



ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, професора кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

Возіанової Світлани Віталіївни,

на дисертаційну роботу здобувача кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету

Чернеди Лілії Олексіївни

«Оптимізація зовнішньої терапії хворих на себорейний кератоз з урахуванням клініко-морфологічних особливостей»

подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 17.600.052

Запорізького державного медичного університету МОЗ України, що створена відповідно до наказу Запорізького державного медичного університету МОЗ України, від 16.11.2022 р. № 271 на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертаційної роботи

Проблема неоплазій, до яких належить себорейний кератоз, залишається надзвичайно актуальною для сучасної дерматології. Розповсюдження себорейних кератом на відкритих ділянках шкіри (особливо обличчя) значно впливає на формування естетичного дискомфорту у сприйнятті своєї зовнішності, якості життя та соціальну адаптацію для більшості пацієнтів. Сьогодні такі неоплазії все частіше реєструються у осіб активного працездатного віку (Gill D. et al, 2000, Bickers D. R. et al, 2006).

Етіопатогенетичні механізми розвитку кератозу є недостатньо вивченими, дискусійною залишається роль тригерних факторів (Sharma T.R. et al, 2020, Nellessen T. et al, 2022). Актуальними є питання диференційної



діагностики кератом та злякисних новоутворень. Малодослідженими залишаються такі важливі ланки патогенезу, як епідермальна проліферація та термінальне диференціювання кератиноцитів, які є значущими для даної неоплазії. Отримані автором дані можуть сприяти визначенню нових можливостей у лікуванні.

На сьогодні відсутній чіткий алгоритм лікування, відновлення шкіри після лікування та профілактичні засоби щодо запобіганню розвитку нових вогнищ себорейного кератозу.

Найбільш розповсюдженими методами лікування є такі інвазійні техніки, як кріотерапія, електрокоагуляція та лазерне видалення. Можливість формування вторинних змін на шкірі у вигляді дисхромій, а інколи і рубцювання, зменшують привабливість такого лікування. Все більше пацієнтів зацікавлені в малоінвазивних або терапевтичних методах лікування себорейного кератозу. Важливим є і можливість самостійного лікування в амбулаторних умовах.

Викладені аргументи переконують в актуальності та своєчасності дослідження Чернеди Лілії Олексіївни, метою якого обрано «підвищення ефективності лікування хворих на себорейний кератоз шляхом використання індивідуалізованої топічної терапії кератолітиком, ретиноїдом та окисником з урахуванням клінічних, інструментальних (дерматоскопічних та ультразвукових), морфологічних та імуногістохімічних особливостей.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконувалась в рамках науково-дослідних робіт кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини факультету післядипломної освіти ЗДМУ за темою: «Оптимізація показань та комплексної терапії хворих на хронічні рецидивуючі дерматози, ІППСШ, з урахуванням клінічних особливостей, стану регулюючих систем гомеостазу, супутньої патології, прогнозування, лікування та профілактика рецидивів» (№ державної реєстрації 0118U004256, термін виконання 03.2018-12.2022 рр.). Чернеда Л.О. є співвиконавцем



означеної науково-дослідної роботи. Дисертанткою самостійно виконано набір пацієнтів, клініко-інструментальне обстеження (дерматоскопічне, ультразвукове), біопсія шкіри, статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів, написані та підготовлені до друку статті та тези в матеріалах конференцій, забезпечене впровадження наукових розробок у практичну діяльність закладів охорони здоров'я.

Наукова новизна результатів проведених досліджень та їх наукова обґрунтованість

Оцінюючи найважливіші здобутки дисертаційного дослідження, варто вказати на наступні результати, що мають вагому наукову новизну, а саме: автором вперше шляхом визначення рівнів експресії імуногістохімічних маркерів Ki – 67 та каспази -14, встановлено пригнічення проліферації та підвищення активності термінального диференціювання базальних кератиноцитів у пацієнтів із себорейним кератозом, що обумовлює вектори вибору препаратів для терапії новоутворень. Вперше патогенетично обґрунтовано використання в комплексній комбінованій зовнішній терапії себорейного кератозу застосування топічного ретиноїду, кератолітику та окиснику.

Авторкою здійснено ґрунтовне дослідження морфотипів кератом : вперше встановлено зв'язок між дерматоскопічними патернами, гістологічними ознаками та результатами ультразвукового обстеження.

Встановлено переважне значення тригерних екзогенних факторів - тривалої активної інсоляції (більше ніж 2 тижні на рік), відсутності фотозахисту, на розвиток множинних кератом. Ці дані використано в розробці практичних рекомендацій.

Практичне значення отриманих результатів

Робота має безсумнівний практичний вихід, який ґрунтується на



розробці індивідуалізованої схеми неінвазивного видалення себорейних кератом із застосуванням топічного ретиноїду адапалену, 5% саліцилової кислоти та окиснику 30% розчину перекису водню.

