

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Севергіної Юлії Владиславівни «Оптимізація алгоритму діагностики, лікування та профілактики актинічного кератозу»
на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 -
«Охорона здоров'я» за спеціальністю 222-«Медицина»

Ніточко Олег Івановича кандидата медичних наук, доцента кафедри інфекційних хвороб з курсом дерматовенерології Одеського національного медичного університету МОЗ України.

Актуальність дослідження.

Актинічний кератоз є одним із найпоширеніших передракових уражень шкіри, що розвивається внаслідок хронічного впливу ультрафіолетового випромінювання та супроводжується проліферацією атипових кератиноцитів. Найчастіше він виникає у людей зі світлим фототипом шкіри, особливо в ділянках, що постійно зазнають сонячного опромінення. Розповсюдженість актинічного кератозу значною мірою залежить від рівня природної інсоляції в регіоні та, за даними епідеміологічних досліджень у різних країнах, коливається в межах 6–25 %. Аналіз сучасних наукових досліджень свідчить, що поширеність актинічного кератозу найвища в Австралії (37-55 % у дорослих австралійців у віці старше 40 років). Ймовірно це пов'язано з високим впливом ультрафіолетового випромінювання на населення з відносно світлою шкірою. Ризик збільшується з віком і становить до 90 % у людей старше 80 років. Також у людей з певними генетичними захворюваннями актинічний кератоз може розвинутиися і у більш ранньому віці.

На сьогоднішній день відсутні алгоритми діагностики, лікування та профілактики актинічного кератозу, які дозволили б зменшити

захворюваність та розповсюдженість даної патології, а також її трансформацію у злоякісні пухлини.

Відсутні також дані щодо захворюваності на актинічний кератоз на території Одеської області, що допомогло б оцінити ступінь ураження населення південного регіону.

Усе вище зазначене вимагає розробки і застосування патогенетичного обґрунтованого лікувально-діагностичного та профілактичного комплексу, що є актуальним завданням НДР.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконана у відповідності із планами науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) і є складовою тем «Удосконалення алгоритмів діагностики, лікування, профілактики хронічних дерматозів, доброякісних та злоякісних новоутворень шкіри» (№ державної реєстрації 0121U113996).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків в рекомендації, сформульованих в дисертації.

Дисертаційна робота Севергіної Ю.В. є закінченою науковою працею. Дизайн дослідження складений правильно, відображаючи основні завдання, предмет та об'єкт дослідження.

Групи хворих відібрані у відповідності до критеріїв включення та виключення. Наукові положення та висновки ґрунтуються на комплексному обстеженні 135 пацієнтів (50 пацієнтів основної групи, 45 пацієнтів порівняльної групи та 40 пацієнтів практично здорових осіб) з актинічним кератозом різних форм. Пацієнти були розділені залежно від методу лікування: запропонований комбінований метод лікування при допомозі дермального оптичного термолізу на CO₂ лазері з подальшим нанесенням іміквімоду (група 1, основна група, n=50) та стандартна монотерапія інгібітором імунної відповіді іміквімодом (група 2, порівняльна група, n=45).

При порівнянні двох методів лікування виявлено підтвердження ефективності терапії у вигляді повного зникнення клінічних ознак АК, регрес дерматоскопічних патернів. Після лікування ознаки АК за результатами спектральної дерматоскопії зберігались тільки у 2 (2,1 %) пацієнтів в основній групі проти 5 (5,3 %) пацієнтів порівняльної групи. Також в два с половиною рази зменшується кількість рецидивів АК при використанні комбінованого методу лікування на відміну від монотерапії імівімомом (основна група – 2 (2,1 %) рецидиви, порівняльна група – 5 (5,3 %) рецидивів).

В дослідженні використано сучасні методи обстеження. Дисертація характеризується грамотним та послідовним викладенням матеріалу з використанням сучасних методів статистичного аналізу. Об'єм матеріалів є достатнім для обґрунтування наукових положень, висновків та практичних рекомендацій коректно обґрунтована та не викликає сумнівів чи заперечень. Висновки базуються на отриманих результатах та відповідають основним завданням дослідження.

