інфекцією, а також для хворих на хронічні дерматози, які перенесли COVID-19.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи, що виконувалась в ДУ “Інститут дерматології та венерології НАМН України” на тему “Обґрунтування алгоритму надання медичної допомоги хворим з ураженнями шкіри, асоційованими з COVID-19” (номер державної реєстрації 0121U112084).

Дисертація виконана на відповідному науково-методичному рівні.

Назва дисертаційної роботи повністю відповідає її змісту. Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими, логічними, чітко сформульованими, містять низку нових наукових положень та відповідають меті і завданням роботи.

За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць, з них 10 статей у фахових наукових виданнях, одна з яких у іноземному журналі, що входить до міжнародних наукометричних баз, 4 публікації у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та 3 нововведення. В опублікованих працях належним чином і в повному обсязі представлені результати досліджень, що мають закономірні наукові висновки та аргументовані узагальнення.

3. Новизна представлених теоретичних та клінічних результатів проведених здобувачем досліджень.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що вперше розроблена класифікація шкірних уражень, асоційованих з COVID-19, та обґрунтована її доцільність, зокрема відокремлення

ковідних уражень шкіри від тих, що мають опосередковане відношення до виникнення шкірної реакції, чи є результатом впливу саме COVID-19 на загострення чи маніфестацію дерматозів. В дисертації відмічені дані про стан системи коагуляційного гомеостазу у хворих на псоріаз та акантолітичний пемфігус, що перенесли COVID-19, у порівнянні з хворими, які не постраждали від коронавірусної інфекції, у результаті дозволили обґрунтувати додаткове включення до традиційної терапії ряд патогенетичних коригуючих препаратів.

Вперше визначено оціночно-прогностичні маркери у сироватках крові хворих на розповсюджені та тяжкі дерматози у постковідному періоді. Серед яких відзначено С-реактивний білок, аргументована необхідність його призначення для діагностики системної запальної відповіді.

Доведено негативний вплив коронавірусної хвороби на перебіг псоріазу, особливо у разі застосування СГКС для лікування COVID-19, та акантолітичного пемфігусу. Вперше доведено виникнення системних запальних реакцій при COVID-19, що приводять до обтяження перебігу хронічних тяжких дерматозів у постковідному періоді. Наведена доцільність персоналізованого підходу до комплексної терапії хворих на хронічні дерматози, що перенесли COVID-19.

4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Обґрунтованість і достовірність положень та висновків дисертаційної роботи базується на результатах клінічного обстеження 170 пацієнтів, рандомізованих на чотири групи. До першої групи включено 35 пацієнтів з ураженнями шкіри, що пов'язані безпосередньо з COVID-19. Друга група складається з 21 особи, які мали ураження шкіри, що пов'язані з лікуванням COVID-19. Третя група з 105 пацієнтів, в якій оцінювався перебіг хронічних дерматозів у хворих, що перенесли COVID-19. Четверту групу складали пацієнти з ушкодженнями шкіри, що були пов'язані з використанням засобів індивідуального захисту (9 осіб). Група порівняння складалася з 31 особи та контроль - 20 умовно здорових осіб.

Дослідження проведено з урахуванням всіх вимог до проведення аналогічного типу наукових досліджень.

У дисертаційній роботі для отримання основних результатів та формулювання висновків дисертанткою були засновані адекватні методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, імунологічні, мікробіологічні та статистичні.

5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Дисертація виконана на високому науково-методичному рівні. Здобувачка набула клінічного досвіду при діагностичних обстеженнях та клінічних спостереженнях хворих з різними формами уражень шкіри, асоційованими з COVID-19. Ефективно застосувала методику лікування із використанням препаратів, що впливають на ендотеліальну дисфункцію у означеного контингенту хворих. Вміє проводити самостійно забір матеріалу для мікробіологічного та гістологічного дослідження, аналізувати отримані дані та робити висновки.

Отримані дані та проведений аналіз сучасної наукової літератури дозволив сформулювати положення дисертаційного дослідження та успішно виконати поставлені завдання.

6. Теоритичне та практичне значення дослідження.

Дисертанткою, на підставі проведених консультаційно - діагностичних заходів, констатовано різноманітність клінічних форм шкірних уражень, асоційованих з COVID-19, що відрізняються поліморфним характером клінічної симптоматики. У дисертаційній роботі запропоновано оптимальний комплекс досліджень, виділені прогностично - оціночні маркери обтяження стану хворих на хронічні дерматози, що перенесли COVID-19, серед яких найбільш інформативними є СРБ та Д-димер, визначення яких повинно використовуватись у постковідному періоді для оцінки перебігу захворювання та корегування лікування.

Практична значущість результатів дослідження полягає у розробці ефективного комбінованого методу лікування хворих з ураженнями шкіри, асоційованими з COVID-19, що полягає у призначенні препаратів, які впливають на ендотеліальну дисфункцію та мають протизапальну дію. Дисертанткою

розроблено лікувально-профілактичний метод запобігання загострень у хворих на акантолітичний пемфігус, що перенесли COVID-19, який полягає у підвищенні дози СГКС у середньому до 40–60 мг на добу за преднізолоном. Метод запобігає загостренню захворювання у постковідному періоді.

