

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

СУПРУН КСЕНІЇ ГРИГОРІВНИ

подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії в

галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю

222 «Медицина»

**« ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА ОНІХОМІКОЗИ З АБСОЛЮТНИМИ ТА ВІДНОСНИМИ
ПРОТИПОКАЗАННЯМИ ДО СИСТЕМНОЇ ПРОТИГРИБКОВОЇ
ТЕРАПІЇ »**

Актуальність теми дисертації . Наукові прогнози вказують на тенденцію значного збільшення кількості хворих на оніхомікози зі схильністю до більш важкого клінічного перебігу та розвитку ускладнень. На сьогодні розповсюдженість цього захворювання у загальній популяції земної кулі коливається в межах 8–13 %. Хворіють однаково часто чоловіки та жінки, відмічається зростання мікотичної інфекції з віком, сягаючи максимуму в похилому та старечому віці. Оніхомікоз має суттєве епідеміологічне значення. На теперішній час його розглядають як внутрішньородинну інфекцію.

Існуючі методи лікування оніхомікозу потребують тривалого лікування із великою кількістю процедур та не завжди приводять до клінічної та мікологічної виліковності. До цього часу в світі немає такого методу лікування уражених міцелієм нігтів, котрий би повною мірою відповідав потребам як хворого, так і лікаря, був надійним, безпечним для здоров'я, безболісним, простим та забезпечував швидке вилікування. Проблема ускладнюється тим, що більшість пацієнтів хворих на ОМ є похилого та старечого віку і мають протипоказання до системних антимікотиків .

На сьогодні не існує методів лікування таких хворих, отже постає

завдання в розробці диференційованого підходу до лікування хворих на ОМ з абсолютними та відносними протипоказаннями до системних антимікотиків

Отже, робота, представлена до розгляду, що має завдання оптимізувати сучасні методи діагностики та лікування хворих на ОМ з абсолютними та відносними протипоказаннями до використання системних антимікотиків, з метою запобігання розповсюдження мікотичної інфекції для збереження здоров'я нації, слід вважати актуальною в науковому та практичному аспектах і такою, що вирішує важливе медико-соціальне завдання сучасної дерматовенерології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» на тему: «Оптимізація комплексних методів лікування хворих на ОМ з абсолютними та відносними протипоказаннями до системної протигрибкової терапії» (№ держреєстрації 0119U102309), у якій здобувач був співвиконавцем. Дисертанткою особисто виконано підрозділи, присвячені обґрунтуванню та розробці диференційованого підходу у хворих на ОМ з абсолютними та відносними протипоказаннями до системних антимікотиків з використанням зовнішніх антимікотиків та засобів, що поліпшують структуру нігтів і пришвидшують їх відростання.

Наукова новизна отриманих результатів.

Серед наукових здобутків дисертаційного дослідження, особливої уваги заслуговують наступні результати :

Вперше дисертанткою доведено, що наявність кДНК в генетичному матеріалі нігтьових пластин (НП) свідчить про життєдіяльність грибів. Обґрунтовано напрямок вдосконалення комплексного методу лікування хворих на ОМ при наявності абсолютних та відносних протипоказань до використання системних антимікотиків. В дисертаційній роботі науково обґрунтовано необхідність диференційованого підходу в

лікуванні хворих на ОМ з абсолютними та відносними протипоказаннями до використання системних антимікотиків. Здобувачем доповнено наукові відомості щодо особливостей клініки та перебігу ОМ на сучасному етапі у хворих із супутньою патологією, розширено наукові дані про клінічно значущу супутню патологію у хворих на ОМ.

Дисертанткою доведено доцільність використання безконтактної інфрачервоної термографії у хворих на ОМ для підтвердження наявності патогенетично значущої судинної патології.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів

Дисертанткою вперше розроблено методику молекулярного дослідження ЗТ ПЛР для визначення життєздатності збудників ОМ з використанням кДНК. Розроблено алгоритм оцінки елімінації збудників ОМ із використанням ЗТ ПЛР, що дозволить підвищити загальну ефективність лабораторного дослідження, істотно скоротити терміни її проведення, своєчасно визначити виліковність, скоротити строки терапії та знизити ймовірність розвитку ускладнень.

