

## ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора Лебедюка М.М. на дисертаційну роботу Глушка В.С. «Сучасні підходи і патоморфологічне обґрунтування комплексної терапії актинічного кератозу», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук**

Актуальність теми дисертаційної роботи Глушка В.С., присвяченої вдосконаленню ефективності терапії актинічного кератозу, не викликає сумніву. Вона пояснюється медичною і соціальною значимістю цього дерматозу: рівнем його поширеності, локалізацією уражень на косметично значимих ділянках шкіри, омолодженням контингенту пацієнтів, а також тим, що на даний час немає кінцевого розуміння – є актинічний кератоз передраковим станом, чи інтраепітеліальним плоскоклітинним раком шкіри на ранніх стадіях його розвитку, що необхідно враховувати при виборі методики лікування дерматозу.

Незважаючи на наявність науково обґрунтованої загальної концепції патогенезу актинічного кератозу, доведеної ролі надмірного кумулятивного впливу УФО на шкіру, як пускового механізму у виникненні уражень, окремі аспекти патогенезу захворювання потребують поглибленого вивчення. Так, не встановленими є критерії для прогнозування перебігу захворювання: очікуваним є тривале персистування патологічних проявів у вогнищах ураження, відбудеться злоякісна трансформація у плоскоклітинний рак шкіри чи відбудеться спонтанний зворотній розвиток патологічних змін. Ці окремі аспекти патоморфологічних змін у вогнищах ураження досліджувались з метою поглиблення розуміння патогенетичних механізмів захворювання для вибору ефективних методів лікування і розробки комбінованої методики лікування.

Тому мету дисертаційної роботи Глушка В.С., спрямовану на підвищення ефективності комплексної терапії актинічного кератозу шляхом обґрунтування методики лікування захворювання з врахуванням результатів клінічних, дерматоскопічних, патоморфологічних і ІГХ досліджень вважати актуальною в

науковому і практичному аспектах та такою, що вирішує важливе медико-соціальне завдання сучасної дерматовенерології.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових положень, отриманих результатів досліджень та висновків, сформульованих у дисертаційній роботі.**

Робота виконана і ґрунтується на достатньому для проведення наукового аналізу клінічному матеріалі. Дисертантом обстежено клінічно і інструментально (дерматоскопічно) 110 пацієнтів (90 з актинічним кератозом - основна група) і 20 із себорейним (група порівняння). Сформульовані наукові положення, висновки та рекомендації базуються на результатах проведених клінічних, дерматоскопічних і сучасних лабораторних методів дослідження: морфологічних і імуногістохімічних. Для підтвердження вірогідності отриманих результатів достатнім і адекватним є вибір методів статистичного аналізу.

Наукові положення та висновки відповідають поставленим завданням наукової роботи, впливають з результатів проведених досліджень.

**Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.**

Автором в Україні вперше вивчено клінічні прояви і визначено дерматоскопічні ознаки при різних клінічних варіантах і різних ступенях тяжкості актинічного кератозу у взаємозалежності з фототипами шкіри і проявами фотоушкодження.

Вперше проведено розширені імуногістохімічні дослідження в панч-біоптатах з ураженої шкіри з метою визначення потенціалу онкогенної трансформації, проліферативних властивостей (за експресією маркерів p53 і Cyclin D1), проведено аналіз васкуляризації (за експресією маркеру CD34) та протеолітичної активності (за експресією маркерів MMP-9 і TIMP-1 при актинічному кератозі в порівнянні із себорейним кератозом.

Вперше патогенетично обґрунтовано, за результатами проведених досліджень, комбіновану методику лікування актинічного кератозу із застосуванням засобів, спрямованих на основні відомі ланки патогенезу цього

дерматозу; порівняно її ефективність із традиційним методом, який застосовується найчастіше - методом кріодеструкції рідким азотом.

Вперше запропоновано застосування IPL-терапії у комплексному лікуванні актинічного кератозу з метою впливу на судинний компонент у вогнищах ураження.

Доведено важливість і доцільність проведення мотиваційного консультування пацієнтів з актинічним кератозом для підвищення ефективності лікування, попередження прогресування і виникнення рецидивів захворювання.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Розроблений і впроваджений дисертантом в практику спосіб діагностики актинічного кератозу з дослідженням розширеної панелі імуногістохімічних маркерів, серед яких показники онкогенної трансформації p53, стромальної деградації ( ядерно-цитоплазматична експресія MMP-9), васкуляризації ( за маркером CD34) та проліферативної активності Ki-67 дозволяє збільшити точність діагностики актинічного кератозу.

