

ВІДГУК офіційного опонента

на дисертаційну роботу **Кізіної Ірини Євгеніївни**

«КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА ОНІХОМІКОЗ НА ПОДІЛЛІ ТА УДОСКОНАЛЕННЯ ЇХ ЛІКУВАННЯ З УРАХУВАННЯМ РОЗЛАДІВ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ШКІРИ»

представленої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.01.20 - шкірні та венеричні хвороби

Актуальність теми. Дисертація Кізіної І. Є. присвячена актуальній темі сучасної дерматовенерології - підвищення ефективності лікування хворих на оніхомікоз шляхом удосконалення методу патогенетичної комбінованої терапії з використанням протигрибкових і ангіопротекторних препаратів на підставі вивчення клініко-епідеміологічних особливостей, показників якості життя, стану мікроциркуляції шкіри та діагностичної значущості методу ПЛР для контролю виліковності у даної групи пацієнтів.

Для виконання наміченої мети дисертант поставив перед собою чіткі і конкретні завдання (їх 6).

Задачі дослідження:

1. Встановити рівень захворюваності та провідні фактори ризику розвитку оніхомікозу у населення Поділля на підставі геостатистичного моделювання.

2. Оцінити вплив клініко-демографічних особливостей та коморбідності у хворих на оніхомікоз на строки мікологічної негативації 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 негативації 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.

Практичне значення одержаних результатів. Дисертантом з'ясовано ряд факторів, які впливають на строки мікологічної негатиції й відростання здорового нігтя за результатами комплексного обстеження.

Опрацьовано та впровадженоу клінічну практику комплексний метод терапії хворих на оніхомікоз із залученням як протигрибкових засобів, так і засобів із диференційованим впливом на розлади мікроциркуляції.

Досліджена ефективність ПЛР як методу контролю виліковності та оцінки результатів лікування хворих на оніхомікоз у динаміці.

Основні наукові та практичні результати дисертаційної роботи впроваджені в лікувально-діагностичний процес Вінницького обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру, Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні, ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», а також у навчальний процес кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова та Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Основні положення дисертаційної роботи викладено в доповідях на регіональній науково-практичній школі «Набуття молодих вчених дермато-венерологів» (Київ, 2012), науково-практичній конференції, присвяченій 85-річчю дерматовенерологічної служби Вінницької області «Сучасні методи організації і технології в розвитку вітчизняної дерматовенерології» (Вінниця, 2013), науково-практичній конференції «12-е Киевские дерматологические дни» (Київ, 2017).

Наукова новизна і достовірність основних положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

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

Дисертантом на основі проведених досліджень вперше у вітчизняній науковій практиці деталізовано вплив клініко-демографічних факторів на строки мікологічної негати́вації та якість життя хворих на оніхомікози, що дозволило визначити напрямки удосконалення їх лікування. Показано, що провідними факторами, які асоціюються зі зростанням строків ерадикації збудника, є клінічний індекс оцінки тяжкості оніхомікозів Сергеева (КІОТОС) та мікроциркуляторні розлади, при чому зростання величини індексу КІОТОС асоціюється з негативною динамікою якості життя, зокрема, оцінки соціальних відносин ($p=0,022$).

Дисертантом вперше:

- 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 оніхомікози без видимої судинової патології за даними лазерної доплерівської флоуметрії мають місце мікроциркуляторні розлади у шкірі уражених пальців;
- досліджено вплив розладів мікроциркуляції за даними лазерної доплерівської флоуметрії на клінічний перебіг оніхомікозу;
- науково обґрунтовано напрямки підвищення ефективності комплексної терапії оніхомікозів та покращення якості життя хворих із залученням засобів із диференційованим впливом на розлади мікроциркуляції.

Ступінь обґрунтованості основних положень і висновків дисертації.

