

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, с. н. с. Олійник І.О.  
на дисертаційну роботу Салей Олени Анатоліївни «Комплексне лікування хворих  
на оніхомікоз із поетапним та диференційованим застосуванням антимікотиків і  
препаратів патогенетичної спрямованості», подану на здобуття  
наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю  
14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

**Актуальність теми** зумовлена зростанням рівня захворюваності на оніхомікоз. За даними вітчизняних авторів, оніхомікоз у структурі дерматологічної патології складає 24 %. Висока захворюваність цієї категорії хворих пов'язана перш за все зі змінами фізіологічних властивостей шкіри та її придатків, більшою можливістю інфікування та порушеннями мікроциркуляції в дистальних відділах кінцівок, що значною мірою впливає на зміни нігтьових пластинок, що диктує необхідність пошуку нових методів корекції судинних порушень.

Існуючі на сьогоднішній день комплексні методи лікування хворих на оніхомікоз з використанням місцевої та загальної терапії, незважаючи на високу ефективність, незавжди призводять до настання клінічного та мікологічного видужання. Проведення системної терапії незавжди можливо в повному обсязі. Отже, розробка нових методів лікування хворих на оніхомікоз на теперішній час є актуальним питанням сучасної дерматології.

Тому мету дисертаційної роботи Салей О.А., спрямовану на підвищення ефективності терапії хворих на оніхомікоз з урахуванням клінічних проявів захворювання, науково обґрунтованих показань і методики комплексної поетапної диференційованої терапії шляхом призначення антимікотиків, кератолітиків та препаратів, що покращують стан перекисного окислення ліпідів, мікроциркуляторного русла та швидкість росту нігтьових пластинок, слід вважати актуальною в науковому та практичному аспектах та такою, що вирішує важливе медико-соціальне завдання сучасної дерматовенерології.

**Ступінь обґрунтованості основних наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації.**

Зміст дисертаційної роботи побудований на відповідному первинному матеріалі, аналіз та узагальнення якого дало можливість сформулювати основні наукові положення, висновки та рекомендації. Сформульовані у дисертаційній

роботі Салей Олени Анатоліївни основні наукові положення та висновки базуються на достатній кількості спостережень – 70 хворих на оніхомікоз та 30 практично здорових осіб для контролю. У пацієнтів з використанням сучасних інформативних методів обстеження проведено культуральні, мікроскопічні дослідження на гриби, імунологічні та біохімічні дослідження з визначення показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту, а також досліджено периферичну гемодинаміку із застосуванням капіляроскопії, біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви, визначено інтенсивність росту нігтьових пластинок.

Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації базуються на матеріалах власних досліджень автора, логічно витікають з матеріалів дисертації і є науково обгрунтованими, чітко сформульованими та містять нові важливі науково-практичні узагальнення.

**Достовірність і наукова новизна наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації.** Основні наукові положення і висновки ґрунтуються на результатах дослідження, які проводилися з використанням сучасних інформативних методів, що є адекватними поставленим завданням наукової роботи.

Дисертантом на підставі комплексного дослідження визначено особливості клінічних проявів, мікроциркуляторного русла, імунного статусу, порушень вільнорадикального окислення та активності антиоксидантної системи у хворих на оніхомікоз, науково обгрунтовано необхідність комплексного лікування хворих на оніхомікоз. Доповнено дані про порушення мікрогемоциркуляторного русла у хворих на оніхомікоз, встановлено їх патогенетичну значущість. Вперше етіологічно та патогенетично обгрунтовано склад екстемпоральної композиційної лікарської форми, вивчено специфічну активність і безпечність її при застосуванні у комплексному лікуванні хворих на оніхомікоз.

Статистична обробка отриманих результатів проведена за допомогою комп'ютерного пакету для обробки й аналізу статистичної інформації з використанням методів біометричного аналізу, реалізованих у пакетах ліцензійних програм EXCEL-2003® і STATISTICA 6.1.

Таким чином, наведене вище дозволяє оцінити основні наукові положення і висновки автора як достовірні.

**Практичне значення отриманих результатів** полягає в тому, що дисертантом було розроблено та впроваджено методика раціональної комплексної

поетапної диференційованої терапії хворих на оніхомікоз із топічним застосуванням композиційної пасти залежно від ступеня та кількості ураження нігтьових пластинок, яка дозволяє отримати більш високий терапевтичний ефект, зменшити кількість рецидивів та скоротити період застосування системних антимікотиків (патент України на корисну модель № 100497 від 27.07.2015, патент України на корисну модель № 101900 від 12.10.2015).

Результати роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрі шкірних та венеричних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України, на кафедрі шкірних та венеричних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», на кафедрі дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету МОЗ України, на кафедрі дерматології, венерології та СНІДу Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Основні положення дисертації впроваджено в практику клініки КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер Запорізької обласної ради», КЗ «Обласний шкірно-венерологічний диспансер» м. Дніпропетровська, КЗ «Кам'янська міська поліклініка №6 Дніпропетровської обласної ради», Вінницький обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер, КЗОЗ Харківський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер.

**Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих роботах і авторефераті.** Основні наукові положення, висновки та отримані результати повною мірою висвітлені у 17 друкованих працях, з них 13 статей (3 – у моноавторстві), у тому числі 8 статей у спеціалізованих наукових виданнях України, 3 – у журналах, що входить до міжнародної наукометричної бази даних Google Scholar та Російський індекс наукового цитування, 5 статей у збірнику наукових праць, 2 тези, з них 1 публікація у матеріалах міжнародної науково-практичної конференції, 2 патенти України на корисну модель.

Основні наукові положення та висновки дисертаційної роботи неодноразово доповідалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях різного рівня.

**Оцінка змісту дисертації.** Назва дисертації, її мета та завдання відповідають шифру наукової роботи – 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби. Зміст роботи відображає основні результати, одержані автором при вирішенні

поставлених у роботі мети та завдань досліджень. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 188 сторінках машинописного тексту і складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів досліджень, 6 розділів власних досліджень, узагальнення результатів дослідження, висновків, рекомендацій, списку використаної літератури та двох додатків. Робота проілюстрована 22 таблицями та 2 рисунками. Бібліографічний список містить 294 джерела, з них 224 – кирилицею та 70 – латиницею.

Дисертація починається зі вступу, в якому розкрито актуальність обраної теми наукової роботи, її зв'язок із плановими науково-дослідними роботами Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», сформульовано мету і завдання дисертаційного дослідження, відображено наукове та практичне значення наукової роботи для теоретичної та клінічної дерматовенерології.

У розділі 1 «Огляд літератури» представлено сучасні погляди на клініко-епідеміологічні особливості оніхомікозу та новітні методи діагностики і лікування зазначеної патології.

У розділі «Матеріали і методи дослідження» наведено обсяг обстежених хворих, а також описано застосовані методи обстеження, у тому числі ретельно описано метод дослідження судин бульбарної кон'юнктиви.

Розділ 3 висвітлює клінічну характеристику хворих на оніхомікоз. Дисертант підкреслює, що серед супутньої соматичної патології превалювала патологія серцево-судинної, ендокринної системи та захворювання неврологічного характеру. На оніхомікоз страждали переважно особи пенсійного віку (55,7 %). На частку непрацюючих та приватних підприємців припадало майже 8 %. Встановлено гендерні особливості, переважну частину хворих на оніхомікоз становили чоловіки (64,3 %). У 48,6 % хворих обсяг ураження нігтьових пластин склав від 50 % до 80 %. Форма ураження нігтьових пластинок у 75,7 % хворих на оніхомікоз мала дистально-латеральний, у 10 % – поверхнево білий і у 14,3 % – тотально-дистрофічний характер. Даний розділ містить значну кількість таблиць і рисунків.

У розділі 4 наведено дані щодо вивчення антимікотичної активності розробленої мебетизол-хінозолової пасти. Встановлено, що антимікотична активність мебетизол-хінозолової пасти щодо *Candida albicans* перевищувала таку для мазі «Мікоспор» в 1,7 рази, для мазі «Ундецин» в 1,22 рази і для мазі «Цинкундан» в 1,27 рази. Антимікотична активність пасти щодо *Trichophyton*

*mentagrophytes* перевищувала таку для мазі «Мікоспор» в 1,6 рази, для мазі «Ундецин» в 1,97 рази і для мазі «Цинкундан» в 1,65 рази і до *Trichophyton rubrum* теж перевищувала таку для мазі «Мікоспор» в 1,7 рази, для мазі «Ундецин» в 2,2 рази і для мазі «Цинкундан» в 1,9 рази.

Розділ 5 присвячений вивченню стану мікроциркуляторного русла у хворих на оніхомікоз. Дисертантом встановлено залежність порушень мікроциркуляторного русла бульбарної кон'юнктиви від віку. Виявлено порушення мікроциркуляції у формі підсилення нерівномірності калібру судин та їх звивистості, особливо венул, меандричної звивистості, наявності мікроаневризм і венулярних сакуляцій, утворення судинних клубочків, спазму артеріол і дилатації венул зі зниженням в результаті цього артеріоло-венулярного коефіцієнту до 1:4 – 1:6 та менше. Автор підкреслює, що порушення стану кровотоку в мікросудинах призводить до розвитку капілярно-трофічної недостатності, який є безпосереднім механізмом розвитку гіпоксії та сприяє порушенню трофіки тканин.

Розділ 6 містить результати вивчення стану перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на оніхомікоз. Встановлено порушення оксидантно-антиоксидантної рівноваги. Активність антиоксидантного захисту у хворих на оніхомікоз проявлялася зниженням рівня СОД на 8,1 %, каталази на 13,9 %, ГТП на 28,9 % порівняно з показниками контрольної групи.