Розроблена і впроваджена методика комбінованої послідовної терапії хворих на актинічний кератоз, яка є малоінвазивною, простою у застосуванні, передбачає врахування фототипу шкіри пацієнта, клінічну вираженість в осередках ураження, забезпечує розрішення вогнищ ураження АК в оптимальному часовому періоді та забезпечує збільшення тривалості клінічної ремісії в порівнянні з монотерапією кріодеструкцією, може широко застосовуватись у практичній дерматовенерології для отримання оптимального ефекту лікування актинічного кератозу.

Розроблена методика мотиваційного консультування пацієнтів, хворих на актинічний кератоз, має доведений позитивний вплив на кінцеві клінічні результати проведеного лікування і рекомендована до практичного застосування, як ефективна складова менеджменту актинічного кератозу.

Розроблені автором методики діагностики, лікування і мотиваційного консультування хворих на актинічний кератоз застосовуються в практичній діяльності окремих шкірвендиспансерів, а теоретичні положення наукової

дисертаційної роботи впроваджені у педагогічний процес кафедр дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедри інфекційних хвороб, епідеміології, шкірних та венеричних хвороб ДВНЗ «Тернопільський медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсами патоморфології та фтизіатрії ДВНЗ «Ужгородський національний університет», кафедри дерматології та венерології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Тема дисертаційного дослідження Глушка В.С. входить до НДР ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»: «Патогенетичні закономірності та інформаційні моделі розвитку патологічних процесів за умов дії надзвичайних факторів на організм та їх корекція» (номер держреєстрації 0113U001239) і «Оцінка клінічного перебігу метаболічних та імунних порушень, змін функції органів та систем при внутрішніх захворюваннях за умови коморбідних станів» (номер держреєстрації №0113U001244), в яких здобувач був співвиконавцем і досліджував клінічні та патоморфологічні особливості перебігу і комплексної терапії АК.

### **Повнота викладу наукових положень та висновків в опублікованих працях**

За матеріалами дисертації опубліковано 14 друкованих праць, у тому числі 7 статей, з яких 4 – у журналах, що індексуються в міжнародних наукометричних базах даних, 2 – у зарубіжних журналах; 5 тез доповідей у матеріалах наукових форумів, 1 патент на корисну модель, 1 інформаційний лист.

Матеріали дисертаційної роботи також висвітлені у доповідях на науково-практичних конференціях і інших професійних форумах.

### **Обсяг і структура дисертації**

Дисертаційна робота Глушка В.С. викладена на 188 сторінках комп'ютерного тексту; складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, висновків, рекомендацій, двох додатків; ілюстрована 40 таблицями і

44 рисунками. Список джерел містить 176 найменувань, з них 44 – кирилицею, 132 – латиницею.

У вступі автор обґрунтував актуальність теми наукової роботи, висвітлив мету, сформулював завдання, визначив об'єкт і предмет наукового дослідження, описав наукову новизну та практичну значущість роботи.

У першому розділі подано детальний огляд літературних джерел з досліджуваної проблеми. В огляді описано сучасні уявлення про етіопатогенез, клінічні прояви і особливості АК, сучасні методи діагностики, можливості терапії і профілактики даного захворювання.

Розділ другий містить опис і обґрунтування використаних дисертантом матеріалів і методик дослідження (клінічних, інструментальних, морфологічних, імуногістохімічних і статистичних). Всі методи є сучасними і відповідними до поставлених мети і завдань дисертаційної роботи.

У третьому розділі детально описано клінічні характеристики досліджуваних хворих, висвітлено особливості клінічної симптоматики пацієнтів з різними ступенями важкості і різними клінічними варіантами актинічного кератозу у взаємозалежності із фототипами шкіри і проявами фотоушкодження. Детально подано дані дерматоскопії досліджуваних пацієнтів, хворих на актинічний кератоз, проведено їх порівняльний аналіз і визначено характерні особливості дерматоскопічної картини у пацієнтів з різними ступенями важкості і з різними клінічними варіантами актинічного кератозу.

У четвертому розділі подано опис і оцінку результатів проведених морфологічних і імуногістохімічних досліджень панч-біоптатів ураженої шкіри у пацієнтів з актинічним кератозом і себорейним кератозом.

За даними гістологічного дослідження встановлено, що характерною для актинічного кератозу є клітинна атипія різного ступеня тяжкості, а саме: спотворення дозрівання базальних клітин, плеоморфізм ядер кератиноцитів, порушення стратифікації, часткова або повна втрата зернистого шару, гіперкератоз, наявність ділянок пара- і дискератозу, збільшення кількості мітотичних фігур

базального та навіть парабазального шарів, розширення міжклітинних просторів та прояви апоптозу.

Основними гістологічними проявами себорейного кератозу виявлено гіперкератоз, акантоз, рогові клітини та інтенсивну пігментацію базального шару.

