

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Солошенко Е. М. на дисертаційну роботу Глушка Віталія Степановича «СУЧАСНІ ПІДХОДИ І ПАТОМОРФОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ АКТИНІЧНОГО КЕРАТОЗУ» подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

Актуальність обраної теми дисертації. Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі – підвищенню ефективності комплексної терапії актинічного кератозу (АК) шляхом обґрунтування методики лікування захворювання з урахуванням результатів клінічних, дерматоскопічних, патоморфологічних та імуногістохімічних досліджень. Актуальність проблеми обумовлена не тільки рівнем поширеності і соціальною значимістю АК, але й дискусійністю захворювання як інтраепітеліального плоскоклітинного раку шкіри (ПКРШ) на ранніх стадіях розвитку, що на тлі поширеності захворюваності на меланому свідчить про значну небезпечність дерматозу. Оскільки патогенез АК практично не досліджено, дотепер відсутні критерії його трансформації в злоякісну неоплазію. Існують труднощі діагностики АК лише по клінічним проявам, а також диференційної діагностики з себорейним дерматитом. Відсутній єдиний підхід щодо терапії АК, який б дозволяв зробити вибір найбільш адекватного способу при різних клінічних варіантах хвороби. Враховуючи вищеприведене, а також переважну локалізацію уражень на косметично значимих ділянках шкіри обличчя, що спричиняє хворим косметичний дефект і дезадаптацію, перспективним є проведення досліджень по розкриттю патогенетичних механізмів АК, на підставі яких можна підвищити ефективність його діагностики і терапії.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Сформульовані у дисертації наукові положення і висновки ґрунтуються на даних аналізу достатньої кількості клінічних спостережень. Досліджено клінічні особливості перебігу

АК, вивчено сучасні особливості його патогенезу з урахуванням патоморфологічних та імуногістохімічних порушень. Отриманий матеріал оброблено статистично. Робота характеризується високим методичним рівнем. Все це дозволяє зробити висновок про вірогідність отриманих автором даних і обґрунтованості висновків, що він робить.

Достовірність і новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації. У роботі вивчено ряд нових аспектів розглянутої проблеми патогенезу і терапії АК. Вперше проведено поглиблене вивчення клінічних проявів і дерматоскопічних ознак АК при різних ступенях тяжкості і різних клінічних варіантах у взаємозалежності з фототипами шкіри і проявами фотоушкодження.

Вперше визначені критерії онкогенної трансформації при АК, а також потенціал проліферативної властивості, васкуляризації та стромальної деградації на підставі розширених імуногістохімічних (ІГХ) досліджень біоптатів ураженої шкіри.

Вперше в Україні обґрунтовано і запропоновано комбіновану методику лікування АК, щр спрямована на основні відомі ланки патогенезу захворювання, і порівняно її ефективність з традиційним методом кріодеструкції рідким азотом.

Обґрунтовано важливість і необхідність мотиваційного консультування хворих для підвищення ефективності їх лікування, покращення комплаєнтності щодо методів і засобів профілактики рецидивів АК.

Практичне значення отриманих результатів полягає у розробці і впровадженні в практику способів діагностики і лікування хворих на АК (патент України на корисну модель № 125617 від 10.05.2018 р., інформаційний лист № 31-2018). Доведено, що розроблена методика комбінованої послідовної терапії хворих на АК із застосуванням кератолітичного засобу – 5% саліцилової мазі, кріодеструкції рідким азотом і процедури інтенсивного імпульсного світла є малоінвазивною, простою в застосуванні, враховує фототип шкіри, клінічні прояви, забезпечує скоріше настання клінічної ремісії і дозволяє збільшити її тривалість у порівнянні з

монотерапією кріодеструкцією. Пропонуєма високоефективна методика лікування може використовуватись у лікувально-профілактичних закладах дерматологічного профілю, косметологічних установах з метою отримання стійкої ремісії і косметичного ефекту.

