

№ 47 ср від 16.03.17р.

Відгук

**офіційного опонента – професора кафедри внутрішніх хвороб
стоматологічного факультету Національного медичного університету імені
О.О.Богомольця, доктора медичних наук Дудки П.Ф. на дисертаційну
роботу Фадєєвої С.І. «Ефективність застосування декаметоксину в
комплексній терапії інфекційного загострення бронхіальної астми»,
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за
спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія**

Актуальність вибраної теми

Бронхіальна астма є однією із найбільш важливих медико-соціальних проблем сьогодення. Неухильне зростання, часті загострення, що супроводжуються легеневими та позалегеневими ускладненнями, призводять до зниження якості життя, втрати працездатності за зростання смертності. Низка ускладнень, що несуть загрозу для життя пацієнта, найбільш часто виникають при важких формах загострення бронхіальної астми. При цьому різко збільшується ризик виникнення раптової смерті. Тому одним із пріоритетних завдань в терапії бронхіальної астми є зменшення частоти її загострень.

Згідно результатів американського проспективного спостереження при загостренні бронхіальної астми в 70% випадків виявлені антигени до респіраторної вірусної інфекції. Регулярне використання інгаляційних кортикостероїдів негативно позначається на мікробіоценозі слизової оболонки дихальних шляхів, при цьому зростає відсоток асоціацій стафілококу і грибів роду *Candida*. Важкі ступені загострення найчастіше зумовлює змішана інфекція, що створює передумови до формування гіперреактивності бронхів.

У зв'язку з цим своєчасне проведення ерадикації інфекційних збудників безумовно позитивно позначиться як на характері перебігу захворювання, так і його прогнозі. Однак, при змішаній інфекції, часто резистентній до антибіотиків, досягнути позитивного клінічного ефекту часто не вдається. Більш того, нераціональне застосування антибактеріальних препаратів

супроводжується утворенням L-форм патогенів та збільшенням ризику токсичних ефектів. Враховуючи ці обставини є важливим при інфекційному загостренні бронхіальної астми застосування безпечних та ефективних препаратів, що проявляють максимальну дію при змішаній інфекції. Важливе значення має також шлях доставки препарату, що позитивно впливає на результати проведення антибактеріальної терапії.

В дисертаційній роботі проведено наукове обґрунтування щодо ефективності та безпечності застосування при інфекційному загостренні бронхіальної астми антисептика декаметоксину, визначено його протівірусну, антибактеріальну і протигрибкову дію та шляхи доставки.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Матеріал дисертаційної роботи є фрагментом науково-дослідної роботи Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» «Вивчення ролі вірусних збудників у перебігу бронхіальної астми та оптимізація діагностики і лікування інфекційного загострення цієї недуги» (№ держреєстрації 0111U001540).

Наукова новизна отриманих результатів

В дисертаційній роботі вперше *in vitro* проведено визначення чутливості вірусних і бактеріальних збудників інфекційного загострення бронхіальної астми до антисептика декаметоксину. Доведено високу його віруліцидну дію стосовно всіх складних респіраторних вірусів. Встановлено значно вищий рівень чутливості бактеріальних збудників до декаметоксину у порівнянні з фурациліном. Доведено виражений вплив розчину декаметоксину на процес посилення антистафілокової активності антибактеріальних препаратів, зокрема цефотаксиму і кларитроміцину.

Науково підтверджено відсутність негативного впливу інгаляцій розчином декаметоксину на показники функції зовнішнього дихання у пацієнтів з інфекційним загостренням бронхіальної астми.

Науково обгрунтовано безпечність та високу клінічну ефективність застосування 0,02 % розчину декаметоксину при лікуванні хворих з інфекційним загостренням бронхіальної астми.

Практичне значення отриманих результатів.

На підставі отриманих результатів дослідження запропоновано спосіб лікування хворих з інфекційним загостренням бронхіальної астми, що полягає в інгаляційному введенні 0,02 % розчину декаметоксину через небулайзер. Включення в комплексну терапію декаметоксину позитивно впливає на характер клінічного перебігу захворювання, досягнення більш швидкої ремісії та скорочення терміну стаціонарного лікування.

Отримані наукові результати впроваджені в практичну роботу відділення неспецифічних захворювань легень у хворих на туберкульоз ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г Яновського НАМН України», пульмонологічних відділень Головного військового клінічного госпіталю МО України, Вінницької міської клінічної лікарні №1, Івано-Франківського обласного фтизіо-пульмонологічного центру, пульмонологічного центру Донецького обласного клінічного територіального медичного об'єднання.

Обгрунтованість та достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації.