Проведеними імуногістохімічними дослідженнями зразків при актинічному кератозі виявлено переважання p53 позитивності (66,7 % випадків p53 (+), 60 % мали експресію p53 вищу 10 %); переважання активної проліферації в базальних та парабазальних шарах епідермісу незрілих атипових клітин (66,7 % зразків мали індекс проліферації більше 30 %); помірну змішану ядерно-цитоплазматичну експресію cyclin D1 (33,3 % випадків із експресією вищою 30 %). У зразках при себорейному кератозі спостерігалася виключно негативна p53 реакція (100 % спостережень), рівень проліферативної активності рідко перевищував 10 %, експресія маркеру cyclin D1 була низькою і мала виключно інтрануклеарний характер.

Виявлено також збільшення кількості судин та їх діаметрів при актинічному кератозі порівняно із себорейним кератозом в 1,8-2 рази  $p < 0,05$ , що пов'язане з формуванням спотворених кавернозно подібних судин навколо ділянок дисплазії епідермісу.

Отримані результати морфологічних і імуногістохімічних досліджень були враховані при розробці методики лікування.

У п'ятому розділі дисертації викладено обґрунтування і опис розробленої комбінованої методики лікування, продемонстровано її ефективність, оцінку якої проведено за динамікою регресу патологічних проявів у вогнищах уражень, а також за відсотком рецидивів, виявлених у період постлікувального моніторингу. Також представлено найближчі і віддалені результати лікування запропонованою методикою в порівнянні з результатами після проведення монотерапії кріодеструкцією рідким азотом.

Розділ шостий містить обґрунтування доцільності і опис методики мотиваційного консультування хворих на актинічний кератоз, а також результати

проведеного консультування, оцінка яких базувалась на показниках комплаєнтності пацієнтів до емолієнтів і сонцезахисних засобів.

Всі розділи власних досліджень написані детально, послідовно, логічно. Результати досліджень, які подані цифровими даними в таблицях і рисунках, полегшують сприйняття основних наукових положень і висновків наукового дисертаційного дослідження.

В шостому розділі узагальнено всі отримані результати, подано наукове обґрунтування і оцінку клінічної ефективності розробленої комбінованої методики лікування хворих на актинічний кератоз.

Висновки є достатньо обґрунтованими, викладені чітко, відповідають меті та завданням наукової роботи, стисло і в повній мірі відображають отримані результати виконаної наукової роботи, підтвержені статистичним аналізом.

Рекомендації містять короткий опис двоетапного діагностичного алгоритму та послідовність проведення запропонованої комбінованої методики лікування актинічного кератозу. Рекомендації формують практичну значущість дисертації.

Список опрацьованих джерел літератури містить сучасні фахові публікації; оформлений згідно чинних вимог.

Зміст автореферату і основних положень дисертації є ідентичними; оформлені згідно встановлених вимог.

Одночасно із загальною позитивною оцінкою роботи, є наступні зауваження:

1. У дисертації є поодинокі орфографічні та стилістичні помилки (на стор. 18, 23, 40, 69, 79).
2. Окремі таблиці, наприклад, табл. 5.12, були б більш наочними у вигляді діаграм.

Оцінюючи роботу в цілому позитивно, в аспекті дискусії хотілося б уточнити окремі положення і отримати відповіді на такі запитання:

1. Які критерії використовували для проведення диференційної діагностики АК з СК? З якими ще дерматозами проводили диференційний діагноз ?

2. Експресія якого маркеру в імуногістохімічному профілі при актинічному кератозі першочергово враховувалася при розробці запропонованої вами методики лікування?

Вказані зауваження і запитання, які стосуються оформлення та структури дисертаційної роботи, не мають принципового характеру і не знижують наукової та практичної цінності виконаної роботи

## ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Глушка Віталія Степановича «Сучасні підходи і патоморфологічне обґрунтування комплексної терапії актинічного кератозу», є самостійним завершеним дослідженням, в якому отримані нові науково обґрунтовані результати, котрі вирішують актуальне питання в дерматології – підвищення ефективності діагностики, лікування та профілактики актинічного кератозу. Результати дослідження можуть бути впроваджені в системі охорони здоров'я. За своєю актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, теоретичним та практичним значенням, ступенем обґрунтованості, достовірністю положень і висновків, робота відповідає вимогам пункту 11 затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 «Порядку присудження наукових ступенів», відносно кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби.

### Офіційний опонент

Завідувач кафедри  
дерматології та венерології  
Одеського національного  
медичного університету  
д. мед. н., професор

М. М. Лебедюк

*Згідно М. М. Лебедюка засвідчено  
Віце-президент ОдНМУ, Ігор...*



*Р. С. Васильєв*