

**ВІДГУК**  
**на дисертаційну роботу Кізіної Ірини Євгеніївни**  
**«Клініко-епідеміологічні особливості хворих на оніхомікоз на Поділлі та**  
**удосконалення їх лікування з урахуванням розладів мікроциркуляції**  
**шкіри», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних**  
**наук за спеціальністю 14.01.20 — шкірні та венеричні хвороби**

**Актуальність роботи.** За період 2007 – 2016 роки розповсюдженість хвороб шкіри і підшкірної клітковини знаходилась на рівні 4200,0 - 3671,8 на 100 тис. населення, коливаючись в незначній мірі. Упродовж останніх 20 років реєструється істотне збільшення частоти захворювань викликаних грибами (Літус О.І. та співавтори, 2006 р.; Кутасевич Я.Ф., Чеховська Г.С., 2014 р.). За даними ВООЗ грибкове ураження нігтів відмічається у 5-25 % населення земної кулі і цей показник постійно зростає. Значну роль в вивченні грибкової патології людини мав скринінговий проект «Ахіллес», в якому з 1997 р. брали участь 20 країн Європи в тому числі і українські вчені. Під час проекту виявлено, що мікозами шкіри страждали 30,6 % обстежених людей жителів України з них оніхомікозами – 52,0%. Мікози стоп в період 2007-2016 рр. займали значне місце серед хвороб шкіри: в 2007 році 96,7 (на 100000 населення), а в 2016 році 98,7 (на 100000 населення). Питома вага мікозів стоп коливалась від 2,3 % до 2,7 %. В зв'язку з цим представлена наукова робота є безперечно актуальною.

**Мета і задачі дослідження.** Мета дослідження – підвищення ефективності лікування хворих на оніхомікоз шляхом удосконалення методу патогенетичної комбінованої терапії з використанням протигрибкових і ангіопротекторних препаратів на підставі вивчення клініко-епідеміологічних особливостей у хворих Поділля, показників якості життя, стану мікроциркуляції шкіри та діагностичної значущості різних методів діагностики для контролю виліковності у даної групи пацієнтів.

Задачі дослідження:

1. Встановити рівень захворюваності та провідні фактори ризику розвитку

оніхомікозу у населення Поділля на основі геостатистичного моделювання.

2. Оцінити вплив клініко-демографічних особливостей та коморбідності у хворих на оніхомікоз на строки мікологічної негатиції та показники якості життя.
3. Встановити поширеність та структуру розладів мікроциркуляції в шкірі уражених пальців хворих на оніхомікоз за даними лазерної доплерівської флоуметрії, її вплив на клінічні прояви захворювання, строки мікологічної негатиції та показники якості життя.
4. Удосконалити метод патогенетичної комбінованої терапії хворих на оніхомікоз з використанням протигрибкових і ангіопротекторних препаратів, оцінити його клінічну ефективність та вплив на покращення якості життя.
5. Оцінити діагностичну значущість методу ПЛР для контролю виліковності та оцінки результатів лікування хворих на оніхомікоз.

*Об'єкт дослідження:* оніхомікоз.

*Предмет дослідження:* клініко-епідеміологічні параметри, клініко-морфологічні прояви оніхомікозів, стан мікроциркуляції та показники якості життя у хворих на оніхомікоз у процесі комбінованого лікування хворих.

**Методи дослідження** використані автором сучасні, відповідають поставленим задачам і включають клініко-діагностичні, мікологічний, молекулярний (ПЛР нігтьових пластинок з праймерами специфічними до *T.rubrum* і із пангрибковими праймерами), інструментальний (лазерна доплерівська флоуметрія), соціологічний, статистичний для математичної обробки отриманих даних.

**Наукова новизна одержаних результатів.**

Вивчено рівень та структуру захворюваності на оніхомікози та уточнено представленість провідних факторів ризику зараження на території Вінницької області України.

Вперше у вітчизняній науковій практиці деталізовано вплив клініко-демографічних факторів на строки мікологічної негативації та якість життя хворих на оніхомікоз, що дозволило визначити напрямки удосконалення їх лікування. Показано, що провідними факторами які асоціюється із зростанням строків ерадикації збудника, є індекс КІОТОС та мікроциркуляторні розлади, при чому зростання величини індексу КІОТОС асоціюється з негативною динамікою якості життя, зокрема, оцінки соціальних відносин ( $p=0,022$ ).

Вивчено поширеність та структуру коморбідності при оніхомікозі, її вплив на перебіг захворювання та якість життя даної категорії хворих. Показано, що у 57,1% хворих на оніхомікоз без видимої судинної патології за даними лазерної доплерівської флоуметрії мають місце мікроциркуляторні розлади в шкірі уражених пальців. Вперше досліджено вплив розладів мікроциркуляції за даними лазерної доплерівської флоуметрії на клінічний перебіг оніхомікозу.

Продовжено вивчення можливості застосування методу ПЛР для контролю виліковності та оцінки результатів запропонованого лікування хворих на оніхомікоз.