Для вирішення поставлених завдань хворі з інфекційним загостренням бронхіальної астми були включені у відкрите рандомізоване дослідження. Окрім загальноклінічних і лабораторно-інструментальних обстежень були використані сучасні вірусологічні та бактеріологічні методи дослідження. Обрані методи дослідження відповідають поставленим завданням та вимогам сучасної медичної науки. Клінічне обстеження хворих проведено методично

правильно. Аналіз використаних наукових джерел свідчить, що здобувач у достатній мірі опанував проблему.

Статистична обробка отриманих наукових даних проведена за допомогою ліцензованих статистичних програмних продуктів.

Визначені методи дослідження повністю відповідають поставленій меті та завданням наукової роботи. Наукові положення, висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на отриманих результатах дослідження, їх узагальненні та обговоренні.

Дисертаційна робота виконана в повному обсязі і на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням адекватних математичних методів обробки інформації, що є свідченням достовірності отриманих даних та їх актуальності.

Структура та зміст дисертації.

Дисертаційна робота оформлена у вигляді рукопису. За своєю структурою виконана у традиційному стилі і складається із вступу, огляду літератури, 4-х розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел.

Загальний обсяг дисертаційної роботи складає 134 сторінки, містить 20 таблиць та 6 рисунків, що сприяє кращому сприйняттю текстової її частини.

У розділі 1 «Огляд літератури» проведено глибокий аналіз щодо сучасних поглядів на проблему загострення бронхіальної астми, значення при цьому вірусної та бактеріальної інфекції. Детально висвітлені сучасні методи лікування, в тому числі застосування антисептичних засобів. Використано 132 наукових джерел, із них 63 кирилицею, 69 – латиницею.

У розділі 2 «Клінічна характеристика, методи обстеження і лікування» детально висвітлена клінічна характеристика обстежених за антропометричними показниками, ступенем важкості загострення бронхіальної астми та наявністю коморбідної патології. Представлені дані про загально-

клінічні, лабораторні та інструментальні методи обстеження. Детально описані вірусологічні та бактеріологічні методи дослідження.

У розділі 3 «Результати дослідження чутливості збудників інфекційних загострень бронхіальної астми до декаметоксину» представлені результати дослідження віруліцидної дії декаметоксину на моделях простих і складних тест-вірусів, а також проведено в порівняльному аспекті визначення чутливості бактеріальних збудників до антисептиків декаметоксину і фурациліну у пацієнтів з інфекційним загостренням бронхіальної астми. Аргументовано позитивний вплив декаметоксину переважно на респіраторні віруси, бактеріальну інфекцію та дріжжеподібні гриби. Встановлено виражений потенціюючий вплив декаметоксину на протистафілококову активність цефотаксину і кларитроміцину. Отримані дані проілюстровані рисунками та таблицею.

Розділ 4 «Вплив інгаляції розчину антисептика декаметоксину на показники функції зовнішнього дихання у пацієнтів з інфекційним загостренням бронхіальної астми» присвячений другому етапу вирішення поставлених завдань. Доведено відсутність негативного впливу інгаляційного застосування 0,02 % розчину декаметоксину на показники функції зовнішнього дихання та його добру переносимість у пацієнтів з інфекційним загостренням бронхіальної астми.

Розділ 5 присвячений оцінці клінічної ефективності застосування небулайзерної терапії антисептиком декаметоксином у хворих із інфекційним загостренням бронхіальної астми.

Проведено наукове обґрунтування позитивного впливу декаметоксину на характер клінічного перебігу захворювання, визначено оптимальний термін його застосування. Підтверджено клінічну ефективність його застосування як лікарем, так і пацієнтом.

Висновки підтверджені даними статистичного аналізу, результати якого представлені в 8 таблицях.

У 6 розділі проведена оцінка переносимості комплексного лікування із застосуванням інгаляційної терапії розчином декаметоксину.

Безпечність застосування визначалась за 4 показниками при одночасній оцінці пацієнтом та лікарем. Небажаних побічних ефектів не було виявлено. За матеріалом, що представлений у розділі 6, опубліковано дві наукові роботи.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів досліджень» проведено глибокий аналіз літературних джерел щодо сучасних поглядів на роль патогенної мікрофлори в процесі загострення бронхіальної астми та ефективність проведення антибактеріальної терапії. Проаналізовано та узагальнено результати власних досліджень. Визначена *in vitro* чутливість найбільш частих патогенів інфекційного загострення бронхіальної астми до декаметоксину. Обґрунтовано ефективність та безпечність застосування в комплексній терапії хворих із інфекційним загостренням бронхіальної астми інгаляційного курсу 0,02 % розчину антисептика декаметоксину, що позитивно позначається на характері клінічного перебігу захворювання, скороченні терміну лікування та покращенні якості життя пацієнтів.

На підставі отриманих даних пошукач формулює 8 висновків, що відповідають поставленим меті, задачам та змісту дисертаційної роботи.