Основні наукові положення і висновки чітко сформульовані та базуються на достатній кількості спостережень – 125 хворих на оніхомікози кистей та стоп, в тому числі 54 (43,2 %) хворих був оніхомікози кистей, у 51 (40,8 %) –

стоп, у 20 (16 %) – стоп та кистей, з використанням сучасних методів дослідження достатніх для досягнення поставлених цілей. Для поглибленого вивчення клініко-епідеміологічних, патогенетичних особливостей, а також медико-соціальних аспектів оніхомікозу у хворих, був використаний широкий спектр досліджень: клінічних, мікологічних, молекулярних (ПЛР нігтьових пластинок) для верифікації наявності оніхомікозу, інструментальних (лазерна доплерівська флоуметрія) для оцінки стану мікроциркуляції, соціологічних для вивчення психоемоційних особливостей у хворих на оніхомікоз, математичних (метод геостатистичного моделювання для визначення рівня захворюваності та ризику факторів зараження на оніхомікоз), статистичних для математичної обробки отриманих даних, що дозволило виконати поставлені завдання, зробити обґрунтовані висновки.

Оцінка змісту дисертації. Дисертація викладена на 202 стрінках. Робота включає вступ, огляд літератури, опис матеріалу та методів дослідження, чотири розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, рекомендації, список використаних джерел (224 джерела, із яких 68 – кирилицею, 156 – латиною), додатки. Робота ілюстрована 29 таблицями та 24 рисунками.

У вступі наведено актуальність теми, чітко визначені цілі, завдання, наукова новизна і практична значущість роботи, відображено зв'язок роботи з науково-дослідною роботою кафедри шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України «Розробка лікувально-профілактичних та лікувально-діагностично-реабілітаційних програм при важких хронічних дерматозах та захворюваннях, що передаються статевим шляхом, з метою підвищення якості життя пацієнтів» (№ державної реєстрації 0113U003463), в реалізації якої дисертант є відповідальним співвиконавцем.

В «Огляді літератури» здобувачем представлені сучасні погляди на клініко-патогенетичні чинники та фактори ризику оніхомікозу, новітні методи вивчення епідеміологічних станів населення, актуальні питання діагностики

оніхомікозу, особливості клінічного обстеження хворих на оніхомікоз, рутини та новітні методи діагностики оніхомікозу, та особливості сучасної антимікотичної терапії. Представлений огляд літератури обґрунтовує мету 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 методу ПЛР для контролю виліковності у даної групи пацієнтів.

У розділі 2 представлено обраний комплекс сучасних клінічних, лабораторних, біохімічних, інструментальних і статистичних методів досліджень, що дозволяють отримати достовірні високоінформативні результати.

Розділ 3 присвячений аналізу епідеміологічні особливості оніхомікозу у населення Поділля. Показана захворюваність на оніхомікоз у населення Поділля та фактори ризику його розвитку як основа для створення геостатистичної моделі. Показано, що факторами ризику були кількість саун та салонів краси, тобто місць найбільш вірогідного ризику зараження. А також у Вінницькій області захворюваність на оніхомікоз впродовж 2015-2017 рр. склала 38,4, 38,9 та 35,6 на 100 тисяч населення відповідно.

Результати проведеного автором епідеміологічного дослідження ризику розвитку оніхомікозу на основі геостатистичного моделювання за трьома моделями (базовою над дисперсною Пуассона, просторовою та просторово-динамічною) дозволили зробити висновки, що у Вінницькій області захворюваність на оніхомікоз впродовж 2011–2013 рр. склала 38,4, 38,9 та 35,6 на 100 тисяч населення відповідно. Встановлено суттєві ($p < 0,0001$) просторові відмінності в територіальних ризиках зараження з найвищими значеннями у Бершадському, Калинівському та Іллінецькому районах з відповідним перевищенням очікуваних значень (значення відносного ризику) $417.9/15.1 = 27,6$ разів, $230.4/14.5 = 15,8$ разів $129.6/9.4 = 13,8$ разів. Ефект загального часового тренду є суттєвим ($p < 0,001$). Напрямок тренду є негативний, із змен-