Результати роботи впроваджено в практику Державної установи «Інститут дерматології та венерології НАМН України»; КНП «Міський шкірно-венерологічний диспансер №5» ХМР. Теоретичні положення й практичні рекомендації використовуються в навчальному процесі на кафедрі інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського Національного Університету ім. В.Н. Каразіна; кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Рукопис дисертації Вітківської Марії Олександрівни відповідає вимогам щодо оформлення дисертацій, які затверджені наказом МОН України №40 від 12.01.2017 року зі змінами, внесеними наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019. Дисертація викладена державною мовою на 162 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотації українською і англійською мовами, вступу, огляду літератури, опису об'єкта і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Матеріали дисертації ілюстровано 10 таблицями та 12 рисунками. Перелік використаних літературних джерел містить 124 найменування вітчизняних та зарубіжних авторів. Наукові положення та висновки випливають із фактичного матеріалу, є обґрунтованими, та достовірними, мають теоретичне та практичне значення.

У вступі дисертантка чітко та лаконічно окреслює актуальність обраної теми дисертаційної роботи.

Мета і завдання наукового дослідження сформульовані обґрунтовано, логічно і чітко.

Відповідно до мети сформульовано 7 завдань дисертаційної роботи, опрацьовано її структуру, визначено об'єкт і методи дослідження,

комплекс загальноклінічних, біохімічних, мікробіологічних, імунологічних та статистичних методів дослідження.

Перший розділ дисертаційної роботи присвячено огляду наукової літератури стосовно впливу пандемії COVID-19 на стан здоров'я населення, зокрема на дерматологічні прояви коронавірусної хвороби.

Наводяться дані наукової літератури стосовно наслідків пандемії COVID-19, що визначились втратами, реальною загрозою та небезпекою для життя і здоров'я населення України. Огляд літератури констатує факт, що в результаті клінічних спостережень за хворими, які перенесли COVID-19, було відзначено існування дерматологічних проявів коронавірусної інфекції, що визначило нагальну необхідність класифікації зазначених уражень. В першу чергу дисертанткою позначаються розбіжності між систематизацією шкірних проявів внаслідок різних причин їх виникнення, що підтверджує необхідність розрізняти ураження шкіри, індуковані впливом SARS-CoV-2, від тих, що проявилися як реакція на лікарські або захисні засоби.

І, насамкінець, з'ясовано, що пильної уваги потребують хворі із загостреннями тяжких хронічних дерматозів на тлі COVID-19. Здобувачка підкреслює негальну потребу у проведенні додаткового вивчення дерматологічних аспектів COVID-19, з дослідженнями стану показників різних систем організму та проведення відповідного лікування.

Огляд літератури закінчується ключовим висновком стосовно того, що істотне значення має персоніфікований підхід до лікування кожного пацієнта з урахуванням особливостей етіопатогенезу, стану коагуляційного гомеостазу, оціночно-прогностичних маркерів запального процесу, імунного статусу, коморбідності у хворих з ураженнями шкіри, що перенесли COVID-19.

У розділі 2 “Матеріали та методи дослідження” наведено загальну клінічну характеристику пацієнтів, ретельно описані групи хворих. Дисертанткою наведені особливості лабораторних та інструментальних методів, загальноклінічних, біохімічних, імунологічних та мікробіологічних методів дослідження.

В кінці розділу наведені методи статистичної оцінки отриманих результатів.

Розділ 3 присвячений аналізу результатів спостережень за пацієнтами з хронічними шкірними захворюваннями, які перенесли COVID-19, що підтверджують виникнення системних запальних реакцій, в результаті яких трапляються зміни в перебігу дерматозів. Дисертантка зазначає, що в результаті спостережень у динаміці, переважна більшість хворих відмічає загострення дерматозів який перебігав важче, ніж звичайно, а прояви наявної симптоматики носили більш яскравий характер.

В цьому розділі результати дисертанткою подані у вигляді 8 рисунків.

Автор наукової роботи вказує на різноманітність клінічних проявів уражень шкіри, у зв'язку з чим вважає доцільним запропонувати класифікацію уражень шкіри, асоційованих з COVID-19, яка з одного боку, розширює можливості своєчасної діагностики COVID-19, особливо при безсимптомних та малосимптомних формах захворювання.

В розділі 4 наведені дослідження в результаті яких було встановлено, що найбільш показовими маркерами наявності запального процесу є відповідні значення концентрації С-реактивного білку, що можуть вказувати на системну запальну відповідь. Дисертантка зазначає, що в постковідному періоді, при загостренні псоріазу та акантолітичного пемфігусу відзначаються найвищі рівні підвищення концентрації С-реактивного білку та Д-димеру, показник якого перевищував у шість разів, ніж аналогічний показник у хворих на хронічні дерматози. В розділі дисертанткою обґрунтовано та рекомендовано включати додатково до традиційної терапії ряд патогенетичних корегуючих препаратів.

