

ВІДГУК

офіційного опонента, директора ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», доктора медичних наук, професора

Кутасевич Яніни Францівни

на дисертаційну роботу Севергіної Юлії Владиславівни

на тему «Оптимізація алгоритму діагностики, лікування та профілактики актинічного кератозу», представлену до захисту у разову

спеціалізовану вчену раду ДФ 41.600.042,

створену згідно з наказами ректора Одеського національного медичного університету (№609-о від 29.11.2024 року та №282-о від 15.05.2025 року)

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 Севергіної Юлії Владиславівни присвячена вирішенню надзвичайно актуальної задачі для сучасної медицини, дерматології та венерології, дерматоонкології та низки споріднених дисциплін, а саме, підвищенню ефективності діагностики, лікування та профілактики актинічного кератозу шляхом удосконалення неінвазивного методу лікування з уточненням причин розвитку захворювання, створення комбінованого методу лікування та удосконалення алгоритму профілактичних заходів.

При обґрунтуванні актуальності теми дисертаційного дослідження та формулюванні мети наукової роботи дисертантка не зупинилася на констатації значних статистичних показників захворюваності населення більшості країни світу, а висвітлила більш поширену мету роботи через намагання визначення епідеміологічних показників актинічного кератозу у населення південних регіонів країни. При цьому дисертантка констатує складні патофізіологічні механізми ураження кератиноцитів під впливом

сонячного ультрафіолетового опромінення та логічно проводить взаємозв'язок між альтеруючим впливом ультрафіолету, апоптотичними змінами кератиноцитів, ймовірною трансформації захворювання та його прогресії до плоскоклітинного раку шкіри з супутніми важливими особливостями віку, анамнезу пацієнтів та ступенем активності їхнього імунного захисту. Відомо, що ризик прогресування актинічного кератозу суттєво зростає у пацієнтів із підвищеним ураженням сонячними променями, імуносупресією та у пацієнтів похилого віку.

При цьому дисертантка відзначає важливість адекватної та якомога ранньої діагностики актинічного кератозу, а також диференціальної діагностики актинічного кератозу та плоскоклітинного раку шкіри, що додає додаткової актуальності обраної теми наукової роботи. Якщо до цього додати ще вкрай важливу терапевтичну спрямованість даного дисертаційного дослідження, то стає зрозумілим медична, економічна та соціальна важливість наукової роботи Юлії Владиславівни, оскільки поєднує в собі сучасне бачення патогенезу актинічного кератозу, роль екзо- та ендогенних чинників у малігнізації процесу ультрафіолетового ураження шкіри та сучасні пропозиції щодо оптимізації діагностичного та лікувального процесів за вказаних умов, що має вагоме клінічне, а також фундаментальне значення.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб з курсом дерматовенерології Одеського національного медичного університету МОЗ України на тему «Удосконалення алгоритмів діагностики, лікування, профілактики хронічних дерматозів, доброякісних та злоякісних новоутворень шкіри» (номер державної реєстрації 0121U113996).

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 14 наукових праць, з них 10 статей у фахових наукових виданнях України (2 з яких у наукових виданнях, що індексуються наукометричними базами Web of Science і SCOPUS) і 4 публікації у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій. 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, повнота викладу в опублікованих працях.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в тому, що вперше із застосуванням епідеміологічного методу дослідження у 359 респондентів міста Одеси та Одеської області були зібрані та проаналізовані дані щодо захворюваності на різні типи актинічного кератозу. При цьому дисертанткою з'ясований вплив інсоляцій протягом року на частоту розвитку актинічного кератозу, встановлено взаємозв'язок між кратністю використання фотозахисних засобів та розвитком неопластичних трансформацій шкіри.

Авторкою наукової роботи вперше проведено гендерний та віковий аналіз в групах пацієнтів із різними формами актинічного кератозу.

