

ВІДГУК

офіційного опонента,

завідувача кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО
Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова,
доктора медичних наук, професора **Бондаря Сергія Анатолійовича**
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».

Актуальність теми дисертації.

У дисертаційній роботі Севергіної Ю.В. розглянуті та вирішені практичні аспекти ефективності діагностики, лікування та профілактики актинічного кератозу (АК).

Актуальність даної проблеми з кожним роком підвищується, так як постійно зростає кількість нововиявлених та гістологічно верифікованих випадків актинічного кератозу у пацієнтів похилого віку. Поки що немає єдиного погляду на алгоритм сучасної діагностики та прискореного методу лікування. Відсутні молекулярні механізми розвитку актинічного кератозу, які змогли б на етапі діагностики дати відповідь чи потрібне лікування виключно топічними засобами, або необхідне застосування системної терапії з радикальним хірургічним втручанням.

З метою з'ясування механізмів розвитку актинічного кератозу актуальним є питання його клінічного та морфологічного відокремлення від інших диспластичних процесів відкритих ділянок шкіри, які іноді являються різними стадіями однієї і тієї ж неопластичної трансформації.

Актуальність дослідження обумовлена і тим, що до теперішнього часу не розроблені методи комбінованої терапії АК, які б дозволили

прискорити деструкцію уражених ділянок шкіри, зменшити ризик рецидивів захворювання і можливість його подальшої неопластичної трансформації в плоскоклітинну карциному.

Все вищезазначене дозволило сформулювати мету роботи: підвищення ефективності діагностики, лікування та профілактики актинічного кератозу за рахунок вивчення особливостей окремих механізмів патогенезу, гістологічних, гістохімічних маркерів, дерматоскопічних патернів захворювання, розробки комбінованого методу терапії з використанням лазерних технологій та топічного інгібітору імунної відповіді.

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

Дисертація написана відповідно до плану науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету і є складовою тем «Удосконалення алгоритмів діагностики, лікування, профілактики хронічних дерматозів, доброякісних та злоякісних новоутворень шкіри» (01.2022 р. – 12.2025 р.) № державної реєстрації 0121U113996. Дисертант є співвиконавцем даної НДР.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, отриманих результатів та запропонованих автором рішень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, що ґрунтується на достатньому обсязі матеріалу. Завдяки комплексному клініко-інструментальному обстеженню хворих та використанню відповідних статистичних методів обробки даних дослідження дозволяє вирішити складне завдання щодо підвищення ефективності лікування різних форм актинічного кератозу. Чітке формулювання мети та завдань дослідження, грамотний методологічний підхід, сучасний рівень використаних методів дослідження та статистичного аналізу дозволяють

вважати подані автором наукові положення, висновки і рекомендації достовірними та науково-обґрунтованими.

Результати етапів дослідження регулярно публікувалися в періодичних наукових виданнях.

Новизна досліджень та отриманих результатів.

У дисертаційній роботі, на тлі проведеного епідеміологічного дослідження, вперше були зібрані та проаналізовані дані стосовно захворюваності на різні форми актинічного кератозу у значної кількості респондентів півдня України (всього 359 осіб), з'ясований вплив інсоляцій протягом року на частоту розвитку актинічного кератозу та встановлено взаємозв'язок між кратністю використання фотозахисних засобів та розвитком неопластичних трансформацій шкіри. Проведено гендерний та віковий аналіз захворювання в групах пацієнтів з різними формами актинічного кератозу.

Удосконалення методу діагностики АК завдяки застосуванню спектральної дерматоскопії та гістохімічного виявлення маркера регуляції апоптозу CD95 (Fas), дає змогу прогнозувати перебіг захворювання і ефективність застосування різних методів лікування даної патології.

Впровадження актуального та інтегрованого комплексного методу лікування хворих на різні форми актинічного кератозу є важливим для подальшого вдосконалення дерматологічної допомоги цій категорії хворих і покращення якості їх життя.

В цілому, за своєю актуальністю, визначеними методами проведення досліджень, запропонованими методами діагностики, поставленими завданнями дисертаційна робота Севергіної Ю.В. відповідає вимогам робіт такого рівня і може бути представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Практичне значення результатів дослідження.