Розроблено методику мотиваційного консультування хворих на АК, що складається з інформаційної і рекомендаційної частин, доведено її позитивний вплив на кінцеві клінічні результати лікування і профілактику рецидивів АК.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. Основні положення дисертації повністю висвітлено в 14 друкованих працях в тому числі у 7 статтях (з яких 4 – у журналах, що індексуються в міжнародних наукометричних базах даних, 2 – у зарубіжних журналах), у 5 тезах доповідей у матеріалах наукових форумів, у 1 патенту на корисну модель і у 1 інформаційному листі.

Розроблені автором методики діагностики і лікування хворих на АК впроваджені в навчальний процес на кафедрі дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика, кафедрі інфекційних хвороб, епідеміології, шкірних та венеричних хвороб ДВНЗ «Тернопільський медичний університет імені І.Я. Горбачевського», кафедрі онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини ДВНЗ «Тернопільський медичний університет імені І.Я. Горбачевського», кафедрі шкірних та венеричних хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний медичний університет», кафедрі дерматології та венерології Івано-Франківського національного медичного університету та у роботу закладів практичної медицини: Закарпатського обласного шкірно-венерологічного диспансеру, комунального закладу «Рівненський обласний шкірно-венерологічний диспансер» Рівненської обласної ради, ТОВ «Інститут псоріазу та хронічних дерматозів», що підтверджується відповідними актами.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертаційного дослідження є фрагментом 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» (держреєстрація №0113U001239) і «Оцінка клінічного перебігу метаболічних та імунних порушень, змін функції органів та систем при внутрішніх захворюваннях за умови коморбідних станів» (держреєстрація №0113U001244), в якій здобувач був співвиконавцем, досліджував клінічні та патоморфологічні особливості перебігу і комплексної терапії АК.

Оцінка змісту дисертації. Дисертаційна робота викладена на 188 сторінках комп'ютерного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, двох додатків. Список джерел містить 176 найменувань, з них 44 кирилицею, 132 -латиницею. Роботу ілюстровано 40 таблицями і 44 рисунками.

У вступі відбито все необхідне, що відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів...» з акцентом на актуальність проблеми і обґрунтування необхідності дослідження.

В першому розділу дисертації в аналітичному огляду літератури «Сучасні підходи до діагностики і лікування АК» автор розкриває сучасний стан проблемних питань АК в трьох підрозділах: Сучасний стан проблеми АК; Діагностика АК; Огляд сучасних методик лікування АК.

В другому розділу дисертації «Матеріали і методи дослідження» представлені методи клінічного дослідження, дерматоскопічний метод, гістологічні, імуногістохімічні і статистичні методи.

Розділ 3 «Клініко-анамнестичні особливості перебігу кератозів» складається із трьох підрозділів: 1 Аналіз скарг, анамнезу і даних об'єктивного обстеження; 2 Особливості клінічних проявів у пацієнтів з різними клінічними варіантами та ступенями тяжкості АК; 3. Результати дерматоскопічного дослідження морфологічних змін в шкірі у хворих на кератози.

В розділі 4 «Патоморфологічна та імуногістохімічна характеристика біоптатів шкіри пацієнтів з кератозами» дисертант в трьох підрозділах дає: порівняльну оцінку морфологічних характеристик шкіри при актинічному і себорейному кератозах; оцінку експресії імуногістохімічних маркерів

онкогенної трансформації (P53) та проліферативної активності (Ki-67, cyclin D1) при кератозах; оцінку експресії імуногістохімічних маркерів васкуляризації (CD34) та стромальної деградації (MMP-9, TIMP-1) при актинічному і себорейному кератозах.

Розділ 5 «Обґрунтування алгоритму лікування пацієнтів на АК» представлено обґрунтування комбінованої послідовної терапії АК, порівняння ефективності різних методик лікування, динаміка регресу клінічних проявів захворювання після проведення монотерапії і після комбінованої терапії, а також порівняння основних параметрів ефективності комбінованої і монотерапії АК.

В розділі 6 «Профілактика виникнення, прогресування і рецидивування актинічного кератозу» дисертант обґрунтовує доцільність використання методики мотиваційного консультування хворих на АК та їх комплаєнтність в період пост-лікувального моніторингу і детально описує пропонуємо методику..