В дисертації вперше вивчені маркери апоптозу Fas-комплексу у групі пацієнтів з дерматоскопічно підозрілими формами актинічного кератозу з ознаками трансформації в плоскоклітинну карциному та інші епітеліальні пухлини

Дисертанткою вперше вивчено частоту розвитку неопластичних трансформацій в окремих вікових групах населення та особливості перебігу у осіб, що проживають у місті Одеса та Одеській області.

Вперше розроблено алгоритм профілактики різних форм актинічного кератозу залежно від особливостей перебігу, віку хворого, а також даних спектральної дерматоскопії.

Вперше розроблений та впроваджений в клінічну практику комбінований метод лікування актинічного кератозу з використанням лазерного дермального оптичного термолізу та тепічного деструктора, що дозволило суттєво скоротити тривалість лікування таких хворих та зменшити кількість рецидивів.

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 135 пацієнтів, рандомізованих на основну групу (50 осіб), порівняльну групу (45 осіб) та групу контроль (40 осіб). Відзначу, що загальне число груп обстеження та групи контролю є достатнім для обґрунтування основних положень та висновків дисертації.

Окремо відзначу, що задля проведення епідеміологічних обстежень були опитані 359 респондентів міста Одеси та Одеської області.

З урахуванням вимог до проведення аналогічного типу наукових досліджень, всі його учасники дали письмову згоду на участь у дослідженні.

У дисертаційній роботі для отримання основних результатів та формулювання висновків дисертанткою були застосовані адекватні методи дослідження (загальноклінічні, біохімічні, гістологічні, імуногістохімічні, цифрова та спектральна дерматоскопія та статистичні). Проведений статистичний аналіз виділених дисертанткою клінічних груп спостережень за основними показниками засвідчує релевантність груп та можливість статистичної оцінки та співставлення отриманих результатів. У дисертаційній роботі використані сучасні загальноприйняті методи статистичної обробки отриманих результатів.

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

Дисертація виконана на високому науково-методичному рівні. Здобувачка якісно опанувала методику проведення епідеміологічного обстеження, вміє проводити гістологічні та патоморфологічні дослідження та аналізувати отримані дані, володіє методикою цифрової та спектральної дерматоскопії. Проводить та набула клінічного досвіду при діагностичних обстеженнях та клінічних спостереженнях хворих з різними формами актинічного кератозу. Ефективно застосовує методику лазеротерапії при лікуванні означеного контингенту хворих.

Завдяки цьому дисертантка обґрунтувала та достовірно сформулювала положення дисертаційного дослідження, виконавши тим самим сформульовані завдання наукової роботи.

6. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Дисертанткою поглиблені існуючі уявлення про поширеність актинічного кератозу в місті Одеса та Одеській області. При цьому було визначено домінування змішаної форми захворювання шкіри – гіперкератотичної на тлі еритематозної. У дисертаційній роботі вперше проаналізований кореляційний зв'язок між частотою та тривалістю інсоляції та активності клінічних проявів актинічного кератозу.

Результатом епідеміологічної частини наукової роботи стали рекомендації щодо удосконалення діагностичного та терапевтичного алгоритму актинічного кератозу та покращення методів активного спостереження та обліку декретованих груп населення.

У дисертаційній роботі удосконалено діагностичний та терапевтичний алгоритм актинічного кератозу за рахунок комбінованого використання цифрової, спектральної дерматоскопії та виявлення імуногістохімічного маркера - CD95 (Fas).

Вперше був удосконалений метод діагностики актинічного кератозу завдяки застосуванню спектральної дерматоскопії та гістохімічного аналізу маркерів регуляції апоптозу.

За результатами гістологічних досліджень вперше систематизовані морфологічні особливості різних форм актинічного кератозу залежно від патернів спектральної дерматоскопії. При цьому найбільшу кількість неопластичних змін виявлено в зразках при гіпертрофічних та при еритематозних формах актинічного кератозу, що пояснюється кращою візуалізацією пігментної форми захворювання та більш раннім самозверненням пацієнтів до лікаря.

Отримані автором роботи наукові дані дозволяють розширити діапазон знань відносно діагностики, лікування та профілактики актинічного кератозу, попередження його трансформацій в плоскоклітинну карциному та інші епітеліальні пухлини шкіри.