На основі виконаної роботи здобувачем запропонована узагальнююча схема покрокового обстеження пацієнтів з різними формами актинічного кератозу, дотримання якої дозволило підвищити ефективність діагностики та подальшого лікування захворювання.

Запропонований Севергіною Ю.В. метод спектральної дерматоскопії, оснований на поляризації світла в різних кольорових гамах, дозволив покращити діагностику актинічного кератозу та епізоди його неопластичної трансформації.

Також здобувачем запропонований імуногістохімічний метод дообстеження (CD95/Fas) пацієнтів, який дозволив виявляти ранні ознаки неопластичної трансформації у хворих з «підозрілими» з точки зору малігнізації дерматоскопічними патернами.

Представлений у дисертаційній роботі комплексний метод лікування різних форм актинічного кератозу, оснований на використанні дермального оптичного термолізу (при допомозі CO₂ лазеру) з подальшим нанесенням інгібітору імунної відповіді (іміквімоду), сприяв покращенню результатів лікування. Комплексна терапія дозволила скоротити середній термін лікування АК у пацієнтів основної групи до $(30,6 \pm 0,7)$ днів, в порівняльній групі, де використовувався іміквімод у якості монотерапії, середній термін лікування склав $(39,3 \pm 1,0)$ днів. Розроблений та реалізований на практиці комплексний метод лікування дозволив не тільки прискорити період лікування та реабілітації пацієнтів, але й зменшити частоту рецидивів АК, на відміну від монотерапії іміквімодом ((основна група – 2 (2,1 %) рецидиви, порівняльна група – 5 (5,3 %) рецидивів).

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 - іміквімоду 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 викладу матеріалів дисертації в публікаціях, працях і авторефератах.

За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, 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.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Запольський М.Е., Лебедюк М.М., Теплюк Ю.В., Прокоф'єва Н.Б. Особливості інтерпретації даних світлової та спектральної дерматоскопії у хворих на актинічний кератоз. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2021; 1(80): 100-104. DOI: <https://doi.org/10.30978/UJDVK2021-2-62>

2. Севергін В.Є., Соколов В.М., Бондар О.В., Теплюк Ю.В., Вагущенко А.Б. Малоінвазивні технології в лікування раку легені ускладненого пухлинним стенозом бронхів та кровотечею. German International Journal of Modern Science. 2021; 8: 11-14. DOI: <https://doi.org/10.24412/2701-8369-2021-8-1-11-14>
3. Теплюк Ю.В. Аналіз молекулярних механізмів розвитку актинічного кератозу: огляд літератури. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2021; 3(82): 66-71. DOI: <http://doi.org/10.30978/UJDVK2021-3-66>
4. Zapolskiy M.E., Lebediuk M.M., Dudchenko M.O., Prokofyeva N.B., Vasylyeva K.V., Dobrovolska A.V., Tepliuk Yu.V. Role of trigger factors and effect of diamine oxidase deficiency on clinical manifestations of atopic dermatitis. World of Medicine and Biology. 2022; 1(79): 68-73. (Web of Science) DOI: 10.26724/2079-8334-2022-1-79-68-73
5. Запольський М.Е., Лебедюк М.М., Прокоф'єва Н.Б., Теплюк Ю.В., Запольська Д.М. Сучасний погляд на проблему еритематозних станів обличчя у разі розацеа. Одеський Медичний Журнал. 2022; 1–2(179–180): 60-63 (SCOPUS) DOI: <http://doi.org/10.54229/2226-2008-2022-1-2-11>
6. Запольський М.Е., Лебедюк М.М., Теплюк Ю.В., Тимофєєва Л.М. Комплексне лікування актинічного кератозу з використанням вуглецевого лазера та іміквімоду. Дерматологія та венерологія. 2022; 3-4(86-87): 36-41. DOI: <http://doi.org/10.30978/UJDVK2022-3-4-36>
7. Теплюк Ю.В. Клініко-діагностичне дослідження різних форм актинічного кератозу та аналіз методів його профілактики. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2023; 1(88): 18-22. DOI: <http://doi.org/10.30978/UJDVK2023-1-18>
8. Теплюк Ю.В. Клініко-діагностичне дослідження різних форм актинічного кератозу та аналіз методів його профілактики.