Практичні рекомендації конкретні і ґрунтуються на отриманих дисертантом наукових даних. До висновків дисертації та практичних рекомендацій принципів зауважень немає.

Список літератури представлений науковими публікаціями переважно за останні 10 років.

В авторефераті повністю відображено зміст дисертаційної роботи. В повному об'ємі висвітлені результати отриманих наукових даних, проведено їх узагальнення та зроблені висновки. Автореферат оформлений з урахуванням сучасних вимог Міністерства освіти і науки України.

Роботу подано до офіційного захисту вперше.

Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 статей, у тому числі 8 у фахових виданнях, атестованих ДАК України, 3 – у виданнях, зареєстрованих у міжнародних науково-метричних системах Science Index, Google Scholar та 3 тез у матеріалах міжнародних конференцій і конгресів.

Отримано патент України на корисну модель 90979 від 10.06.2014 р. «Спосіб лікування інфекційного загострення бронхіальної астми».

Недоліки дисертації і автореферату щодо змісту та оформлення.

Дисертаційна робота в цілому заслуговує на позитивну оцінку, принципових зауважень щодо змісту немає, проте є окремі недоліки, зокрема у роботі зустрічаються деякі стилістичні та орфографічні помилки.

В порядку дискусії та уточнення окремих положень хотілось б отримати відповідь на наступні запитання:

1. Віруліцидна дія декаметоксину визначалась на моделях простих і складних тест-вірусів, зокрема вірусу грипу людини, вірусу везикулярного стоматиту, респіраторного аденовірусу, вірусу поліомієліта 2 типу штам Себіна.
 - Чому були вибрані саме ці моделі?
 - Чи можливо на основі цих моделей оцінювати віруліцидний ефект декаметоксину відносно всього спектру складних вірусних патогенів?
 - Чим можна пояснити резистентність простих вірусів до декаметоксину?
2. Чи спостерігався дисбаланс співвідношення між сапрофітними і потенційно патогенними мікроорганізмами? Як впливав декаметоксин на процес ерадикації саме сапрофітної мікрофлори, оскільки від неї залежить функція неспецифічного імунітету?

3. Аналіз чутливості вірусних і бактеріальних збудників інфекційного загострення бронхіальної астми до декаметоксину проводився *in vitro*. Відомо, що дані *in vitro* не завжди відповідають даним *in vivo*.
- Якими, згідно отриманих Вами даних, могли б бути клінічні критерії визначення позитивного впливу декаметоксину на процес ерадикації саме патогенної мікрофлори?
 - Чи не зустрічались клінічні випадки резистентності до декаметоксину потенційно патогенної мікрофлори?
4. У пацієнтів основної та контрольної груп, за даними тест-контролю астми, визначався не контрольований характер перебігу захворювання. Застосування декаметоксину сприяло досягненню контролю над захворюванням у 92,4 % пацієнтів основної групи.
- Чи проводився тест-контроль астми у пацієнтів контрольної групи і наскільки він відрізнявся від отриманих даних основної групи?

Висновки

Дисертація Фадєєвої С. І. «Ефективність застосування декаметоксину в комплексній терапії інфекційного загострення бронхіальної астми», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук Гуменюка Миколи Івановича, містить нові рішення актуального завдання пульмонології – підвищення ефективності лікування інфекційного загострення бронхіальної астми шляхом застосування антисептичного засобу декаметоксину у вигляді небулайзерних інгаляцій.

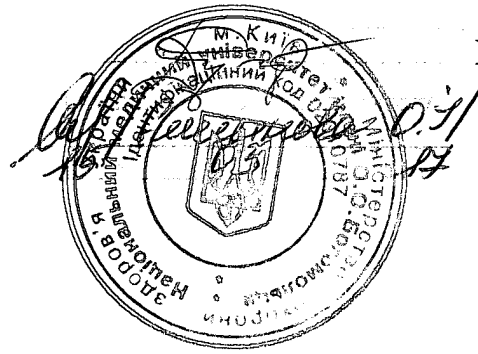
Встановлено високу чутливість основних збудників загострення бронхіальної астми до декаметоксину та доведено його клінічну ефективність.

Основні положення, висновки та практичні рекомендації логічно впливають з отриманих даних, науково-обґрунтовані і чітко сформульовані. Достовірність отриманих результатів підтверджена даними статичного аналізу. Зміст дисертації відповідає спеціальності 14.01.27 – пульмонологія. Основні

результати дисертаційної роботи добре апробовані та опубліковані в науковій пресі.

За актуальністю, науковою новизною та практичним значенням робота Фадєєвої С. І. повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. №567, щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Професор кафедри внутрішніх хвороб
стоматологічного факультету
Національного медичного університету
імені О.О.Богомольця
д-р мед.наук, професор



П. Ф. Дудка