Практична значущість результатів дослідження полягає у доведенні ефективності комбінованого методу лікування актинічного кератозу з використанням лазерного дермального оптичного термолізу та топічного деструктора з імунорегуючою дією - імквімоду.

Практична значимість отриманих результатів підтверджується впровадженнями основних положень дисертаційної роботи Ю.В. Севергіної в клінічну практику поліклінічного консультативно-діагностичного відділення КНП «Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр» Одеської обласної ради, філіалу кафедри інфекційних хвороб з курсом дерматовенерології ОНМедУ багатопрофільного медичного центру «Ренесанс Медікал».

Результати роботи впроваджено у науково-педагогічний процес на кафедрах дерматології та венерології; променевої діагностики, терапії, радіаційної медицини та онкології Одеського національного медичного університету; дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика;

шкірних та венеричних хвороб патоморфології та фтизіатрії Ужгородського національного університету.

7. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Рукопис дисертації Севергіної Юлії Владиславівни 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 193 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотації українською і англійською мовами, вступу, огляду літератури, опису об'єкта і методів досліджень, трьох розділів власних досліджень (відокремлені 9 підрозділів), аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Матеріали дисертації ілюстровано 17 таблицями та 55 рисунками. Перелік використаних літературних джерел містить 140 найменування вітчизняних і зарубіжних авторів, з яких 139 – латиницею. Наукові положення та висновки випливають із фактичного матеріалу, є обґрунтованими, які логічно завершують роботу, достовірні та мають теоретичне та практичне значення.

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

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

Відповідно до мети сформульовано 6 завдань дисертаційної роботи, опрацьовано її структуру, визначено об'єкт і методи дослідження, комплекс загальноклінічних, біохімічних, лабораторних, гістологічних, цифрової та спектральної дерматоскопії та статистичних методів дослідження.

Перший розділ дисертаційної роботи присвячений огляду наукової літератури про сучасні підходи до діагностики різних форм актинічного кератозу. Акцент автором дисертації робиться на важливості врахування клініко-морфологічної характеристики актинічного кератозу та розумінні молекулярних механізмів розвитку захворювання, які суттєвим чином

полегшують діагностичні міри та подальше комплексне лікування означеного контингенту хворих. Отже, наводяться дані наукової літератури стосовно важливості врахування молекулярних, генетичних та імунологічних аспектів виникнення даної патології, що надає можливість отримання цільної клінічної картини та покращити ефективність лікування.

Огляд літератури завершується тим, що дисертантка визначає наявність декількох варіантів лікування актинічного кератозу, наводить дані стосовно ймовірності підвищення ефективності топічного та хірургічного методів лікування, вказує на важливості застосування препаратів, які пригнічують активність імунної системи, наводячи на думку про ймовірність комплексного лікування захворювання апаратними методами (наприкладі лазеротерапії) та одночасної регуляції активності імунної відповіді.

І, насамкінець, стверджує, що проведений огляд літературних джерел констатує недостатню ефективність виявлення ранніх ознак неопластичної трансформації кератозу та формування інвазивних форм плоскоклітинної карциноми. На думку дисертантки, факторами зростання частоти даної патології є недостатня увага до надмірної інсоляції в різних групах населення і низький рівень використання малоінвазивних методів діагностики актинічного кератозу. Огляд літератури закінчується ключовим припущенням стосовно клінічної доцільності визначення ефективності нових методів діагностики, лікування та профілактики актинічного кератозу шляхом сумісного застосування дермального оптичного термолізу та інгібіторів імунної відповіді.

У Розділі 2 «Дизайн, матеріали і методи дослідження» на 10 сторінках наведено особливості проведення епідеміологічних обстежень, діагностичних та клінічних досліджень, а також ретельно описані групи хворих з актинічним кератозом.

Дисертанткою наведені особливості біохімічних, патоморфологічних, імуногістохімічних методів дослідження.

В кінці розділу наведені критерії статистичної оцінки отриманих результатів.