5-й розділ дисертаційної роботи є цікавим з точки зору удосконалення методів лікування пацієнтів з ураженнями шкіри, асоційованими з COVID-19. Дисертанткою запропонована тактика лікування, що сприяє настанню позитивного перебігу та клінічної ремісії у хворих з ураженнями шкіри, що асоційовані із COVID-19, на відміну від традиційної базисної терапії.

Коректно побудований дизайн клінічного обстеження та лікування хворих на хронічні дерматози, які перенесли COVID-19, дозволив дисертантці скоротити термін одужання майже на 7 діб

раніше, ніж у пацієнтів, що лікувалися лише традиційними методами. Зазначений здобувачем лікувально-профілактичний підхід сприяє підвищенню терапевтичної ефективності лікування хворих на псоріаз після перенесеної COVID-19 шляхом нормалізації показників стану системи згортання, ендотеліальної дисфункції та запобігає розвитку ускладнень коронавірусної інфекції з боку серцево-судинної системи.

В цьому розділі відокремлено 2 підрозділи, отримані результати представлені в 2 таблицях та 1 рисунку.

Аналіз та узагальнення отриманих результатів проведено дисертанткою грамотно, що свідчить про повне оволодіння нею тематики наукової роботи в діагностичному, лабораторному, клінічному аспектах. Результати проведених досліджень доповнюються аналізом сучасних наукових даних, з охопленням існуючих епідеміологічних, патофізіологічних, патобіохімічних та клінічних даних стосовно патогенетичних механізмів появи уражень шкіри у хворих, які перенесли коронавірусну хворобу, а також перспектив їх ефективного лікування.

Наприкінці розділу автор переконливо обґрунтовує розроблений алгоритм лікувально-профілактичного ведення хворих, які перенесли COVID-19 інфекцію, який сприяє зменшенню ризику розвитку коагулопатій, нормалізації мікроциркуляції, покращенню якості життя та зменшенню тривалості лікування.

Цей розділ написаний грамотно і фахово та свідчить про наукову зрілість та добру клінічну кваліфікацію здобувачки.

Висновки сформульовано чітко, є конкретними, обґрунтованими, повністю відповідають меті та завданням роботи.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Матеріали дисертаційної роботи Вітковської М.О. можуть бути рекомендовані для використання у навчальній діяльності вищих медичних закладів при викладанні дерматології та венерології. В роботі виявлено прогностично-оціночні маркери обтяження стану, визначення яких слід використовувати у постковідному періоді для оцінки перебігу захворювання лікарями.

Дисертанткою запропоновано метод лікування уражень шкіри безпосередньо коронавірусною хворобою, а також для хворих на

хронічні дерматози (псоріаз, акантолітичний пемфігус), які перенесли COVID-19, який впливає на ендотеліальну дисфункцію та має протизапальну дію. Обґрунтована доцільність використання лікувально-профілактичного методу запобігання загострень у хворих на акантолітичний пемфігус в постковідному періоді.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Дисертаційна робота Вітківської Марії Олександрівни відповідає чинним вимогам щодо структури, змісту та оформлення наукових кваліфікаційних праць. У дослідженні не виявлено суттєвих недоліків, які б ставили під сумнів його наукову новизну, обґрунтованість висновків чи прикладну цінність отриманих результатів. Робота є логічно побудованою, цілісною за науковою концепцією і засвідчує високий рівень володіння лабораторно-клінічними методами.

При аналізі дисертаційної роботи виникли питання, які потребують уточнення, і на які хотілося б почути відповідь дисертантки:

- Які прояви уражень шкіри при COVID-19 з вашої точки зору є найбільш типовими?

- Чому на ваш погляд, важливо було вивчати показники системи згортання крові в хворих, що перенесли COVID-19?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено фактів академічного плагіату, фальсифікації даних чи інших порушень академічної доброчесності, які могли б викликати сумнів щодо самостійності проведеної Вітківською Марією Олександрівною наукового дослідження.

Всі використані джерела належним чином процитовані та відображені в переліку літератури.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Вітківської Марії Олександрівни на тему «Особливості перебігу, лікування та профілактики уражень шкіри, асоційованих з COVID -19, з урахуванням клінічних, біохімічних та імунологічних порушень», що представлена на здобуття ступеня

доктора філософії в галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 222 - Медицина є самостійною завершеною науково-дослідною роботою, у якій отримані науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують наукову задачу сучасної дерматовенерології - підвищення ефективності діагностики, лікування та профілактики уражень шкіри, асоційованих з COVID-19.

За своєю актуальністю, науковою новизною та практичним значенням, рівнем проведених досліджень та обґрунтованістю наукових положень робота Вітковськї Марії Олександрівни на тему "Особливості перебігу, лікування та профілактики уражень шкіри, асоційованих з COVID -19, з урахуванням клінічних, біохімічних та імунологічних порушень» відповідає чинним вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 року, відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії та Наказу Міністерства Освіти і Науки України № 40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій», а її автор Вітковська Марія Олександрівна заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 - Охорона здоров'я за спеціальністю 222 - Медицина.

Офіційний опонент,
доктор медичних наук,
професор кафедри дерматовенерології,
хірургічної дерматології та медичної
косметології
Харківського національного
медичного університету
Дащук Андрій Михайлович