Авторкою запропоновано диференційований підхід до призначення комплексного лікування хворих на ОМ з урахуванням патогенетично значущої супутньої патології, який містить антимікотики зовнішньої дії з найменшою резистентністю до грибів, відповідною архітектоніці ураження лікарською формою, оптимальним шляхом введення її, в поєднанні із засобами, які поліпшують структуру нігтьової пластинки, що дозволяє в короткі терміни досягти клінічної ремісії з елімінацією збудника, поліпшити структуру нігтя, мінімізувати вплив на загальний стан хворого.

Розроблено метод комплексного лікування хворих на ОМ із абсолютними протипоказаннями до системних антимікотиків, що включає використання розчину та крему нафтифіну гідрохлориду, набору для нігтів, який містить екстракт ферменту жита, біотин, що дозволяє досягти клінічного та мікологічного видужання у 72,7 % хворих.

Розроблено метод комплексного лікування хворих на ОМ з відносними

протипоказаннями до системної терапії з використанням скорочених курсів системних антимікотиків і засобів, що покращують структуру нігтьових пластин, що забезпечує позитивний клінічний результат і мікологічну елімінацію вже на 10–12 тижні у 81,8 % хворих.

Запропоновано шкалу оцінки ступеня тяжкості ОМ з урахуванням визначення патогенетично значущої супутньої патології.

Запропоновано використання безконтактного неінвазивного метода інфрачервоної термографії у хворих з ОМ із протипоказаннями до системних антимікотиків, що дає можливість у реальному часі визначати порушення мікроциркуляції та впливати на терапевтичні заходи.

Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Зміст дисертаційної роботи побудований на відповідному первинному клінічному матеріалі, аналіз та узагальнення якого дало можливість сформулювати основні наукові положення, висновки та рекомендації. Робота виконана на високому методичному рівні, мета і завдання роботи логічно випливають із детального аналізу сучасного стану проблеми, сформульовані задачі відповідають меті і визначають шляхи її вирішення. Сформульовані у дисертаційній роботі Супрун Ксенії Григорівни основні наукові положення та висновки базуються на достатній кількості спостережень -216 хворих на оніхомікози.

У пацієнтів з використанням сучасних інформативних методів проведено загально-клінічні, біохімічні, мікологічні, молекулярно-генетичні, інструментальні, статистичні дослідження.

Основні наукові положення, висновки та рекомендації базуються на власних дослідженнях автора, логічно випливають з матеріалів дисертаційної роботи і є науково обґрунтованими, чітко сформульованими та містять нові важливі науково-практичні узагальнення.

Результати дослідження впроваджені в практичну діяльність 6 закладів охорони здоров'я: відділення дерматології ДУ «Інститут дерматології та

венерології НАМН України»; КНП Харківської обласної ради «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1»; КНП «Міський шкірно-венерологічний диспансер №1» Харківської міської ради; кафедра дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету; КП «Полтавський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Полтавської обласної ради»; КП «Рівненський обласний шкірно-венерологічний диспансер» Рівненської обласної ради.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 25 наукових праць, у тому числі 16 статей (з них 3 – в моноавторстві), зокрема 2 – у журналах, що входить до міжнародної наукометричної бази SCOPUS, 11 – у журналах, що входить до інших міжнародних наукометричних баз (CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar), 12 – у наукових фахових виданнях України, 7 тез доповідей у збірниках матеріалів наукових конференцій, отримано 2 патенти України на корисну модель

Зауважень до якості публікацій та кількості наукових робіт за темою дисертації немає.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації. За обсягом і структурою дисертаційна робота Супрун К.Г. відповідає вимогам до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії і побудована за традиційним планом

Дисертація викладена на 158 сторінках друкованого тексту та містить анотацію, вступ, огляд літератури, розділ «Матеріали та методи дослідження», 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Наукову працю проілюстровано 22 таблицями, 13 рисунками. Список використаних джерел містить 169 найменувань (34 кирилицею, 135 латиницею). Додатки займають 15 сторінок.

