

Бр Нро ср від 15.06.17

ВІДГУК

офиційного опонента член-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора А.В. Басанець на дисертаційну роботу І.П. Турчиної «Ефективність комбінації індуктору інтерферону в поєднанні з полівалентним піобактеріофагом у комплексному лікуванні хворих на персистуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія.

Актуальність обраної теми

Бронхіальна астма (БА) залишається однією з важливих проблем сучасної пульмонології, яка значно погіршує якість життя пацієнтів і може бути причиною смерті. Кількість людей, які страждають на БА, неухильно зростає, що свідчить про неповне розуміння проблеми та недосконалість існуючих методів її лікування та профілактики. Інгаляційні кортикостероїди (ІКС) є препаратами базисної терапії БА, але їх постійне використання може призводити до дисбалансу мікробіоценоза верхніх дихальних шляхів, а саме порушення співвідношення сaproфітної та умовно-патогенної мікрофлори на користь останньої.

Сaproфітна мікрофлора верхніх дихальних шляхів забезпечує «колонізаційний імунітет» та перешкоджає закріпленню патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів на слизовій оболонці бронхів. У світі проводяться інтенсивні наукові дослідження щодо вивчення механізмів мікробного впливу у хворих із різними патологічними станами, проте більша їх частина присвячена хронічному обструктивному захворюванню легень. Порушення колонізаційної резистентності відзначається у значної кількості хворих на БА, але характер цих змін залишається не вивченим. Домінуючу роль відіграють *S. aureus* та дріжджоподібні гриби роду *Candida spp.* Продукти метаболізму бактерій та грибів запускають каскад імунно-біохімічних реакцій, додатково посилюють існуючу сенсибілізацію та рівень запалення в бронхах, що з часом веде до втрати контролю БА, загострення, прогресування хвороби.

Сучасні схеми лікування БА практично не враховують імунологічний дисбаланс та бактеріально-грибкову мікрофлору, яка може надмірно розмножуватися в дихальних шляхах на тлі тривалого застосування ІКС і здійснювати додатковий негативний вплив на перебіг захворювання.

Таким чином, на сьогодні не визначені частота та характер мікрофлори, що колонізує верхні дихальні шляхи хворих на БА, не досліджено особливості системного імунітету хворих на БА в залежності від колонізуючої мікрофлори та особливості перебігу захворювання у зазначеній категорії хворих, не вивчався вплив комбінації індуктору інтерферону в поєданні з полівалентним піобактеріофагом в комплексній терапії БА. Саме вирішенню цих питань й присвячена дисертаційна робота Турчиної І.П., тема якої є актуальною, а проведене дослідження є важливим з теоретичної та практичної точки зору.

Наукова новизна отриманих результатів

Отримані нові наукові дані щодо структури та частоти колонізації умовно-патогенною мікрофлорою верхніх дихальних шляхів у хворих на перsistуючу бронхіальну астму середнього ступеню тяжкості в фазу загострення та ремісії захворювання.

Поповнені наукові дані щодо особливостей стану системного імунітету хворих на перsistуючу середньо тяжку бронхіальну астму з різним типом мікробної колонізації дихальних шляхів.

Вивчено особливості перебігу бронхіальної астми у хворих з колонізацією дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою.

Науково обґрунтована ефективність застосування комбінації індуктору інтерферону з полівалентним піобактеріофагом в комплексному лікуванні хворих на середньо тяжку перsistуючу бронхіальну астму з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою.

Доведено, що поєдання індуктору інтерферону з полівалентним піобактеріофагом в комплексному лікуванні хворих на БА дозволяє

покращити стан мікрофлори верхніх дихальних шляхів за рахунок ерадикації патогенних мікроорганізмів (*S. aureus* та асоціації мікроорганізмів) та збільшення відсотку сaproфітної мікрофлори в носовій порожнині й зіві, а також нормалізувати імунологічні показники, зменшити клінічні симптоми астми, частоту загострень БА та подовжити термін ремісії.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» «Установити роль колонізації дихальних шляхів хворих бактеріями та мікроміцетами у виникненні загострень бронхіальної астми та вдосконалити методи їх профілактики» (№ держреєстрації 0109U001194).

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні і ґрунтуються на достатньому клінічному матеріалі, що дозволило провести належну статистичну обробку і отримати вірогідні результати. Методи досліджень, які використані в роботі, є сучасними, інформативними і адекватними щодо поставленої мети та завдань.