Науково обґрунтовано напрямки підвищення ефективності комплексної терапії оніхомікозів та покращення якості життя хворих із залученням засобів із диференційованим впливом на розлади мікроциркуляції.

**Практичне значення отриманих результатів.** За результатами комплексного обстеження з'ясовано ряд факторів, які впливають на строки мікологічної негативації й відростання здорового нігтя.

Розроблено оригінальний метод комплексної терапії із залученням як протигрибкових засобів, так і засобів із диференційованим впливом на розлади мікроциркуляції та впроваджено в клінічну практику. Метод прискорює регрес клінічних проявів, мікологічну негативацію, покращує показник емоційної сфери, соціальної активності та дерматологічний індекс якості життя.

В огляді літератури повно представлені роботи, що характеризують новітні методи вивчення епідеміологічних станів населення, регламентовані методи діагностики оніхомікозів, особливості сучасної антимікотичної терапії.

Матеріали і методи дослідження представлені на 12 сторінках тексту і включають методи клінічні: аналіз скарг, анамнестичні особливості з урахуванням факторів ризику розвитку оніхомікозу, вимір довжини нігтьової пластинки, наявність інших ознак запалення та інфекційного процесу, мікроскопія нігтьових пластин. Тяжкість ураження пластинок оцінювали за допомогою індексу КІОТОС. Використовували мікробіологічні, мікроскопічні, молекулярно-генетичне дослідження грибів, функціональні методи дослідження мікроциркуляції шкіри, метод геостатичного моделювання та ін.

**Загальна характеристика хворих.** За період 2012 – 2014 рр. було обстежено та проліковано 125 (40 чоловіків та 85 жінок) хворих на оніхомікози кистей та стоп у віці 18 -74 років (в середньому  $48,9 \pm 13,92$  років). Більшість хворих мали тривалість захворювання від 3 місяців до 35 років, в середньому  $2,97 \pm 5,17$  роки. У 43 % хворих був оніхомікоз кистей, у 40,8 % - оніхомікоз стоп, а у 16 % - оніхомікоз кистей та стоп. Хворі були поділені на дві клінічні групи: 49 хворих отримували стандартне лікування, 76 отримали також комбіновану терапію, котра включала не тільки протигрибкові препарати, але і ангіопротекторні: енербін при спастичному типі ураження судин; детралекс при гіперемічному типі ураження, а нафтидрофурил гідроген оксалатом та детралекс при застійно-стазовому типі . Останні призначались диференційовано в залежності від даних лазерної доплерівської флоуметрії геодинамічного типу мікроциркуляції. Показано більший ризик розвитку мікозів стоп у чоловіків порівняно із жінками, що залежить як від особливості соціальної поведінки так і генетичних схильностей. Результати лікування простежені та зіставлені до лікування, через 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 місяців.

Розділ 3 присвячено епідеміологічній особливості оніхомікозів у населення Поділля. Результати добре оброблені за допомогою базової, просторової та геостатичної моделей аналізу захворюваності на оніхомікоз. Розглядалися фактори ризику розвитку оніхомікозів такі як захворюваність та кількість населення в окремих районах області. Автор вважає, що зростання кількості салонів краси на один салон достовірно збільшує кількість хворих оніхомікозами на 1% за наддисперсною моделлю Пуассона, на 2,2% за просторово-динамічною моделлю, на 4,3% за просторовою моделлю. По даним просторово-динамічної моделі автор прийшов до висновку, що при збільшенні рН ґрунту на території району на одиницю ризик зараження на оніхомікоз зменшується на 10,7 %.

В розділі 4 розглядаються питання стану мікроциркуляції шкіри, клініко-демографічні та психо-емоційні особливості у хворих на оніхомікоз, коморбідність хворих. Детально викладені особливості психоемоційного стану хворих на оніхомікоз. Використовувались «Шкала станів». Ступінь дискомфорту залежав від локалізації ураження: більший дискомфорт викликали грибкові ураження нігтів кистей або поєднане ураження нігтів стоп та кистей, ніж оніхомікоз стоп. Госпітальна шкала оцінки тривоги і депресії показала, що клінічно виражену тривогу мали 42,8 %, клінічно виражену депресію -12,2 % хворих. З цих хворих більше ніж 83% мали грибкове ураження нігтів.

Виявили розлади мікроциркуляції шкіри уражених пальців хворих на оніхомікоз методом лазерної доплерівської флуометрії. Вихідний тканинний кровотік при наявності грибкового ураження ( $36,43 \pm 27,56$  ПО) був в 2 рази нижче показника мікроциркуляції на аналогічних сегментах неуражених пальців іншої кінцівки ( $78,56 \pm 57,15$  ПО  $p=0,023$ ). Виділено спастичний, гіперемічний та застійно-стазичний гемодинамічний типи порушень мікроциркуляції в шкірі уражених пальців хворих на оніхомікоз. Приводяться рисунки, які характеризують ці типи порушень мікроциркуляторного русла. Автор приходить до висновку, що в його групі

у 57,1% хворих тканинний кровотік пальців з ураженими грибок нігтів відрізняється від стану мікрокровотоку на аналогічних сегментах неуражених пальців іншої кінцівки. Показано, що у хворих на оніхомікоз негативація результатів мікологічного дослідження відбувається на 2,6 місяця раніше при відсутності мікроциркуляторних порушень.

