

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доцента Александрюка Олександра Дмитровича,

кандидата медичних наук, доцента ЗВО, завідувача кафедри дерматології та венерології Івано-Франківського національного медичного університету на дисертаційну роботу **Ал-Омарі Обадеха Махмуда Ванаса** на тему: «Комплексна терапія вогнищевої склеродермії з корекцією рівнів токсично-метаболических процесів в організмі хворих», представлену до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.054, що утворена згідно наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 59 від 17 червня 2022 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 9 від 16 червня 2022 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Ступінь актуальності обраної теми.

Вогнищева склеродермія (ВС) — поширене хронічне захворювання шкіри, друге за частотою, після червоного вовчака, захворювання з групи дифузних хвороб сполучної тканини. Її поширеність становить 32-45 випадків на 100000 населення.

У патогенезі вогнищевої склеродермії основне значення мають імунологічні, ендокринні і метаболічні порушення. У роботах вітчизняних і зарубіжних авторів показані різноманітні зміни в більшій мірі, що стосується клітинної ланки імунітету у хворих на склеродермію. Важливим фактором патогенезу вогнищевої склеродермії є порушення мікроциркуляції, які передують або поєднуються з дезорганізацією сполучної тканини. Уражаються стінки дрібних артерій, артеріол, капілярів, що призводить до проліферації і деструкції ендотелію, гіперплазії інтими, склерозу. Всі ці зміни виникають в процесі дії

перипіцитів і гладком'язових клітин, васкулярних медіаторів (ендотеліну, оксид азоту, цитокінів, нітратів, нітритів і факторів росту TGF) на тлі специфічного ендovasкулярного фенотипу судин і реалізуються в складній взаємодії ендотеліальних клітин, лімфоцитів, макрофагів, фібробластів. Характерне для вогнищевої склеродермії порушення метаболізму сполучної тканини, проявляється гіперпродукцією фібробластами колагену (I, III, IV і VII типів) та інших складових екстрацелюлярного матриксу фібробластами, які відкладаються в шкірі та підлеглих тканинах.

Беручи до уваги викладене, дисертаційна робота Ал-Омарі Обадеха Махмуда Ванаса «Комплексна терапія вогнищевої склеродермії з корекцією рівнів токсично-метаболічних процесів в організмі хворих» є своєчасною та актуальною, оскільки спрямована на вирішення актуальної проблеми сучасної дерматології: вивчення клініко-патогенетичних особливостей вогнищевої склеродермії, зокрема ендотеліальних, ендотоксичних та прооксидантних метаболічних порушень, підвищення ефективності діагностики та лікування даного захворювання.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота Ал-Омарі Обадеха Махмуда Ванаса виконана на високому науковому рівні. Дисертантом було здійснено фундаментальний огляд наявних літературних джерел в Україні і в міжнародних наукових виданнях. Результати дослідження були належним чином порівняні із існуючими даними. Чітко сформовані висновки та практичні рекомендації.

Усі опубліковані праці за результатами даного наукового дослідження є сучасними науковими роботами, що підготовлені на високому рівні. Результати дисертаційного дослідження Ал-Омарі Обадеха Махмуда Ванаса опубліковано у 6 наукових роботах, серед них: 4 статті із яких 4 відповідають вимогам Порядку присудження наукового ступеня доктора філософії, затвердженого постановою

Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 - 1 стаття у виданні, проіндексованому у базі даних Scopus та 3 статті у наукових фахових журналах, що входять до Переліку наукових фахових видань України; 2 публікацій у збірнику матеріалів науково-практичної конференції.

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

На підставі отриманих результатів дослідження розроблено удосконалений спосіб комплексного лікування хворих ВС з урахуванням виявлених у пацієнтів токсично-метаболічних порушень, а саме: на тлі стандартної терапії пацієнти основної групи додатково отримували ендотеліопротекторний препарат тівортін, який містить L-аргінін, сорбент – кремнію діоксид колоїдний, препарат з антиоксидантною дією – тіоктову кислоту та ультрафонофорез з гіалуронідазою.