шенням ризику зараження протягом 2015-2017 років на 32,4%. Ефект кількості населення району на модифікацію ризику розвитку оніхомікозу є не суттєвим за всіх модифікацій моделей. Ефект кількості салонів краси є суттєвим ($p < 0,05$). Ризик розвитку оніхомікозу зростає при появі додаткового салону краси на території району на 1% за наддисперсною моделлю Пуассона, на 2,2% за просторово-динамічною моделлю та на 4,3% за просторовою моделлю. При появі додаткової сауни на території району ризик зараження на оніхомікоз зростає на 26,8%, а при збільшенні рН ґрунту на одиницю – зменшується на 10,7%.

В розділі 4 описані і проаналізовані розлади мікроциркуляції шкіри, клініко-демографічні та психоемоційні особливості у хворих на оніхомікоз.

В підрозділі 4.1 вивчені клініко-демографічні особливості та коморбідність у хворих на оніхомікоз. Дисертантом за допомогою мікроскопії було отримано 47 позитивних результати, що склало 95,9%. Результати ПЛР тесту, специфічного до *T. rubrum*, і ПЛР із панфунгальними праймерами (включають маркери *Microsporum audouinii*, *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes*, *T. schoenleinii*, *T. terrestre*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. soudanens*, *Epidermophyton floccosum*, *Candida* spp), виявилися позитивним у 30 (61,2%) з 49 пацієнтів. Отримані дані дозволили автору зробити висновок що, проведення мікроскопії не повинно виключати застосування ПЛР для діагностики захворювання, ці два метода повинні доповнювати один одного, оскільки мікроскопія дозволяє верифікувати наявність грибкової інфекції, тоді як результати ПЛР допомагають ідентифікувати вид збудника.

Дисертантом було виявлені соматичні коморбідні захворювання та стани у 30 (61,2%) досліджуваних пацієнтів, з них 8 (16,3%) учасників дослідження мали одне супутнє захворювання, у 10 (20,4%) пацієнтів були дві коморбідні патології, а у 12 (24,5%) – три і більше. 22 (44,9%) особи мали коморбідну патологію за декількома органами системами.

В підрозділі 4.2 вивчені особливості психоемоційного стану хворих на оніхомікоз. Дисертантом показано, що максимальні значення DLQI, рівня

суб'єктивного дискомфорту та тривожно-депресивних розладів мають пацієнти з локалізацією грибкового ураження на нігтях рук ізольовано або в поєднанні з оніхомікозом стоп.

Автором показано, що оцінка якості життя хворих на оніхомікоз до і після лікування є джерелом додаткової інформації та важливим критерієм ефективності лікування дерматологічних хворих цієї категорії.

В підрозділі 4.3 вивчені розлади мікроциркуляції в шкірі уражених пальців хворих на оніхомікоз. Дисертантом показано, що приховані гемодинамічні порушення мікроциркуляторного русла верхніх та нижніх кінцівок вірогідно створюють сприятливі умови для проникнення грибкової інфекції та розвитку захворювання. З іншого боку, гриби в свою чергу викликають порушення кровообігу мікроциркуляторного русла при їх тривалому персистуванні, що підтверджуються результати сучасних досліджень. Автор робить висновок, що наявні порушення мікроциркуляції у хворих на оніхомікоз обґрунтовують необхідність розширення меж медикаментозного впливу, зокрема, використання вазоактивних засобів в комплексній терапії.