У розділі 7 наведено особливості імунного статусу хворих на оніхомікоз. Вивчено склад основних популяцій лімфоцитів у крові обстежених хворих. Серед показників, які характеризують клітинну ланку імунної системи, дисертантом виявлено вірогідне зниження вмісту Т-лімфоцитів у більшій частині за рахунок CD3+ та CD8+лімфоцитів. На думку автора, знижений рівень Т-супресорів вказує на потенційну важливість їх у підтримці толерантності до мікотичних антигенів у хворих на оніхомікоз. Виявлене також достовірне підвищення рівня В-лімфоцитів та тенденція до зниження вмісту НК-клітин є наслідком тривалої стимуляції імунної системи мікотичними антигенами.

У розділі 8 автором обґрунтовується та розробляється диференційований комплексний метод лікування хворих на оніхомікоз. При ураженні до трьох нігтьових пластинок і ураженні кожної нігтьової пластинки менше ніж на 50 % дисертант рекомендує призначати перорально аевіт по 1 капсулі 1 раз на добу впродовж 40 днів, ксантинолу нікотинат по 150 мг 3 рази на добу і біотин по 5 мг 1 раз на добу впродовж 60-70 днів та нанесення місцево на уражені нігтьові

пластинки один раз на добу впродовж усього терміну лікування мебетизол-хінозолової пасту такого складу, мас. %: мебетизол – 9,9–10,1; хінозол – 2,9–3,1; кислота бензойна – 9,0–10,0; кислота саліцилова – 9,0–10,0; олія соняшникова – 14,0–15,0; поліетиленоксид 400 – 29,0–30,0; емульгатор № 1 – 7,0–8,0; моногліцерид дистильований – 3,5–4,5; твін-80 – 4,5–5,5; вода – до 100,0.

При ураженні більше трьох нігтьових пластинок або ураженні кожної нігтьової пластинки більше ніж на 50 % автор рекомендує розпочинати лікування за 4 тижні до призначення системних антимікотичних препаратів, при цьому призначати перорально ксантинолу нікотинат по 150 мг 3 рази на добу, біотин по 5 мг 1 раз на добу і гепарсил по 70 мг 3 рази на добу впродовж 90 днів та місцево один раз на добу (щовечора) впродовж усього терміну лікування на уражені нігтьові пластинки наносити мебетизол-хінозолову пасту зазначеного складу.

Розроблений комплексний поетапний диференційований метод лікування хворих на оніхомікоз має високий терапевтичний ефект: клініко-мікологічне одужання настало у 97,1 % хворих основної групи і 91,4 % – порівняльної. Зазначена терапія дозволила скоротити призначення системних антимікотиків при ураженні нігтьових пластинок стоп і кистей на  $(23,0 \pm 2,2)$  і  $(16,0 \pm 1,6)$  дня відповідно. Позитивний вплив запропонованого комплексного методу на клініко-мікологічні показники підтверджується нормалізацією параметрів перекисного окислення ліпідів, імунного статусу, стану мікроциркуляторного руслу.

Усі розділи власних досліджень написано детально та послідовно, наведені в них таблиці та рисунки полегшують сприйняття основних наукових положень і висновків дисертаційного дослідження.

У розділі 9 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертант узагальнює отримані результати, демонструє вміння аналізувати матеріал.

Висновки (9) логічно випливають з матеріалів дисертації. У них відображені сумарні результати роботи.

У рекомендаціях автор описала запропоновану комплексну поетапну методику терапії оніхомікозу.

Список цитованих джерел літератури містить сучасні фахові публікації, які оформлено згідно чинних вимог.

Зміст автореферату цілком відповідає змісту дисертації.

Разом із загальною позитивною оцінкою роботи необхідно зробити наступні зауваження:

1. В тексті дисертації та авторефераті мають місце орфографічні помилки і

стилістичні погрішності.

2. Опис матеріалів і методів досліджень занадто деталізований.

Оцінюючи в цілому роботу позитивно, хотілося б уточнити окремі положення і отримати відповіді на наступні питання:

1. Чи проводили Ви порівняльний аналіз кон'юнктивальних індексів (судинний, внутрішньосудинний, парасудинний і загальний) у хворих на оніхомікоз старше 50 років із практично здоровими особами такого ж віку?

2. Яким чином враховувався Вами гепатотоксичний вплив системних антимікотиків?

Однак, вказані зауваження та запитання стосуються переважно структури та оформлення дисертаційної роботи, не мають принципового характеру і не знижують її наукового та практичного значення в цілому.

### Висновок.

Дисертаційна робота Салей Олени Анатоліївни «Комплексне лікування хворих на оніхомікоз із поетапним та диференційованим застосуванням антимікотиків і препаратів патогенетичної спрямованості» є закінченим самостійним науковим дослідженням, в якому отримані нові результати, що в сукупності вирішують наукове завдання дерматовенерології – підвищення ефективності лікування хворих на оніхомікоз.

Дисертація за актуальністю, обсягом і рівнем проведених досліджень, науковою новизною і практичною значимістю 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.

Головний науковий співробітник  
відділу дерматології, інфекційних  
та паразитарних захворювань шкіри  
ДУ „Інститут дерматології та  
венерології НАМН України”,  
доктор медичних наук, ст. наук. співроб.



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

Мат. від. кадрів  
Головний науковий співробітник (підпис)  
[Підпис]

[Підпис] І.О. Олійник