В розділ 5 відображено результати патогенетичної комбінованої терапії хворих на оніхомікоз з використанням протигрибкових і ангіопротекторних препаратів. Терапію отримували 76 хворих на оніхомікоз основної групи, тоді як 49 пацієнтів склали контрольну групу. 43 пацієнтам основної групи з порушенням мікроциркуляції призначили диференційовано лікарський засіб з урахуванням порушень мікроциркуляції: 25 хворих (58,1%) зі спастичним гемодинамічним типом мікроциркуляції одержували ененлбін дозою 100-200мг на добу, 9,3% із гіперемічним типом мікроциркуляції отримували детралекс 2 таблетки на добу (у два прийоми), а 32,6% хворих із застійно-стазичним типом мікроциркуляції отримували ці два препарати разом. Тривалість терапії тривало 3 місяці. Автор звертає увагу, що у хворих з мікроциркуляторними розладами довжина неуражених пластинок була достовірно меншою ніж у хворих без порушень мікроциркуляції ( $0,4 \pm 0,18$  см проти  $0,51 \pm 0,23$  см відповідно;  $p=0,005$ ).

Швидкість росту нігтьових пластинок у хворих на оніхомікоз кистей та стоп відмічена на четвертому тижні спостереження та лікування в 2,6-1,8 рази більше ніж у хворих контрольної групи, а на 10 тижні лікування ця різниця була найбільш наглядною. Нормотрофічна структура нігтя покращувалась вже з четвертого - шостого тижня лікування. Автор рекомендує оцінку DLQI у хворих на оніхомікоз в якості критерію ефективності призначеного лікування, а також акцентує увагу на необхідність подальшого вивчення та необхідність корекції факторів, що спричиняють погіршення життя у хворих цієї категорії.

В розділі 6 розглядаються результати полімеразної ланцюгової реакції як метода контролю виліковності та оцінки результатів лікування хворих на

оніхомікоз. Показано вплив соматичної коморбідності на строки мікологічної негатиції за даними ПЛР. Величина індексу КІОТОС достовірно впливає на строк мікологічної негатиції (рис. 6.2  $p < 0.01$ ). Строки мікологічної негатиції є більш тривалими при наявності соматичної патології.

Негатиція мікроскопічних досліджень і ПЛР при оніхомікозах кистей починається з 6 тижня лікування у 85 % хворих основної групи. При оніхомікозі кистей та стоп в основній групі до 12 тижня негатиція виявлена у 74,4 % хворих основної групи тоді як в контрольній групі – тільки у 22,7 %. До 14 тижня мікологічна негатиція в основній групі сягає 97,4 %, тоді як в контрольній групі негатиція відбулась тільки у 33,8 % хворих.

Автор робить висновок, що його дослідження показує недоцільність використання ПЛР в якості методу контролю виціковності хворих на оніхомікоз.

До зауважень можна віднести наявність деяких стилістичних та орфографічних помилок.

У ході аналізу дисертаційної роботи виникло декілька запитань, до яких хотілося б отримати відповіді:

1. Чи вважаєте Ви, що рН ґрунту впливає на частоту захворювань оніхомікозами і як різняться різні регіони Поділля?
2. Яка була тривалість захворювання від початку дослідження до мікологічної негатиції за даними ПЛР у хворих з коморбідною патологією і без такої та у хворих з мікроциркуляторними порушеннями і без таких згідно аналізу Каплана-Мейера?
3. Вважаю, що вибрані Вами агрегативні дані щодо факторів ризику розвитку оніхомікозів по районах області (кількість салонів краси, саун та рН ґрунту) дійсно дали цінну інформацію по збільшенню захворюваності на оніхомікози, а які ще фактори можуть впливати на захворюваність (бані, душові на підприємствах, та ін.)?

Таким чином, дисертаційна робота Кізіної Ірини Євгеніївни «Клініко-епідеміологічні особливості хворих на оніхомікоз на Поділлі та удосконалення їх лікування з урахуванням розладів мікроциркуляції шкіри» є закінченим науковим дослідженням, яке вирішує важливе наукове завдання – підвищення ефективності лікування хворих на оніхомікози шляхом удосконалення діагностики та розробки комбінованої терапії за рахунок вивчення стану мікроциркуляції шкіри та ефективності використання молекулярного методу ПЛР для моніторингу перебігу та контролю виліковності у даної групи пацієнтів. За актуальністю, методичним рівнем, новизною і практичною значущістю отриманих результатів вона відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби.

Офіційний опонент,  
завідувач відділом науково-аналітичної  
роботи в дерматології та венерології  
ДУ «Інститут дерматології та  
венерології НАМН України»,  
д.мед.н., старший науковий співробітник



В.М. Волкославська