Усі положення та висновки спираються на статистично оброблені дані. Методи параметричної та непараметричної варіаційної статистики застосовані залежно від виду розподілу хворих у групах. Результати обстеження та лікування хворих на перsistуючу бронхіальну астму зберігались та оброблялись за допомогою ліцензійного програмного продукту Microsoft Excel, який входить у пакет Microsoft Office Professional 2000, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297.

Первинна документація оформлена згідно з вимогами й повністю підтверджує всі етапи виконаної роботи.

Структура та зміст дисертації

За своєю структурою дисертація виконана у традиційному стилі, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел із 197 посиланнями. Робота ілюстрована 33 таблицями та 7 рисунками.

У «Вступі» чітко відображені актуальність теми дисертації, викладена характеристика стану проблеми і обґрунтування вибраного напрямку дослідження, сформульовані мета та задачі дослідження, об'єкт та предмет дослідження, використані методи. У розділі також представлені свідчення наукової новизни і практичної цінності роботи, впровадження її результатів в практику охорони здоров'я, особистий внесок здобувача, публікації за темою дисертації.

У розділі I «Огляд літератури» проведено аналіз сучасних даних стосовно ролі умовно-патогенної та патогенної мікрофлори в патогенезі бронхіальної астми, особливостей стану імунної системи у зазначеній категорії хворих, а також методів підвищення ефективності їх лікування. Розділ є достатнім за обсягом, містить аналіз літератури останніх років, що дозволило дисертанту адекватно оцінити стан проблеми та досягнути напрацювання у цьому напрямку, визначити й обґрунтувати напрямки власних досліджень.

У розділі II «Матеріали і методи дослідження» представлені дані про клініко-лабораторні, функціональні, інструментальні методи дослідження, які дозволили отримати достовірні результати та вирішити поставлені задачі. Загальний обсяг матеріалу та застосовані методи дослідження можна вважати достатніми й адекватними для вирішення поставлених завдань. Для

статистичної обробки отриманих даних використовувалися методи статистики, реалізовані в різних пакетах програм статистичного аналізу.

У розділі III «Визначення характеру мікрофлори, яка колонізує верхні дихальні шляхи хворих на бронхіальну астму в залежності від фази перебігу захворювання» проведено вивчення спектру мікрофлори носової порожнини, зіву та харкотиння у хворих на бронхіальну астму в фазу загострення та ремісії. Дисертанткою встановлено, що у хворих на БА в стадії загострення спостерігаються значні порушення мікробіоценозу дихальних шляхів: зростання умовно-патогенної мікрофлори (УМП) носової порожнини, зіву, харкотиння у більшості пацієнтів та зменшення сапрофітної мікрофлори порівняно зі здоровими особами. Автором доведено, що колонізація верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою негативно впливає на стан контролю БА.

Розділ IV “Особливості системного імунітету хворих на бронхіальну астму з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою” присвячений вивченю особливостей системного імунітету хворих на бронхіальну астму з колонізацією верхніх дихальних шляхів УПМ. На підставі отриманих результатів дисертантка робить висновок, що в усіх хворих на БА з колонізацією дихальних шляхів УПМ виявлено ознаки імунологічної недостатності. Так, при колонізації *Candida spp.* спостерігаються абсолютна еозинофілія, лейкоцитоз, низький вміст Т-клітин (CD3) та їх субпопуляцій (CD8), низька метаболічна активність моноцитів. При колонізації дихальних шляхів умовно-патогенною (бактеріальною) мікрофлорою виявили лімфопенію, зниження нейтрофілоцитів, посилення поглинальної здатності та пригнічення функціональної активності нейтрофілів. Таке пригнічення імунної системи призводить до послаблення контролю над УПМ, зумовлює хронізацію місцевого інфекційного процесу та потребує застосування відповідної терапії та профілактичних заходів.

У розділі V “Особливості перебігу бронхіальної астми у хворих з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою” представлені результати, що свідчать про негативний вплив колонізації дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою на перебіг бронхіальної астми, а саме: зниження ефективності базисної терапії (63,3 % хворих мають недостатній контроль астми, пов'язаний з персистенцією потенційно патогенних мікроорганізмів *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, грам-негативна флора та мікробні асоціації), сприяння загостренням астми до 2,9 випадків на рік (порівняно з хворими без колонізації ВДШ УПМ – 1,4 випадків на рік); збільшення частоти госпіталізацій до 1,8 випадків на рік (у хворих без колонізації – 0,6 випадків на рік).