Дерматологія та венерологія. 2023; 1(88): 18-22. DOI: <https://doi.org/10.30978/UJDVK2023-1-18>

9. Севергіна Ю.В. Сучасні методи лікування актинічного кератозу (огляд літератури). Дерматологія та венерологія. 2023; 3(101): 7-12
DOI: 10.33743/2308-1066-2023-3-7-12
10. Запольський М.Е., Лебедюк М.М., Істерін М.С., Теплюк Ю.В., Тимофєєва Л.М. Аналіз гістоморфологічних та дерматоскопічних особливостей різних форм парасоріазу. Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики дерматовенерологічної патології в умовах реформування медичної галузі : | науково-практична конференція з міжнародною участю. Чернівці, 29-30 вересня 2022: 104-105
11. Лебедюк М.М., Запольський М.Е., Тимофєєва Л.М., Теплюк Ю.В., Риндіна О.Є. Актинічний кератоз, частота неопластичних трансформацій у південному регіоні України. | Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю: «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики дерматовенерологічної патології в умовах реформування медичної галузі», тези, с. 128-130, Чернівці, 29-30 вересня 2022 рік
http://conference.bsmu.edu.ua/Derm_22/paper/download/27061/15534
12. Запольський М.Е., Лебедюк М.М., Істерін М.С., Ю.В. Теплюк, Тимофєєва Л.М. Сучасні клініко-морфологічні особливості та критерії діагностики парасоріазу. | Фахове видання Дерматологія та венерологія. 2023 р. №1 (88). с. 9-17 | journal-article DOI: <http://doi.org/10.30978/UJDVK2023-1-9>
13. Запольський М.Е., Севергіна Ю.В. Захворюваність на актинічний кератоз в Одесі та Одеській області. Scientific Progressive Methods and Tools: Proceedings of the 3rd International Scientific and Practical

Conference, тези, с. 161-163, Рига, Латвія, 6-8 березня 2024 рік: DOI [10.51582/interconf.2024.191](https://doi.org/10.51582/interconf.2024.191)

14. Запольський М.Е., Лебедюк М.М., Севергіна Ю.В. Аналіз морфологічних особливостей актинічного кератому в залежності від локалізації та форми захворювання. Scientific and Practical Conference «Scientific Goals and Purposes in XXI Century», тези, с. 336-342, Сіетл, США, 19-20 березня 2024 рік: DOI [10.51582/interconf.19-20.03.2024.033](https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.03.2024.033)

Структура, зміст і оформлення дисертації.

Дисертація викладена на 182 сторінках комп'ютерного тексту побудована за загально прийнятою 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 розглянуті ключові аспекти дослідження, що складають його основу та визначають актуальність та значущість. Автор із керівником чітко визначають мету дисертаційної роботи, а саме вивчення та вдосконалення методів діагностики, лікування та профілактики різних форм актинічного кератозу. Завдання для реалізації мети також чітко сформульовані, що надає роботі вагомості та структурованості.

Вступ детально розглядає актуальність дослідження, формулює мету та завдання дисертаційної роботи, визначає практичну та наукову новизну. Значущість проблеми висвітлена чітко та структуровано, надаючи роботі вагомий науковий зміст.

У розділі 2 дисертації подано загальний дизайн дослідження, включаючи принципи формування груп пацієнтів. Описані клінічні, лабораторні, інструментальні методи діагностики, а також морфологічну

та імуногістохімічну оцінку біоптатів. Застосування статистичних параметрів свідчить про виваженість наукового підходу дослідника.

У розділі 3 дисертації вивчались епідеміологічні особливості актинічного кератозу в південних регіонах України. Порівнювали гендерне співвідношення між оглянутими хворими, частоту виявлення різних форм актинічного кератозу, ризик подальших трансформацій у злоякісні пухлини, а також частоту отримання інсоляцій у різних груп населення. Було проведено аналіз гендерного співвідношення хворих на АК, а також відстежено відсоток неопластичних трансформацій при різних формах АК.

У розділі 4 підтверджувалась ефективність проведення цифрової та спектральної дерматоскопії при діагностиці ранніх стадій АК. Аналіз дерматоскопічних особливостей різних форм актинічного кератозу (при проведенні цифрової дерматоскопії) дозволив виявити ряд відмінностей, як з клінічної точки зору, так і з точки зору прогнозування неопластичних трансформацій. Було доказано ефективність застосування спектральної дерматоскопії за рахунок більшої точності виявлення специфічних патернів.