Таким чином, основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації повністю відповідають отриманим результатам дослідження та доречно викладені, базуючись на результатах дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів.

Автором вперше були зібрані та проаналізовані дані стосовно захворюваності на різні форми актинічного кератозу у респондентів півдня України та з'ясовано частоту розвитку неопластичних трансформацій в окремих вікових групах населення з особливостями перебігу. Вперше були вивчені маркер апоптозу CD95 у групі пацієнтів з дерматоскопічними ознаками початкових злоякісних трансформацій для більшого уточнення та подальшого підбору тактики ведення. Вперше був розроблений та впроваджений в практику комбінований метод лікування АК (дермальний оптичний термоліз з подальшим використанням топічного інгібітору

імунної відповіді), що дало можливість повністю усунути візуальні та дерматоскопічні ознаки захворювання та забезпечило прискорення швидкості регресу уражених ділянок. Вперше був розроблений алгоритм профілактики актинічного кератозу в залежності від особливостей перебігу, віку та діагностичних даних пацієнта. Було удосконалено діагностичні та терапевтичні алгоритми АК завдяки застосуванню удосконаленого дерматоскопічного методу обстеження – спектральної дерматоскопії.

Практичне значення результатів роботи.

Розроблено та впроваджено в практичну діяльність комбінований метод лікування різних форм АК з використанням дермального оптичного термолізу за допомогою CO₂ лазера з подальшим використанням імівімоду.

Удосконалено діагностичний алгоритм АК за рахунок комбінованого використання цифрової дерматоскопії, спектральної дерматоскопії та імуногістохімічного маркера CD95 (Fas).

Розроблено алгоритм профілактики різних форм АК в залежності від особливостей перебігу, віку хворого, даних спектральної дерматоскопії.

Запропоновані методи діагностики та комбінованого лікування АК включені в освітні програми під час проведення лекцій та практичних занять низки профільних кафедр (кафедра інфекційних хвороб з курсом дерматовенерології Одеського національного медичного університету; кафедра дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика) при вивченні розділу «Діагностика та лікування новоутворень шкіри», кафедри променевої діагностики, терапії, радіаційної медицини та онкології Одеського національного медичного університету.

Метод спектральної дерматоскопії та комбінований метод лікування АК з використанням лазерного дермального оптичного термолізу та топічного деструктора з імунокорегуючою дією - імівімоду впроваджений

в клінічну практику роботи кафедри інфекційних хвороб з курсом дерматовенерології Одеського національного медичного університету, філії кафедри інфекційних хвороб з курсом дерматовенерології Одеського національного медичного університету - багатoproфільний медичний центр «Ренесанс Медікал», поліклінічного консультативно-діагностичного відділення КНП «Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр» ООР.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

У відповідності до: «Порядку проведення експерименту присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №167 від 6 березня 2019 року, відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії матеріали дисертаційного дослідження опубліковано у 14 наукових працях, з яких 11 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, також 2 статті в наукометричних виданнях, які індексуються базою даних SCOPUS, 1 стаття в наукометричному виданні, яке індексується базою даних Web of Science.

Структура та зміст дисертації.

Дисертаційна робота побудована традиційно, добре структурована, та викладена в необхідному обсязі друкованого тексту.

Дисертація викладена на 182 сторінках комп'ютерного тексту і побудована за загальноприйнятою схемою. Дисертація містить наступні розділи: анотація, вступ, 6 розділів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (містить 140 джерел та займає 17 сторінок) та додатки. Дисертаційна робота містить 55 рисунків та 17 таблиць.

У «Вступі» автор обґрунтував актуальність теми, доцільність проведення дослідження, мету та завдання, а також предмет та об'єкт. Мета чітко відповідає обраній темі. Завдання дослідження відповідають поставленій меті. Вступ містить наукову новизну та практичне значення

роботи, відомості про апробацію та публікації результатів дисертаційного дослідження, структуру та обсяг роботи.