В анотації здобувачка надає вичерпну інформацію стосовно обраної теми роботи, змісту дисертації та результатів, отриманих впродовж дослідження. У вступі наведено актуальність теми, чітко визначено мету, задачу, наукову новизну та практичну значущість, відображено зв'язок з плановою науково-дослідною роботою Державної установи «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

У Розділі 1 «Огляд літератури» надано аналітичний огляд відомих досліджень про оніхомікози та методи його лікування. Огляд літератури проведений глибоко із посиланням на достатню кількість джерел і свідчить про всебічну обізнаність дисертантки проблемою, що вивчається.

У Розділі 2 детально викладено етапи виконання і структуру дисертаційного дослідження. Описано дизайн дослідження та методи обстеження, лікування та статистичної обробки отриманих даних. Структура розподілу хворих на групи дослідження загальноприйнята, логічна та враховує основні характеристики пацієнтів.

Розділ 3 присвячений характеристиці хворих на оніхомікози. Дисертанткою встановлено, що переважну кількість становили пацієнти середнього та старше середнього віку, що страждали на дану патологію понад 5 років із ураженням нігтьових пластинок лише стоп. Найбільша кількість хворих мала ураження понад 5 нігтів із площею ураження від 50 % до 80 %.

Авторка підкреслює, що супутні хвороби відіграють патогенетичну роль у розвитку ОМ та роблять неможливим застосування певних методів лікування. Було встановлено, що кількість патогенетично значущої супутньої патології корелювала з тяжкістю клінічних форм ОМ.

У Розділі 4 наведено дані, що дозволили підтвердити наявність судинної патології та виявити ступінь порушень кровообігу та мікроциркуляції у хворих на ОМ методом інфрачервоної дистанційної термографії, що стало підставою для призначення хворим судинної та протизапальної терапії, яка сприяла покращенню стану хворих, нормалізації

температурних показників та досягненню ремісії у коротші терміни. Тепловізійний метод є неінвазивним і дозволяє безконтактно моніторити проведення судинної терапії та коригувати лікування на всіх етапах саногенезу.

Розділ 5 присвячений розробці шкали оцінки ступеня тяжкості ОМ із урахуванням супутньої патології. Розроблену шкалу оцінки ступеня тяжкості доцільно використовувати для створення алгоритмів лікування з використанням комбінованої зовнішньої терапії в лікуванні ОМ та для оцінки ефективності методів у процесі саногенезу.

У Розділі 6 здобувачка обґрунтовує застосування диференційованого підходу у хворих на ОМ з абсолютними та відносними протипоказаннями до системних антимікотиків. Проводить визначення терапевтичної ефективності розробленої диференційованої терапії хворих, що мали протипоказання до системних антимікотиків. Дисертантом показано, що розроблений комплексний метод лікування хворих на ОМ із абсолютними протипоказаннями до системних антимікотиків, має високу терапевтичну ефективність. Він включає використання розчину та крему нафтифіну гідрохлориду, набору для нігтів, що містить екстракт ферменту жита, волвіту та нікотинової кислоти, який дозволяє досягти клінічного та мікологічного видужання у 72,7 % хворих, при тому, що використання тільки топічних антимікотиків розчину та крему виказує терапевтичну ефективність лише у 56,7 % хворих. Здобувачка підкреслює, що використання в комплексному лікуванні хворих на ОМ екстракту ферменту жита сприяє настанню більш ранньої мікологічної негатиції. Використання комбінованої терапії із залученням системних і місцевих антимікотиків, засобів, що покращують структуру нігтьових пластин та кровообіг дистальних нігтьових фаланг, забезпечує у хворих позитивний клінічний результат і мікологічну елімінацію на 10–12 тижні у 81,8 % хворих, що на 24,3 % більше, ніж у хворих, які отримували місцеву терапію, та на 5,9 % – системну, скорочує терміни лікування, відповідно знижує ризик виникнення побічних ефектів від

тривалої системної антифунгальної терапії. Розроблений диференційований підхід до лікування хворих на ОМ із протипоказанням до системних антифунгальних засобів забезпечує відновлення нормальної структури нігтьових пластин: у 90,8 % хворих, що одержували комбіновану терапію, у 81,8 % – системні антимікотики та у 55,6 % – місцеву терапію антифунгальними засобами.