Розділ 3 присвячений аналізу захворюваності на актинічний кератоз, а також випадків його неопластичної трансформації на території м. Одеси та Одеської області. Наведені та проаналізовані результати особливості перебігу актинічного кератозу, вікові групи ураження, поширеність процесу, частота та розповсюдженість окремих форм захворювання, випадки неопластичної трансформації тощо за даними реєстраційної бази даних шкірно-венерологічного відділення КНП «ОРКПЦ» ООР, багатoproфільного медичного центру «Ренесанс-Медикал» і кафедри інфекційних хвороб з курсом дерматовенерології ОНМедУ.

В цьому розділі результати дисертанткою подані у вигляді 3 таблиць та 3 рисунків.

В кінці розділу автор наводить висновки, в яких підсумовує аналіз поширеності різних форм актинічного кератозу в м. Одесі та Одеській області та визнає необхідність покращення методів активного спостереження та обліку декретованих груп населення.

В розділі 4 наведені результати дослідження, які демонструють ефективність оригінальної методики діагностики актинічного кератозу.

Дисертантка відзначає відсутність суттєвих відхилень у загально-клінічних аналізах крові у хворих на актинічний кератоз, що, за її думкою, свідчить про важливість саме місцевої терапії при цьому захворюванні.

Аналіз дерматоскопічних особливостей різних форм актинічного кератозу при проведенні цифрової дерматоскопії дозволив виявити ряд відмінностей з клінічної точки зору та з точки зору особливостей перебігу даної патології.

Автор наукової роботи вказує на патерн «псевдосітки», який виявився найбільш раннім проявом актинічного кератозу, і є таким чином діагностичним критерієм захворювання.

Аналіз отриманих даних дозволив здобувачці висловити впевненість стосовно високої діагностичної ефективності спектральної дерматоскопії при актинічному кератозі, що дає змогу з більш високою точністю виявляти ранні ознаки неопластичної трансформації.

Разом з тим, неопластичні зміни в організмі мають бути діагностовані за допомогою імуногістохімічних методів дослідження, і дисертантка при цьому пропонує трирівневий алгоритм діагностики, який з високою вірогідністю встановити ранню стадію плоскоклітинного раку шкіри: спектральна дерматоскопії, гістологічне дослідження (виявлення стандартизованих ознак атипової трансформації епідермальних клітин та «полів канцерізації») та імуногістохімічні дослідження (виявлення маркерів апоптозу CD95 (Fas)).

У 7 висновках за розділом автор акцентує увагу на тому, що отримані дані становлять клініко-лабораторне, патоморфологічне та імуногістохімічне підґрунтя оригінальної схеми діагностики актинічного кератозу ат ймовірності його канцерогенної трансформації.

Всі означені результати наведені в 5 підрозділах та подані у вигляді 6 таблиць та 35 рисунків.

5-й розділ дисертаційної роботи є цікавим з точки зору удосконалення методів лікування актинічного кератозу. Авторка наукової роботи провела низку клінічних спостережень з метою з'ясування ефективності запропонованого оригінального алгоритму лікування актинічного кератозу шляхом використання дермального оптичного термолізу (одноразово) з подальшим нанесенням іміквімод.

Оцінку ефективності терапії авторкою було проведено з урахуванням клінічної ефективності, а також гістологічних та гістохімічних даних (через 10, 20 та 60 днів), в основу яких в якості головного діагностичного критерію було покладено наявність Fas (CD95) у базальному шарі епідермісу.

Коректно побудований дизайн клінічного обстеження та лікування хворих з актинічним кератозом дозволив дисертантці скоротити термін

епітелізації виразок на місцях травмування в основній групі спостереження (загальне скорочення епітелізації на 8,4 дня), скоротити середній термін лікування актинічного кератозу (на 8,7 діб, на 7,8 %).

Він довела нормалізацію зникнення клінічних ознак хвороби та регрес дерматоскопічних патернів актинічного кератозу внаслідок застосування оригінальної схеми лікування.