Розділ 1 «Огляд літератури» викладено на 24 сторінках друкованого тексту та включає 4 підрозділи. В даному розділі автор наводить сучасні уявлення особливостей класифікації, клінічного перебігу різних форм АК, діагностики. Детально висвітлено різні варіанти існуючого лікування. Переважна більшість посилань на іноземні джерела глибиною вибірки до 5 років, що свідчить про складність та актуальність проблеми.

Розділ 2 «Дизайн, матеріали і методи дослідження» викладений на 10 сторінках та включає 5 підрозділів. Автором представлені дані про склад груп дослідження, клінічні характеристики пацієнтів. Детально описані використані методи досліджень, обладнання та інструментарій.

Розділ 3 «Епідеміологічний аналіз захворюваності на актинічний кератоз в Одесі та Одеській області «період 2018-2023рр.) викладено на 12 сторінках друкованого тексту. Містить епідеміологічний аналіз поширеності різних форм АК: виявлено найбільш активне ураження пацієнтів еритематозною формою (143 пацієнта (39,8 %)) та гіперкератотичною (89 пацієнтів (24,7 %)). Часто спостерігалася змішана форма – гіперкератотична на тлі еритематозної. Більш рідко можна було спостерігати пігментну (79 хворих (22,0 %)) та атрофічну (48 хворих (13,4 %)) форми АК. Проведено аналіз частоти та тривалості інсоляцій у пацієнтів в залежності від активності проявів АК, гендерне співвідношення різних форм АК (виявлено переважання ураження АК у чоловіків в порівнянні з жінками, так еритематозна форма зустрічалась у 76 (53,1 %) чоловіків, у жінок – 67 (46,9 %) випадків; гіперкератотична форма: 53 (58,3 %) чоловіків та 36 (41,7 %) жінок; пігментна форма: 45 (57,4 %) чоловіків та 34 (42,6 %) жінок; атрофічна форма: 25 (51,7 %) чоловіків та 23 (48,3 %) жінок).

Розділ 4 «Оптимізація методів діагностики актинічного кератозу» викладено на 42 сторінках друкованого тексту, містить 4 підрозділи. Розділ

присвячено розробленому та удосконаленому алгоритму діагностики різних форм АК, що складався з цифрової дерматоскопії, спектральної дерматоскопії, гістологічного та імуногістохімічного дообстежень за рахунок маркеру апоптозу CD95 (Fas).

Також, згідно з отриманими результатами, суттєвих відхилень в загально-клінічних аналізах крові від середніх значень контрольної груп немає.

Виявлені ранні ознаки АК при допомозі спектральної дерматоскопії патерн «псевдосітки» - у чоловіків у віці $56,5 \pm 0,4$, а у жінок – $(57,1 \pm 0,6)$ року; патерн «полуниці» - у чоловіків $((56,8 \pm 0,5)$ року), так і у жінок $((57,2 \pm 0,1)$ року; патологічна васкуляризація - у чоловіків у віці $58,5 \pm 0$, у жінок - $62,4 \pm 0,3$; патологічна кератинізація, яка формувалась у чоловіків $\pm 0,5$ року, у жінок $59,3 \pm 0,2$, відповідно).

Імуногістохімічне дослідження дало змогу виявити CD95 (Fas) у 8 (8,4 %) пацієнтів, при цьому 7 (7,4 %) із них мали підозри щодо неопластичної трансформації при проведенні спектральної дерматоскопії. Лише 1 (1,1 %) пацієнт не мав дерматоскопічних патернів, характерних для початкової стадії плоскоклітинної карциноми.

Отже, було запропоновано 3 рівня діагностики АК: спектральна дерматоскопія, гістологічне дослідження, імуногістохімічне дослідження з виявленням CD95 (Fas).