Використання в діагностиці дерматоскопії та ультразвукового дослідження дає можливість розраховувати кількість циклів терапії окисником та тривалість лікування.

Авторкою оцінено ефективність терапії шляхом аналізу клінічної картини (регрес 60% вогнищ себорейного кератозу), зниження частоти вторинних змін шкіри, відсутності рецидивів протягом року та задоволенням якості життя пролікованих пацієнтів.

Результати наукових досліджень стали основою удосконалених практичних рекомендацій по веденню пацієнтів із себорейним дерматозом.

Результати дослідження впроваджено в Дерматологічному центрі Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету м.Запоріжжя; амбулаторній дерматологічній практиці Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня №7» Запорізької міської ради м.Запоріжжя, Комунальному некомерційному підприємстві «Хмельницький обласний дерматовенерологічний центр» Хмельницької обласної ради м. Хмельницький; дерматовенерологічному відділенні Комунального підприємства «Дніпропетровський обласний центр соціально значущих хвороб» Дніпропетровської обласної ради м.Дніпро; дерматовенерологічному відділенні Комунальної установи «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради м. Запоріжжя.

Теоретичні положення і практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету, кафедри шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного



медичного університету м.Дніпро, кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти м.Харків, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Результати оцінки наукового рівня дисертації та публікацій

Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Дисертацію викладено на 192 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 67 рисунками та 13 таблицями, в наявності також 8 додатків. Відповідно до вимог оформлення дисертацій (наказ Міністерства освіти та науки № 40 від 12.01.2017 р.), робота Чернеди Лілії Олексіївни складається з 2-х анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури. Дисертаційна робота написана державною мовою.

Вступ викладено за встановленою формою. Авторкою чітко обґрунтовано актуальність проблеми, науково коректно сформульовано мету, яка корелює з темою та конкретизується у завданнях, встановлено об'єкт та предмет роботи. Логічно окреслено систему використаних в роботі дослідницьких методів. Висвітлені новизна та практична значущість роботи.

Перший розділ дисертації «Сучасний стан проблеми себорейного кератозу: етіопатогенетичні ланки, підходи до терапії (огляд літератури)» подано як аналіз основних наукових публікацій за темою дисертаційної роботи з використанням вітчизняних і іноземних джерел, переважно останніх 5-7 років.

В огляді літератури представлено сучасне уявлення стосовно етіології та тригерних факторів розвитку себорейного кератозу. Висвітлені суперечливі питання та надана їх оцінка. Наведено відомості про клінічну та морфологічну класифікації себорейного кератозу. Авторкою визначені



особливості використання дерматоскопії у діагностиці дерматозу. Особливу увагу приділено імуногістохімічним дослідженням при себорейному кератозі. Дисертанткою проаналізовані сучасні принципи та схеми лікування неоплазій.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» висвітлені особливості дизайну дослідження, надані клінічні характеристики основної групи пацієнтів та групи порівняння.

Достатня кількість проведених досліджень дозволила провести достовірну оцінку отриманих результатів. Науково-дослідна робота обґрунтована вірно вибраним комплексом методологічних підходів для вирішення поставлених задач. Автором детально описані всі методи, які використані в роботі.

Третій розділ «Результати клінічного, інструментального та морфологічного обстежень» присвячено аналізу особливостей клінічних і морфологічних типів себорейного кератозу. Важливим є визначення екзогенних тригерів (тривала гіперінсоляція більше 2-х тижнів на рік, відсутність фотозахисту), які впливають на розвиток множинних кератом. Цінність комплексної діагностики підтверджують вивчення розподілу дерматоскопічних патернів себорейних кератом та ультразвукове дослідження. Розділ гарно проілюстрований.

У четвертому розділі «Клініко-дерматоскопічні та патогістологічні і імуногістохімічні паралелі проявів себорейного кератозу» дисертантка аналізує можливості зв'язку дерматоскопічних ознак та різних гістологічних варіантів кератозу, особливостей взаємозв'язку процесів проліферації та термінального диференціювання для новоутворень шкіри. Авторкою зроблено важливий патогенетичний висновок: активація термінального диференціювання із зростанням рівня експресії каспази-14 гальмує проліферацію у базальних шарах епідермісу, що супроводжується зниженням рівня Ki-67. Цінним є обґрунтоване ствердження, що кожен клінічний варіант



кератом може бути представлений варіабельними морфологічними патернами.

Представлені результати зумовлюють подальший вибір патогенетично-морфологічного обґрунтування тактики лікування.