У Розділі VI “Ефективність комплексного лікування хворих на БА з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою” автор вивчає ефективність комплексного лікування хворих на БА шляхом додаткового призначення (на тлі базисної терапії) комбінації імуномодулятора (циклоферона) в поєднанні з протимікробним препаратом (полівалентним піобактеріофагом).

Встановлено, що додаткове застосування комбінації індуктору інтерферону з полівалентним піобактеріофагом в комплексному лікуванні хворих на перsistуючу середньо тяжку бронхіальну астму з колонізацією верхніх дихальних шляхів УПМ дозволяє: достовірно покращити стан мікрофлори верхніх дихальних шляхів за рахунок ерадикації потенційно патогенних мікроорганізмів (*S. aureus*, грам негативної флори та асоціації мікроорганізмів) у 93,3% хворих, достовірно збільшити кількість хворих з сaproфітною мікрофлорою: у носовій порожнині - на 40,0 %, на слизовій зіву на 36,6 %, досягнути нормалізації імунологічних показників у 72,7 % хворих, покращити перебіг захворювання, що підтверджується: достовірним зменшенням клінічних симптомів астми у 85,0 % та потреби в швидкодіючих бронхолітиках у 83,3 % хворих, достовірним зменшенням частоти загострень БА до 1,4 випадків на рік.

Окреме застосування препаратів циклоферон та піобактеріофаг у комплексному лікуванні хворих на бронхіальну астму дозволяє досягнути лише позитивної тенденції до зменшення та стабілізації у часі всіх вищевказаних показників.

У Розділі VII «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» автор відтворює основний зміст та суть роботи, досягнуті результати, їх інтерпретацію і значення.

Висновки написані автором точно, повністю охоплюють висвітлення поставлених завдань та їх вирішення.

Практичні рекомендації інформативні, конкретні, базуються на результатах проведеного дисертантом дослідження.

Перелік літератури містить 197 джерел інформації, написаний повно, з урахуванням сучасних вимог до оформлення бібліографії.

Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях

За темою дисертації опубліковано 12 друкованих робіт, серед них 5 статей у провідних фахових журналах, рекомендованих Міністерством освіти і науки України (із них 2 – самостійні), 7 – в матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій. Отримано патент України на корисну модель № 56728 «Спосіб профілактики загострень бронхіальної астми». В опублікованих працях достатньо повно висвітлені питання, поставлені в дисертаційній роботі.

Недоліки дисертації і автореферату щодо змісту і оформлення

Позитивно оцінюючи дисертацію І.П. Турчиної, слід зауважити, що в роботі містяться деякі стилістичні та граматичні помилки, повтори уривків тексту. Оцінюючи в цілому дисертаційну роботу позитивно, у порядку дискусії та уточнення окремих положень бажано одержати відповідь на наступні питання:

1. Чи проводилась хворим диференційна діагностика БА з ХОЗЛ хляхом виконання проби з β -агоністом короткої дії, чи спостерігався при цьому “overlap” синдром та чи були включені такі пацієнти у дослідження?
2. Які загальні показання до застосування обраних препаратів циклоферона та полівалентного піобактеріофага?
3. Чому в практичні рекомендації не включений алгоритм ведення хворих на БА в залежності від наявності УМП у верхніх дихальних шляхах та стану імунної системи?

Наведені запитання та зауваження не знижують науково-практичну цінність дослідження.

ВИСНОВОК

Дисертація Турчиної І.П. «Ефективність комбінації індуктору інтерферону в поєднанні з полівалентним піобактеріофагом у комплексному лікуванні хворих на перsistуючу бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія, є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну актуальну наукову задачу пульмонології – підвищення ефективності лікування хворих на бронхіальну астму з колонізацією дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою.

Отримані дисертанткою результати мають важливе наукове і практичне значення. Результати проведених здобувачем досліджень і зміст дисертації відповідають спеціальності 14.01.27 – пульмонологія і профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01.

За свою актуальністю, науковою новизною, обсягом виконаного дослідження, практичною значимістю, змістом, загальним оформленням дисертація Турчиної І.П. відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового

співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р., а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідуюча відділом професійної патології
ДУ «Інститут медицини праці НАМН»,
член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор


Підпис

А.В. Басанець

Учений секретар