В розділі 5 надається патогенетична комбінована терапія хворих на оніхомікоз з використанням протигрибкових і ангіопротекторних препаратів

В підрозділі 5.1 розроблена патогенетична комбінована терапія хворих на оніхомікоз : після оцінки стану кровообігу нігтьового ложа методом лазерної доплерівської флоуметрії 43 пацієнтам основної групи з порушенням мікроциркуляції був диференційовано призначений лікарський засіб з урахуванням виявленого гемодинамічного типу мікроциркуляції. Так, 25 (58,1%) пацієнтам із спастичним гемодинамічним типом мікроциркуляції був призначений нафтидрофурил гідроген оксалат (енелбін) дозою 100–200 мг на добу, 4 (9,3%) хворих із гіперемічним типом мікроциркуляції – діосмін/гесперидин у добовій дозі 2 таблетки на добу (у два прийоми). 14 (32,6%) хворих із застійно-стазичним типом мікроциркуляції отримували нафтидрофурил гідроген оксалат в комплексі з діосмін/гесперидином у вище зазначених дозах. Тривалість корекційної програми складала 3 місяці.

У підрозділі 5.2. автором надається порівняльний аналіз результатів комбінованого лікування хворих на оніхомікоз. Дисертанту наведена характеристика матеріалу дає підстави вважати, диференційована корекція мікроциркуляторних порушень в комплексі з антимікотичними засобами достовірно прискорює регрес клінічних проявів захворювання та сприяє збільшенню в 2 рази швидкості відростання нігтів кистей та стоп. Останнє призводить до ліквідації косметичного дефекту, функціональних та психологічних проблем, що ймовірно пояснює відмінності у виразності фізичного й морального дискомфорту, а також якості життя у хворих порівнюваних груп. Отримані дані дозволяють автору рекомендувати оцінку DLQI у хворих на оніхомікоз в якості критерію ефективності призначеного лікування, а також акцентують увагу на необхідності подальшого вивчення та необхідності корекції факторів, що спричиняють погіршення життя у хворих цієї категорії.

У підрозділі 5.3. автором надається порівняльний аналіз строків мікологічної негативації в процесі лікування даного захворювання.

Дисертант показує, що мікологічне одужання визначалося у 74 (97,4%) хворих основної групи до 14-го тижня, а у 2 (2,6%) хворих – на 16-му тижні. Клінічне одужання визначено у 72 (94,7%) хворих цієї групи. Водночас строки антифунгальної терапії в контрольній групі хворих на оніхомікоз, яким не проводилося корекції мікроциркуляторних порушень, були істотно більшими і відповідали 14-ти тижням у 16 (76,2%) хворих при оцінці мікологічного виліковування та 16-ти тижням у 42 (85,7%) при оцінці клінічного одужання. Отримані дані дозволяють автору зробити висновок, що клінічне одужання та елімінація збудників у пацієнтів основної групи, яким проводилась патогенетично обгрунтована корекція діагностованих за даними лазерної доплерівської флоуметрії мікроциркуляторних порушень, відбувалися швидше, ніж у пацієнтів контрольної групи.

У розділі 6 автор надає характеристику полімеразної ланцюгової реакції як методу контролю виліковності та оцінки результатів лікування хворих на оніхомікоз.

У підрозділі 6.1 дисертант надає строки негативації ПЛР в процесі лікування хворих на оніхомікоз контрольної групи. Дані мікроскопії демонструють мікологічну елімінацію збудника до 14-го тижня лікування у 63,6% хворих на оніхомікоз стоп та оніхомікозами кистей та стоп, що майже в 1,5 рази більше, ніж при застосуванні ПЛР для верифікації негативації результатів мікологічних досліджень (45,5%). Дисертант продемонстрував більш короткі терміни негативації результатів мікроскопії серед досліджуваних хворих, порівняно з результатами ПЛР, що не підтверджує доцільність використання ПЛР в якості методу контролю виліковності та оцінки результатів лікування хворих на оніхомікоз.