У п'ятому розділі «Обґрунтування тактики та оцінка результатів терапії себорейних кератом» авторкою представлена і впроваджена індивідуалізована схема неінвазивного видалення себорейних кератом із застосуванням топічного ретиноїду адапалену, 5% саліцилової кислоти та окиснику 30% розчину перекису водню. Тактика лікування розроблена з урахуванням клініко-морфологічних даних, дерматоскопічних ознак і результатів ультразвукового сканування. Дисертанткою доведена ефективність використання топічної схеми лікування. Обґрунтовані етапність та тривалість нанесення топічних препаратів. Проведено порівняльний аналіз між запропонованою авторською схемою лікування та електрокоагуляцією, що часто застосовується при видаленні себорейних кератом.

Ефективність лікування, відсутність рецидивів протягом року, комфорт амбулаторного лікування, покращення якості життя пацієнтів дозволяють рекомендувати авторську схему для використання у практичній діяльності лікарів дерматовенерологів.

Шостий розділ «Аналіз та узагальнення результатів» присвячено підсумку проведених досліджень, глибокому аналізу отриманих результатів, їх порівнянню з даними сучасних наукових публікацій.

Висновки дисертаційної роботи (всього 5) відображають основні результати дослідження, є змістовними та обґрунтованими, повністю відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Практичні рекомендації щодо використання результатів дослідження в клінічній практиці логічно завершують викладений матеріал.

Список літератури містить 205 джерел та відповідає вимогам оформлення дисертації. Переважають джерела за останні 10 років.



Результати досліджень і основні наукові положення, викладені в опублікованих працях, які є ідентичні тим, що наведені у дисертаційній роботі.

Дисертація достатньо ілюстрована інформативними таблицями та рисунками, що сприяє легкому та логічному сприйняттю матеріалу.

Представлена дисертаційна робота подана до офіційного захисту вперше.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

Під час рецензування дисертаційної роботи порушення академічної доброчесності відсутні.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 14 наукових праць, серед яких 4 статті опубліковані у наукових фахових періодичних виданнях України, 1 стаття внесена до міжнародної бази Web of Science, 8 тез наукових конференцій та конгресів та 1 патент на корисну модель.

Оцінка рівня поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій підтверджуються комплексним підходом до вирішення поставлених задач, достатньою кількістю клінічних спостережень, сучасною статистичною обробкою отриманих результатів, що переконливо доводить достовірність отриманих даних.

Обрані автором сучасні та інформативні методи досліджень (дерматоскопічні, морфологічні, імуногістохімічні, ультразвукове



сканування) дозволили повністю виконати поставлені задачі, які сформульовано відповідно меті досліджень.

Завдяки комплексному підходу до вирішення поставленої у роботі мети, авторкою повністю розкрито сутність проблеми, що вивчалась, а також обґрунтовано практичні рекомендації.

Дизайн дослідження відповідає принципам доказової медицини.

Представлені в роботі результати та сформульовані на їх підставі наукові положення і висновки можуть бути оцінені як обґрунтовані та достовірні.

Таким чином, дисертаційна робота Чернеди Лілії Олексіївни відповідає вимогам до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення

Виявлено окремі стилістичні та граматичні помилки, які принципово не впливають на якість проведеного дослідження та на загальну позитивну оцінку роботи. Наукова робота є самостійною, завершеною, яка має вагоме теоретичне і практичне значення. Завдяки комплексному підходу до вирішення поставленої у роботі мети, автором повністю розкрито сутність проблеми, що вивчалась, а також обґрунтовано практичні рекомендації. .

У плані дискусії прошу здобувача відповісти на наступні питання:

1. Чи збігаються отримані Вами результати стосовно розподілу клінічних варіантів себорейного кератозу з даними літератури?
2. Чи спостерігали Ви ознаки клінічної мімікрії себорейних кератом або наявності колізій новоутворень?
3. Які статистичні методи Ви використовували для оцінки якісних ознак?



ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Чернеди Лілії Олексіївни «Оптимізація зовнішньої терапії хворих на себорейний кератоз з урахуванням клініко-морфологічних особливостей», є завершеним самостійно виконаним науковим дослідженням, яке за актуальністю теми, обсягом, методичним рівнем досліджень, теоретичною і практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю і обґрунтованістю висновків і практичних рекомендацій, повнотою викладення отриманих даних в опублікованих роботах відповідає 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 від 12 січня 2022 р. № 44 та вимогам оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р., а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Професор кафедри
дерматовенерології, алергології, клінічної
та лабораторної імунології
Національного університету
охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
доктор медичних наук, професор

Возіанова С.В.



На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №05/02/02-1424 від 05.04.2016;
Цілісність даних: не порушена;



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Возіанова Світлана Віталіївна 2201927506;
Належність до Юридичної особи: КНП "ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЯ";
Код юридичної особи в ЄДР: 05416248;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 4FD4BFDE9E1BAF3A040000000C6B0000E4410100;
Видавець кваліфікованого сертифіката: КНЕДП ТОВ "ДЕПОЗИТ САЙН";
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису: 10:10 26.12.2022;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)