Здобувачка підкреслює, що розроблений диференційований підхід до призначення комплексного лікування хворих на ОМ з урахуванням патогенетично значущої супутньої патології можна рекомендувати для застосування в дерматологічній практиці як сучасний комплексний метод ефективного лікування ОМ, що дозволяє в короткі терміни досягти клінічної ремісії з елімінацією збудника, поліпшити структуру нігтя, майже

Дисертантка поставила за мету дослідити можливість динамічного спостереження за ефективністю терапії ОМ та оцінити доцільність запропонованого методу зворотної транскрипції (ЗТ) ПЛР для рутинної лабораторної діагностики щодо визначення життєздатності грибів при ОМ. Виявлення РНК у досліджуваному матеріалі свідчило би про життєздатність збудника, але вона швидко розкладається. Тому для вирішення цього завдання було запропоновано використовувати визначення комплементарної ДНК (кДНК), що є ДНК-копією молекули РНК. Наявність кДНК у нігтьових пластинках свідчить про життєздатність грибів. Визначення кДНК проводили методом ЗТ ПЛР.

На підставі проведених досліджень, автором розроблено алгоритм оцінки елімінації збудників ОМ з визначенням кДНК за допомогою ЗТ ПЛР, який дозволяє достеменно встановити елімінацію збудника та знизити відсоток хибнопозитивних результатів традиційної ПЛР та може бути застосований в якості контролю ефективності лікування хворих на ОМ, що дозволить підвищити загальну ефективність лабораторного дослідження, своєчасно завершити терапію, знизити ймовірність розвитку ускладнень.

Розділ 7 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» проведено

зі справжнім розумінням проблеми, здатністю автора до глибокого аналізу та інтерпретації отриманих результатів, умінням робити висновки.

Висновки (їх 7) обґрунтовано впливають з поставленої мети і завдань, у повній мірі відображають обсяг і значимість проведеної роботи.

Розроблено і впроваджено практичні рекомендації щодо оптимізації діагностики та лікування хворих на оніхомікоз із протипоказаннями до використання системних антимікотичних препаратів.

Список використаних джерел побудовано згідно з вимогами і містить достатню кількість вітчизняних та закордонних публікацій.

При вивченні дисертаційної роботи не було виявлено порушень академічної доброчесності та наявності академічного плагіату. Текст матеріалів Супрун К.Г. є оригінальним.

При опануванні дисертаційної роботи виникли окремі зауваження та запитання.

Зауваження.

Дисертаційна робота за змістом та об'ємом відповідає спеціальності та запланованій темі. У тексті роботи наявні поодинокі технічні та друкарські помилки, але це жодним чином не впливає на зміст і наукову цінність роботи. Суттєвих недоліків у змісті чи формі дисертаційної роботи немає.

Запитання.

Під час вивчення роботи виникли наступні питання:

1. Що ви відносили до абсолютних та відносних протипоказань до системних антимікотиків?
2. Чому ви обрали саме метод зворотньої транскрипції ПЛР для визначення життєздатності грибів?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які висуваються до наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Супрун Ксенії Григорівни « Оптимізація комплексних методів лікування хворих на оніхомікози з абсолютними та відносними протипоказаннями до системної протигрибкової терапії» є

самостійно виконаною та завершеною науковою працею, що має на меті вирішення важливого наукового завдання – підвищенні ефективності лікування хворих на оніхомікоз.

Дисертаційна робота Супрун Ксенії Григорівни Григорівни «Оптимізація комплексних методів лікування хворих на оніхомікози з абсолютними та відносними протипоказаннями до системної протигрибкової терапії» повністю відповідає вимогам п.п. 6, 7, 8, 9 «Про затвердження 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 зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 21 березня 2022 р. № 341, та вимогам оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. і може бути представлена до офіційного захисту, а її автор Супрун Ксенія Григорівна повністю заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціалізація 14.01.20 - «Шкірні та венеричні хвороби»).

Офіційний опонент:

Професор закладу вищої освіти

кафедри шкірних та венеричних хвороб

Полтавського державного медичного університету

Заслужений діяч науки і техніки України,

доктор медичних наук, професор

М.О.Дудченко