Також підтверджувалась ефективність імуногістохімічного метода дообстеження пацієнтів (аналіз CD95 (Fas) маркерів) із складними клінічними та гістологічними випадками актинічного кератозу.

У розділі 5 підтверджувалась ефективність розробленого комбінованого методу лікування актинічного кератозу, що включав дермальний оптичний термоліз при допомозі CO₂ лазера з подальшим нанесенням інгібітору імунної відповіді (іміквімоду). Запропонований метод лікування АК дозволив посилити дію іміквімоду та прискорити термін регресу проявів актинічного кератозу у пацієнтів основної групи дослідження на $8,3 \pm 0,5$ дні (в порівнянні з групою спостереження покращення на 8,7 %). Додатково проведено порівняння побічних дій та віддалених патологічних симптомів після завершення лікування.

У розділі 6 було розроблено та запропоновано алгоритм профілактики актинічного кератозу (виявлення та усунення тригерних факторів актинічного кератозу, виділення груп ризику в різних вікових групах, використання сонцезахисних засобів у групах ризику, проведення ранньої діагностики АК (використання спектральної дерматоскопії), додатковий аналіз змін шкіри на відкритих ділянках, підвищення рівня знань сімейних лікарів (лікарів загальної практики) щодо ранньої діагностики актинічного кератозу, планові огляди декретованих груп населення, проведення регулярних семінарів та роз'яснювальних лекцій у навчальних установах).

Висновки роботи відповідають її задачам і відображають результати проведених досліджень.

При аналізі дисертації порушення академічної доброчесності не виявлено. Загалом дисертаційна робота заслуговує позитивної оцінки, однак є певні запитання та зауваження.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи:

1. В роботі є поодинокі механічні похибки в наборі тексту, а також низка стилістичних неточностей.
2. В огляді літератури забагато уваги приділено різноманітним методам лікування актинічного кератозу, які не пов'язані з задачами дисертаційної роботи.
3. В роботі використано велику кількість загально-клінічних досліджень, які не мали значного впливу на структуру та основні напрямки дисертаційного дослідження.

У порядку дискусії виникають наступні запитання до автора:

1. Чи є інші перспективні засоби топічної терапії АК, як Ви бачите перспективи їх використання і чому Ви не використовували їх вашої роботі?

2. Чи мав додатковий негативний вплив на пацієнтів з I фототипом шкіри CO₂ лазер (відомо, що світлові методи терапії важко переносяться особами з рудим волоссям, альбіносами та взагалі пацієнтами з чутливою шкірою)?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження.

Результати НДР можуть бути рекомендовані до використання у лікувальній роботі дерматовенерологічних відділень установ охорони здоров'я. Запропонований комбінований метод лікування хворих на різні форми актинічного кератозу дозволяє покращити результати та якість життя даної групи пацієнтів.

Відповідність роботи вимогам, які пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Севергіної Юлії Владиславівни «Оптимізація алгоритму діагностики, лікування та профілактики актинічного кератозу», є завершеним, оригінальним, самостійним науковим дослідженням, що висвітлює актуальну тему і має вагоме теоретичне та практичне значення. За рівнем наукової новизни подані у дисертаційній роботі результати відповідають вимогам, що висуваються до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Тема роботи, об'єкт та предмет дослідження, її зміст, а також положення та висновки відповідають паспорту галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Таким чином, на підставі аналізу дисертації, публікацій дисертанта у фахових наукових виданнях можна зробити висновок, що дисертаційна робота виконана на належному теоретичному і методичному рівні, відповідає вимогам щодо дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії, що затверджений Постановою Кабінету Міністрів України №167 від 6 березня 2019 року, та вимогам до оформлення

дисертації, затвердженими наказом МОН України №40 від 12.01.2017, а її автор заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри шкірних

та венеричних з курсом ПО

Вінницького національного медичного університету

ім. М.І. Пирогова МОЗ України



Сергій БОНДАР

Підпис	<u>Бондар С</u>
завіряю	
член <u>науково-методичного</u> відділу кадрів	
Вінницького національного	
медичного університету	
ім. М. І. Пирогова	
<u>Доктор Сергій Бондар</u>	
" <u>23</u> "	<u>06</u> 20 <u>25</u> р.