В розділі 7 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор стисло представляє дані спостереження над 90 хворими з діагнозом АК (основна група) і 20 хворими з діагнозом себорейний дерматит (СК, група порівняння). Згідно цих даних клініко-анамнестичними ознаками АК є: похилий і старечий вік пацієнтів (88,9 % старше 60 років), скарги на шорсткість (100 %) і почервоніння (73,3 %) шкіри з утворенням лусочок (65,6 %) в місцях ураження, II тип фоточутливості шкіри (73,3 %), кумулятивна надмірна інсоляція в анамнезі (74,4 %), наявність маркерів фотоушкодження шкіри (58,9 %), 1-2 вогнища ураження на обличчі (75,6 %), розміром близько 6 мм з переважною локалізацією в зоні щік (78,9 %) і носа (51,1 %) та шорсткою поверхнею ураженої шкіри при пальпації (64,4 %). Найчастішими морфологічними елементами у вогнищах ураження є папули (57,8 %) і плями (54,4 %) рожевого (65,6 %) або світло-коричневого кольору (31,1 %), здебільшого асоційовані з проліферативною формою АК (65,6 %), II (45,6 %) і III ступеню (28,9 %) тяжкості дерматозу.

Аналіз дерматоскопічних досліджень дозволив встановити, що для пігментного АК характерними є виразні фолікули (100 %), сірі ромбовидні структури (100 %), мішенеподібні фолікули і білі круги (91,3 %); для проліферативного варіанту АК – еритема/рожева псевдосітка (94,9 %), лусочки (94,9 %), тонкі хвилясті судини (93,2 %); для гіпертрофічного клінічного варіанту – поєднання 3-х дерматоскопічних ознак (мішенеподібні і виразні фолікули та лусочки, 100 %).

За даними гістологічних досліджень панч-біопсійного матеріалу ураженої шкіри першою морфологічною ознакою АК є клітинна атипія з порушенням стратифікації. Значущими гістопатологічними особливостями, окрім дисплазії I-III епітеліальних клітин є: запалення – круглоклітинний інфільтрат строми (100 %), дисплазія епітелію волосяних фолікулів (93,3 %), гіперкератоз (66,7 %), атрофія епідермісу (60,0 %), апоптоз базальних кератиноцитів (65,2 %), дисплазія себоцитів (53,3 %) та акантотичне брунькування (46,7 %).

Результати імуногістохімічних досліджень свідчили, що при АК маркер апоптозу p53 є позитивним, спостерігається активна проліферація в базальних та парабазальних шарах епідермісу незрілих атипових клітин та помірна змішана ядерно-цитоплазматична експресія маркера проліферації cyclin D1. Із підвищенням ступеня тяжкості (від АК I до АК III) відмічається тенденція збільшення експресії маркерів апоптозу p53 та проліферації Ki-67. За даними аналізу васкуляризації біоптатів вірогідно збільшується кількість судин порівняно із СК ($r=+0,480$; $p=0,033$), а також удвічі збільшується їх діаметр, що пов'язано з формуванням спотворених кавернозно-подібних новоутворених судин навколо ділянок дисплазії епідермісу ($p<0,001$). За даними експресії маркера протеолітичної активності MMP-9 ($r=+0,721$; $p=0,002$), аберрантної експресії маркерів протеолітичної активності MMP-9 та тканинного інгібітора протеїнази TIMP-1 у хворих на АК і СК встановлено сильний кореляційний зв'язок між вказаними показниками, що додатково свідчить про наявність клітинної атипії і служить надійним прогностичним показником підвищення проліферативної активності.