Встановлено, що додаткове призначення хворим на ВС основної групи L-аргініну, тіоктової кислоти, еліміналь-гелю та ультрафонофорезу з гіалуронідазою сприяє достовірно більшому, порівняно з пацієнтами порівняльної групи, зниженню рівнів ендотеліну-1, VEGF-A, VCAM-1, карбонільних груп білків, дієнових кон'югатів, гідроперекисів ліпідів, малонового діальдегіду та каталази та збільшенню активності супероксиддисмутази, глутатіонредуктази та вмісту відновленого глутатіону. Вказані зміни реєстрували незалежно від площі ураження, віку, важкості та тривалості перебігу захворювання.

В опублікованих наукових працях здобувача повністю викладені результати дисертаційного дослідження, наукові положення, висновки і практичні рекомендації, які впливають із них.

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

Основні методи дослідження, який автор використав у роботі, є

сучасними, інформативними і адекватними поставленим завданням. У відповідності до завдань дослідження всім хворим проводились клінічне (детальний збір скарг, анамнезу, ретельне об'єктивне обстеження), лабораторне (загальноклінічне, біохімічне), імуноферментне (вміст ендотеліну-1, фактору росту ендотелію судин А (VEGF-A), показника молекули адгезії судинного ендотелію (VCAM)) дослідження, а також аналіз систем антиоксидантного захисту, дослідження крові на маркери оксидативного стресу, рівня ендотоксикозу. Статистична обробка первинного цифрового матеріалу проведена коректно, підтверджена статистична значимість отриманих результатів. Назва дисертації відповідає її змісту. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що містяться в дисертації, науково обґрунтовані, базуються на фактичних даних, є логічним підсумком отриманих результатів досліджень.

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

Дисертант продемонстрував відмінний рівень виконання поставленого наукового завдання та досконало оволодів методологією наукової роботи.

Ал-Омарі Обадеха Махмуда Ванаса самостійно на високому рівні обґрунтував доцільність роботи, сформулював мету та задачі дослідження, провів інформаційний пошук, літературний огляд, розробив дизайн дослідження, обстежив достатню групу тематичних пацієнтів, провів статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та узагальнення. Усі методи, використані у роботі, є сучасними та дозволяють отримати належні дані для статистичного аналізу. Особисто автором були сформульовані висновки та практичні рекомендації, оформлена робота.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Новітні аспекти діагностики, перебігу та розробка і впровадження у практику сучасних методів комплексного лікування хронічних дерматозів та ППСШ» (державний реєстраційний номер 0119U000712).

У роботі вперше досліджено роль ендотеліальних порушень, оксидативного стресу та ендотоксикозу в патогенезі вогнищевої склеродермії. Встановлено, що високі концентрації ендотеліну-1, фактору росту ендотелію судин А (VEGF-A), молекули адгезії судинного ендотелію (VCAM) в крові, гіперактивація процесів перекисного окиснення ліпідів та білків на тлі дефіциту ендогенного антиоксиданту глутатіону та низької активності ферментативної антиоксидантної ланки (супероксисдисмутази та глутатіонредуктази) інтегровані в розвиток дерматозу. Виявлено зв'язок окремих метаболічних порушень зі ступенем важкості захворювання, площі ураження шкіри, тривалості дерматозу, статі, клінічних форм дерматозу та віку пацієнтів.

Вперше виявлено, що застосування комплексної терапії, яка включала призначення L-аргініну, препарату антиоксидантної дії - тіоктової кислоти, кремнію діоксиду колоїдного, ультрафонофорезу з гіалуронідазою коригувало метаболічні порушення в організмі хворих на вогнищеву склеродермію, зменшувало рівні ендотеліальних маркерів, прояви ендотоксикозу, відновлювало баланс в системі про- та антиоксидантів та зменшувало інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення.

Встановлено патогенетичні ланки розвитку ВС, які дозволяють виділити нові біохімічні маркери ступеня тяжкості перебігу хвороби: ендотеліну-1, фактору росту ендотелію судин А (VEGF-A), молекули адгезії судинного ендотелію (VCAM), карбонільних груп білків.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота написана у науковому стилі, українською мовою, із використанням зрозумілих формулювань та логічних заключень, із обґрунтованою актуальністю теми, висвітленою метою, завданнями роботи, її науковою новизною та практичним значенням. Матеріал викладений на 227 сторінках (з них 193 сторінки основного тексту) і достатньо ілюстрований - містить 58 рисунків та 65 таблиць. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, літератури та 9 додатків. На початку дисертації наведений "Перелік умовних скорочень", який містить транслітерацію усіх скорочень, які в подальшому зустрічаються в тексті дисертації.