Авторка дисертації відзначає, що запропонований підхід в лікуванні обраного контингенту хворих сприятливо впливає на основні патогенетичні ланки розвитку актинічного кератозу, прискорює терапію, суттєво (в 2.5 рази) зменшує кількість рецидивів актинічного кератозу на відміну від монотерапії іміквімодом.

В цьому розділі відокремлено 4 підрозділи, отримані результати представлені в 5 таблицях та 15 рисунках.

Аналіз та узагальнення отриманих результатів проведено дисертанткою грамотно, що свідчить про повне оволодіння нею тематики наукової роботи в епідеміологічному, лабораторному, діагностичному, патоморфологічному, патофізіологічному та клінічному аспектах. Результати проведених досліджень доповнюються аналізом сучасних наукових даних, з охопленням існуючих патофізіологічних, патобіохімічних та клінічних даних стосовно патогенетичних механізмів актинічного кератозу, ймовірності його канцерогенної трансформації у плоскоклітинний рак шкіри, а також перспектив їх ефективного лікування.

Наприкінці розділу автор переконливо обґрунтовує розроблений алгоритм профілактичного спостереження за хворими після лікування актинічного кератозу, що дозволяло підтвердити ефективність лікування та надавало можливість виявлення симптомів рецидиву захворювання.

Вважаю, що цей розділ написаний грамотно і фахово та свідчить про добру наукову кваліфікацію здобувачки.

Висновки у кількості 6 сформульовано чітко, грамотно, є конкретними, обґрунтованими, повністю відповідають меті та завданням роботи.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Матеріали дисертаційної роботи Ю.В. Севергіної можуть бути рекомендовані для подальшого поглибленого вивчення у навчальній діяльності вищих медичних закладів при викладанні дерматології та венерології.

Окремі результати та висновки дисертаційної роботи в частині визначення ефективності діагностики та комплексного лікування хворих на актинічний кератоз дають підстави рекомендувати їх для подальшого ретельного вивчення в галузі онкології, патоморфології та клінічної патофізіології з метою ефективної комплексної патогенетично обґрунтованої профілактики розвитку неопластичної трансформації шкіри при актинічному кератозі та лікування основного захворювання та його ймовірних ускладнень.

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

Дисертаційна робота Севергіної Юлії Владиславівни 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:

1. Чи спромоглися Ви внести Ваші оригінальні пропозиції по оптимізації діагностичного та лікувального процесів при актинічному кератозі в Клінічні Протоколи на місцевому та обласному рівнях? Які Ви бачите перспективи аналогічного клопотання стосовно внесення Ваших оригінальних пропозицій в Державні Клінічні Протоколи?

2. Яка Ваша думка стосовно доцільності пригнічення імунної відповіді введенням іміквімод? Йдеться про тривалий час лікування, протягом якого гіпоімунізація може нашкодити пацієнтові, чи не так?
3. Чим обумовлений 90-денний термін трьохетапного моніторингу стану пацієнтів після проведення комплексного лікування?

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 Севергіною Юлією Владиславівною наукового дослідження. Дисертаційна робота «Оптимізація алгоритму діагностики, лікування та профілактики актинічного кератозу» вирізняється оригінальністю викладу, а всі використані джерела належним чином процитовані та відображені в переліку літератури.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Севергіної Юлії Владиславівни на тему «Оптимізація алгоритму діагностики, лікування та профілактики актинічного кератозу», 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 актинічного кератозу на підставі нових даних про епідеміологію, клінічні особливості та патогенез актинічного кератозу.

За своєю актуальністю, науковою новизною та практичним значенням, рівнем проведених досліджень та обґрунтованістю наукових положень робота Севергіної Юлії Владиславівни «Оптимізація алгоритму діагностики, лікування та профілактики актинічного кератозу» 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 Севергіна Юлія Владиславівна заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина.

Офіційний опонент,

доктор медичних наук, професор,
директор ДУ «Інститут дерматології
та венерології Національної академії
медичних наук України»



Яніна КУТАСЕВИЧ