З урахуванням результатів імуногістохімічних досліджень, які свідчали про можливість активної проліферації і злоякісної трансформації, розроблено, клінічно апробовано і впроваджено в практику спосіб комбінованої терапії АК, спрямований на радикальну ізоляцію вогнищ з метою попередження інвазивного росту. Запропонований метод забезпечує значне покращення стану шкіри з повним її очищенням у 84,5 % і 75,9 % хворих через 3 і 12 місяців терапії (на відміну від монотерапії методом кріодеструкції рідким азотом з аналогічними результатами у 37,5 % і 59,4 % хворих). Призначення хворим на АК комбінованої терапії із застосуванням традиційного кератолітичного засобу, IPL – процедур і кріодеструкції рідким азотом дозволяє підвищити ефективність лікування, що підтверджено більш швидким регресом клінічних проявів, меншою кількістю рецидивів (22,4 % проти 43,8 %; $p=0,035$) і досягненням кращого косметичного ефекту – через 12 місяців після лікування (відсутність косметичних дефектів відзначили 87,9 % хворих, що отримували комбіновану терапію, та 50,0 % хворих – після проведення кріодеструкції, $p<0,001$).

Низький рівень обізнаності хворих на АК щодо шкідливості гіперінсоляції (32,2 %), а також правил перебування на сонці (13,3 %) і фотозахисту (28,9 %), зумовило розробку і впровадження мотиваційного їх консультування, яке сприяло підвищенню показників комплаєнтності до застосування хворими сонцезахисних засобів (СЗЗ) і емолієнтів (у 86,7 % і 81,1 % хворих відповідно), що безпосередньо позитивно позначилось на кінцевих клінічних результатах лікування і профілактики рецидивів АК.

Слід відзначити, що всі розділи дисертації написано детально й послідовно, наведені у роботі таблиці й рисунки полегшують сприйняття основних наукових положень та висновків дисертаційних досліджень. Зміст автореферату є ідентичним основним положенням та змісту дисертації.

Основні результати наукової роботи, які логічно впливають з проведеного дослідження, лаконічно представлено у 7 висновках дисертації.

Список використаних джерел літератури оформлено згідно вимог ДСТУ.

Оцінюючи роботу загалом позитивно, із зауважень слід звернути увагу на:

1. Невдале застосування слова «виникнення» в назві 6 розділу дисертаційної роботи.
2. Перевантаження розділу 3 і 4 табличним матеріалом, частина якого могла бути представлена графічно;
3. У тексті роботи є окремі орфографічні та стилістичні помилки, дубляж.

Зазначені зауваження не мають принципового характеру і не знижують загальної позитивної оцінки роботи.

В порядку дискусії і уточнення окремих положень хотілось від здобувача одержати відповідь на такі запитання:

1. Які виявлені Вами критерії трансформації АК в ПКРШ і якому із усіх використаних онкогенних маркерів Ви віддасте перевагу?
- 2.. Який із клінічних варіантів АК за даними Ваших дерматоскопічних, патогістологічних і імуногістохімічних досліджень є найбільш уразливим для переродження в неоплазію ?
3. Підстави для розробки пропонуємого Вами комплексного способу терапії АК в залежності від клінічних варіантів, фототипу шкіри і ступеню тяжкості дерматозу?

Вказані зауваження і запитання не мають принципового характеру і не знижують загальної позитивної оцінки роботи, її наукової і практичної цінності.

Висновок.

Дисертаційна робота Глушка Віталія Степановича *«Сучасні підходи і патоморфологічне обґрунтування комплексної терапії актинічного кератозу»* є закінченим науковим дослідженням, в якому вирішене важливе наукове завдання – підвищення ефективності комплексної терапії актинічного кератозу шляхом обґрунтування способу лікування захворювання з урахуванням результатів клінічних, дерматоскопічних,

патоморфологічних та імуногістохімічних досліджень. За актуальністю, обсягом і методичним рівнем проведених досліджень, науковою новизною і практичною значимістю отриманих результатів вона відповідає вимогам пункту 11, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 «Порядку присудження наукових ступенів», що висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня кандидата медичних наук а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби.

Завідувач лабораторії алергології

ДУ "Інститут дерматології та

венерології НАМН України",

д.мед.н., професор

Е. М. Солошенко



ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
"ІНСТИТУТ ДЕРМАТОЛОГІЇ ТА ВЕНЕРОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"
ПІДПИСИ ЗАСВІДЧУЮ

Маз. Віг. радзів
(посада) (підпис)
Гашко (Маз. Солошенко) Р.