У підрозділі 6.2 автор надає аналіз впливу клініко-демографічних факторів та соматичної коморбідності на строки мікологічної негативації за даними ПЛР у хворих на оніхомікоз. Дисертант показує, що клінічно значущими предикторами швидкості ерадикації грибів виявилися індекс КІОТОС, більш високі величини якого збільшують строки мікологічної негативації в 4,9 рази ($p=0,042$), та мікроциркуляторні розлади, наявність котрих асоціюється із зростанням строків ерадикації грибів майже в 2,98 рази ($p=0,013$). Останнє спонукало нас дослідити строки негативації ПЛР в процесі лікування хворих на оніхомікоз основної групи, яким проводилася корекція мікроциркуляторні порушень, в порівнянні з аналогічними показниками хворих контрольної групи.

У підрозділі 6.4 дисертант надає строки негативації ПЛР в процесі лікування хворих на оніхомікоз основної групи. Підсумовуючи наведені в даному розділі дані, дисертант показує, що у частини пацієнтів строки негативації мікроскопії та ПЛР не співпадають: у 71,4% хворих відбулася негативація обох аналізів (і мікроскопії, і ПЛР), а у 28,6% хворих першим негативним виявився результат мікроскопії, тоді як результат ПЛР тесту залишався позитивним. Це відповідно позначається на середніх строках мікологічної негативації, які за результатами мікроскопії склали в середньому $12,07 \pm 3,1$ тижнів, а за результатами ПЛР, специфічної до *T. rubrum*, та ПЛР із панфун-

гальними праймерами, – $14,21 \pm 4,5$ тижнів ($p=0,043$). Отримані дані дозволяють дисертанту робити висновки, що немає доцільності у використанні ПЛР в якості методу контролю виліковності та оцінки результатів лікування хворих на оніхомікоз у зв'язку з тим, що в обох досліджуваних групах хворих встановлено більш короткі терміни негативації результатів мікроскопії, порівняно з результатами ПЛР.

Аналіз і узагальнення результатів дослідження проведено зі справжнім розумінням проблеми, здатністю автора до глибокого аналізу та інтерпретації отриманих результатів, умінням робити висновки.

Висновки (їх 6) обґрунтовано впливають із поставлених цілей та завдань, в повній мірі відображають обсяг і значимість проведеної роботи. Робота добре ілюстрована, представлена таблицями і графіками. Отримані дані, висновки розроблені на їх основі і є обґрунтованими. Основні положення дисертації знайшли своє відображення в публікаціях і доповідях.

При рецензуванні дисертаційної роботи Кізіної Ірини Євгеніївни окремі зауваження і питання:

1. Є деякі стилістичні помилки невдалі вирази на сторінках дисертації.
2. Чи спостерігали ви побічні ефекти від застосування запропонованої Вами комбінованої терапії? Якщо були, то які?
3. Як часто Ви досліджували функцію печінки? Якщо проводили, то як відрізнялися дані показники від фізіологічної норми до, під час і після лікування, запропонованої Вами методики.
4. Чи застосовували Ви фізіотерапію для поліпшення мікроциркуляції і лікування лазером у своїх пацієнтів. Якщо застосовували, які результати лікування у даних хворих?

ВИСНОВОК

Дисертація Кізіної Ірини Євгеніївни «КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА ОНІХОМІКОЗ НА ПОДІЛЛІ ТА УДОСКОНАЛЕННЯ ЇХ ЛІКУВАННЯ З УРАХУВАННЯМ РОЗЛАДІВ МІКРОЦИР-

КУЛЯЦІ ШКІРИ», є самостійною завершеною науково-дослідною працею. Отримані результати дослідження можуть бути впроваджені в системі охорони здоров'я. За своєю актуальністю, новизною, теоретичним та практичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірністю положень, висновків і рекомендацій дисертаційна робота відповідає вимогам п. 11 „Порядку присудження наукових ступенів” щодо дисертацій поданих на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби.

К. мед. н, доцент кафедри дерматовенерології
та ВІЛ/СНІДу Харківський медичної
академії післядипломної освіти



Савоськіна В.О.