У «Вступі» дисертації автор переконливо доводить актуальність теми, визначає завдання роботи та її зв'язок з науковими програмами, формулює конкретні задачі дослідження, дає характеристику об'єкту та предмету дослідження. Представлені відомості про наукову новизну роботи, практичне значення, апробацію матеріалів дисертації на наукових та науково-практичних конференціях, впровадження їх в практику закладів охорони здоров'я тощо.

В розділі «Матеріали та методи дослідження» наведені детальні характеристики обстежених хворих на ВС, застосованих методів дослідження, подані детальні критерії включення та виключення з дослідження. Автор описує нормативні документи та клінічні настанови, за якими здійснював верифікацію діагнозів та застосовував методи обстеження.

Основні результати проведеної дисертантом роботи знайшли своє відображення у 3, 4 та 5 розділах дисертації. Саме в них Ал-Омарі Обадех Махмуд Ванас характеризує клінічні особливості пацієнтів, зміни клінічних та функціональних показників у хворих на ВС. Окрім того, описується методика

комплексного лікування хворих на ВС, запропонована дисертантом. Всі вказані розділи роботи закінчується формулюванням резюме, які додатково підкреслюють важливість результатів досліджень.

Розділ 3 «Клінічна характеристика хворих на вогнищеву склеродермію». Автором розглядається клінічна характеристика хворих на вогнищеву склеродермію. Всього в дослідження було включено 78 пацієнтів. За аналізу гендерних особливостей було доведено, що захворювання частіше реєструється у жінок. Було встановлено вірогідний відносний ризик та шанси розвитку ВС у жінок з атрибутивним ризиком на рівні 50% порівняно з чоловіками. Встановлено, що первинне виникнення вогнищевої склеродермії є не лише гендер-обумовленим, але також існують певні вікові особливості даної патології – чоловіки частіше страждають у молодому віці (до 20 років), проте у віці 55-70 років та серед пацієнтів старше 70 років вірогідно переважали жінки. Середня тривалість захворювання на момент первинного звернення становила $4,32 \pm 2,59$ років. В цілому серед усіх обстежених встановлено пізні звернення з приводу ВС – 78,2%.

В розділі 4 «Роль рівнів токсично - метаболічних процесів та дисфункції ендотелію у хворих на вогнищеву склеродермію» автор детально описує виявлені ендотеліальні, ендотоксичні та прооксидантні метаболічні порушення, їх зв'язок із статтю, віком, площею ураження, важкістю та тривалістю перебігу дерматозу.

Цей розділ є головною частиною роботи та містить результати ретельного аналізу ендотеліальних порушень, оксидативного стресу та ендотоксикозу в патогенезі вогнищевої склеродермії. Представляє науковий інтерес встановлені автором нові біохімічні маркери ступеня тяжкості перебігу хвороби. Дисертантом встановлено, що одержані результати досліджень обґрунтовують доцільність включення в комплексне лікування ендотеліопротекторних, детоксикаційних та антиоксидантних засобів, що дозволяє коригувати виявлені зміни показників та суттєво оптимізувати ведення таких хворих.

Розділ 5 «Комплексна терапія вогнищевої склеродермії з корекцією рівнів токсично-метаболических процесів в організмі хворих» присвячена вивченню результатів лікування пацієнтів в групах дослідження. Дисертантом розроблено удосконалений спосіб комплексного лікування хворих ВС з урахуванням виявлених у пацієнтів токсично-метаболических порушень, а саме: на тлі стандартної терапії пацієнти основної групи додатково отримували ендотеліопротекторний препарат, який містить L-аргінін, сорбент - кремнію діоксид колоїдний, препарат з антиоксидантною дією - тіоктову кислоту та ультрафонофорез з гіалуронідазою.