Розділ 5 «Удосконалення методів лікування актинічного кератозу» викладено на 29 сторінках друкованого тексту, складається з 4 підрозділів. Розділ присвячено удосконаленому методу лікування різних форм АК – дермальному оптичному термолізу при допомозі CO₂ лазера з подальшим нанесення інгібітору імунної відповіді іміквімоду. Для групи порівняння використовувалась монотерапія іміквімодом за стандартною схемою нанесення. За рахунок використання комбінованого методу лікування відзначене скорочення середнього терміну лікування на 8,7 дня

(прискорення терміну лікування на 7,8 %). Підтвердженням ефективності терапії було повне зникнення клінічних ознак хвороби, регрес дерматоскопічних патернів актинічного кератозу. Після лікування ознаки АК за результатами спектральної дерматоскопії зберігались тільки у 2 (2,1 %) пацієнтів в основній групі проти 5 (5,3 %) пацієнтів порівняльної групи.

Розділ 6 «Удосконалення профілактики актинічного кератозу» викладено на 9 сторінках та включає в себе розроблений алгоритм профілактичного спостереження за хворими після лікування АК.

Підсумовують роботу висновки та практичні рекомендації, які практично впливають зі змісту дисертації та чітко відповідають меті та поставленим задачам дослідження, мають наукове та практичне значення.

Список використаних джерел оформлений відповідно до встановлених вимог та містить посилання на сучасні наукові дані, що відповідають обраній темі дослідження.

Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам.

Основні наукові, теоретичні та практичні положення дисертаційної роботи відображені в анотації дисертації у повному обсязі. Дисертація відповідає вимогам, передбаченим пунктом 6 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою кабінету міністрів України від 12 січня 2022 року №44.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційного дослідження Севергіної Юлії Владиславівни, які представлені в дисертації та наукових публікаціях можуть бути рекомендовані до використання у навчальній та науковій роботі теоретичних та клінічних кафедр та у практичній діяльності лікувально-профілактичних закладів України.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.

Дисертаційна робота Севергіної Юлії Владиславівни є завершеною науковою працею, що чітко відповідає поставленій меті та вирішує актуальні питання сучасної дерматології. Матеріали викладено структурно та з глибоким статистичним аналізом. Висновки є логічними та послідовними, повністю відповідають завданням.

Принципових зауважень до представленої дисертаційної роботи немає, проте відзначаються в деяких розділах роботи стилістичні неточності, стилістичні помилки, проте вони принципово не знижують загальну оцінку проведеного дисертаційного дослідження.

Після ознайомлення з дисертацією виникли наступні питання:

Чи спостерігались атрофічні ускладнення на місцях видалення атрофічних форм актинічного кератозу?

З якого віку, на Вашу думку, доцільно проводити профілактичні заходи щодо актинічного кератозу?

Висновок.

Дисертаційна робота Севергіної Юлії Владиславівни на тему «Оптимізація алгоритму діагностики, лікування та профілактики актинічного кератозу», що подана на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною науковою працею, що має наукову новизну та практичну значимість, вирішує актуальні завдання, а саме: вивчення поширеності неопластичної трансформації актинічного кератозу в популяції південних регіонів України; вивчення особливостей клінічних проявів актинічного кератозу; вивчення особливостей окремих механізмів патогенезу, дерматоскопічних, гістологічних, імуногістохімічних патернів; розробка алгоритму діагностики з урахуванням клінічних, лабораторних та

інструментальних даних; удосконалення методу комплексного лікування хворих на актинічний кератоз із застосуванням дермального оптичного термолізу в комбінації з імківіодом; розробка алгоритму профілактики актинічного кератозу з урахуванням епідеміологічних, клінічних, дерматоскопічних та морфологічних даних. Основні та проміжні результати дослідження було викладено в наукових публікаціях та впроваджуються у клінічній практиці. Ознак порушення академічної доброчесності в роботі немає.

Виходячи із зазначеного вище, дисертаційна робота Севергіної Юлії Владиславівни повністю відповідає вимогам, що передбачені пунктами 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №167 від 6 березня 2019 року, відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний рецензент:

канд. мед. наук, доцент кафедри
інфекційних хвороб з курсом
дерматовенерології ОНМедУ



Ніточко О.І.