Автором встановлено, що додаткове призначення хворим на ВС основної групи L-аргініну, тіоктової кислоти, кремнію діоксиду колоїдного та ультрафонофорезу з гіалуронідазою сприяє достовірно більшому порівняно з пацієнтами порівняльної групи, зниженню рівнів ендотеліальних, ендотоксикаційних та прооксидантних показників та збільшенню активності антиоксидантних ферментів та вмісту відновленого глутатіону. Вказані зміни реєстрували незалежно від площі ураження, віку, важкості та тривалості перебігу захворювання.

Кожен з розділів власних досліджень закінчується формуванням заключень, які додатково підкреслюють важливість отриманих результатів.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» Ал-Омарі Обадех Махмуд Ванас проводить ретельний аналіз результатів власної роботи. Цей розділ дає вичерпне уявлення про методологічні підходи, характер і результати проведених ним досліджень.

Основні результати роботи сформульовані автором у 6 висновках. Вони конкретні, містять відповіді на поставлені завдання дослідження. Підсумовуючи отримані дисертантом результати, можна стверджувати, що розроблений комбінований спосіб лікування є патогенетично обґрунтованим, високоефективним способом терапії та профілактики ВС.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Дисертантом створено діагностичний алгоритм оцінки перебігу ВС за патогенетичними фенотипами: вазоспастичним - за вмістом ендотеліну-1, проліферативним - за рівнем фактора росту судинного ендотелію (VEGF-A), адгезивним - за рівнем молекули адгезії (VCAM). Доведено, що у період маніфестації та прогресування ВС, базисне лікування необхідно доповнювати включенням препаратів L-аргініну, кремнію діоксиду, ліпоєвої кислоти та ультрафонофорезом з гіалуронідазою. Результати дисертаційного дослідження та практичні рекомендації, які на них ґрунтуються, можуть бути рекомендовані до використання у навчально-методичній та науковій роботі кафедр дерматовенерологічного профілю вищих навчальних медичних закладів України, а також у практичній діяльності закладів охорони здоров'я первинної, вторинної ланки та високоспеціалізованих медичних закладах.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Зауважень принципового характеру до змісту та оформлення дисертації немає. При оформленні тексту в декількох випадках спостерігались відсутні пробіли між словами.

У якості дискусії дисертанту запропоновано відповісти на наступні запитання:

- Яка особливість кореляційних зв'язків між ендотеліальними, ендотоксичними та прооксидантними показниками у обстежених хворих на вогнищеву склеродермію?
- Чи спостерігались у хворих на ідіопатичну атрофодермію Пазіні-П'єріні результати обстеження та лікування, відмінні від інших хворих на ВС?
- Яке топічне (місцеве) лікування отримували пацієнти груп дослідження протягом періоду спостереження?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

За результатами перевірки дисертації Ал-Омарі Обадеха Махмуда Ванаса «Комплексна терапія вогнищевої склеродермії з корекцією рівнів токсично-метаболічних процесів в організмі хворих» за допомогою програми Unichesk встановлено, що текст є оригінальним. Ознак плагіату, самоплагіату, фабрикивання, фальсифікування даних не виявлено. Усі цитати мають посилання на відповідне джерело, коректно позначені та належним чином відображені у списку використаної літератури.

Під час розгляду наукових публікацій дисертанта ознак порушень академічної доброчесності не виявлено.

ВИСНОВОК

Дисертація Ал-Омарі Обадеха Махмуда Ванаса «Комплексна терапія вогнищевої склеродермії з корекцією рівнів токсично-метаболічних процесів в організмі хворих», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною науковою працею, в якій наведені нові науково обґрунтовані результати проведених особисто здобувачем досліджень щодо вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у підвищенні ефективності діагностики та лікуванні вогнищевої склеродермії на основі вивчення ендотеліальних, ендотоксичних та прооксидантних метаболічних порушень, їх зв'язку з важкістю захворювання та ефективністю фармакотерапії.

За методологічним рівнем виконання, змістом, науковою новизною, обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота **Ал-Омарі Обадеха Махмуда Ванаса** у повній мірі відповідає 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 від 12 січня 2022 р. №44 та оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

кандидат медичних наук, доцент ЗВО,
завідувач кафедри дерматології та
венерології Івано-Франківського
національного медичного університету

Олександр АЛЕКСАНДРУК