

*№ 137 від 16.05.19 р.*

## ВІДГУК

### офіційного опонента

першого заступника генерального директора Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» з наукової роботи, керівника відділу медичної експертизи та лікування наслідків впливу радіаційного опромінення, доктора медичних наук, професора Сушка Віктора Олександровича на дисертаційну роботу Денисової Ольги Василівни «Діагностика та лікування інфекційного загострення хронічного бронхіту», поданої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія

### Актуальність теми дисертаційної роботи

Хронічні запальні захворювання органів дихання є надзвичайно актуальною проблемою сучасної медицини. Перше місце в структурі хронічних захворювань органів дихання належить хронічному бронхіту (ХБ), доля якого, за даними різних авторів складає 70 – 80 %. Кількість хворих на ХБ має виражену тенденцію до зростання у всьому світі і за прогнозами буде зростати і надалі. Це передусім пов’язано зі значним погіршенням екологічної ситуації, соціально-економічними проблемами, широкою поширеністю шкідливих звичок.

На сьогоднішній день, основним клінічним критерієм хронічного бронхіту (ХБ) за визначенням Європейської респіраторної спілки є хронічний або рецидивуючий кашель з виділенням мокроти протягом 3 місяців на рік 2 і більше років поспіль, що не може бути обумовлено іншими захворюваннями. Необхідно зазначити, що саме інфекційне загострення хронічного бронхіту (ІЗ ХБ) впливає на якість життя хворого, погіршує прогноз та призводить до соціально-економічних втрат. Важливу, але не до кінця оцінену роль в розвитку загострення мають гострі респіраторні вірусні інфекції. На теперішній час питання етіологічної верифікації природи ІЗ ХБ не висвітлені належним чином. Значною мірою це пов’язано з великою кількістю встановлених респіраторних вірусів (більш 200 видів), труднощами їх етіологічної діагностики, особливостями патогенезу вірусної інфекції (внутрішньоклітинна реплікація вірусів та необхідність проведення адекватного етотропного лікування перш за все на початку захворювання).

Таким чином, дисертаційна робота Денисової Ольги Василівни, котра присвячена дослідженню проблем вірус-індукованого загострення ХБ та розробки оптимальних алгоритмів діагностики, лікування і профілактики

цієї недуги залишається надзвичайно актуальною та своєчасною не лише отримання нових знань в галузі теоретичної медицини і біології, але й для практичного застосування у роботі спеціалістів пульмонологічного та терапевтичного профілю.

### **Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами**

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної планової роботи Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» «Вивчити роль вірусних збудників у перебігу хронічного бронхіту для оптимізації діагностики, лікування та профілактики загострення цієї недуги» (№ держреєстрації 0114U001022).

### **Новизна дослідження та одержаних результатів**

В процесі виконання завдань наукової роботи актуалізовано наукові дані щодо спектру збудників ІЗ ХБ: у 44,0 % випадків ідентифіковані вірусні збудники, у 35,0 % – бактеріальні, у 21,0 % – вірусно-бактеріальні асоціації. Найбільшу етіологічну значущість серед вірусних збудників мають аденовірус та риновірус (у 24,5 % випадків кожний), вірус парагрипу (у 18,4 %), серед бактеріальних етіопатогенів – *S. pneumoniae* (у 34,6 %), *H. influenzae* (у 30,8 %) та *M. catarrhalis* (у 15,4 %).

Автором запропонований і впроваджений алгоритм діагностики ІЗ ХБ, котрий дозволяє впродовж однієї доби встановити етіологію загострення за рахунок використання швидких ІХА-тестів, полімеразної ланцюгової реакції та кількісного визначенням рівня С-реактивного протеїну плазми крові.

Отримано нові наукові дані про стан вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у хворих з ІЗ ХБ та на основі отриманих результатів розроблено новий спосіб лікування хворих із нетяжким ІЗ ХБ вірусної етіології, який полягає у призначенні 0,02 % розчину декаметоксину інгаляційно, муколітика та додатково – амінокислотного препарату L-аргініну аспартату, що дозволяє за рахунок доказових позитивних змін активності вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (зменшення вираженості оксидантного стресу) скоротити (в середньому на 1,3 дні) тривалість інтоксикаційного синдрому і катаральних змін носоглотки, зменшити термін загострення на 2,4 дні.

Вперше науково обґрунтовано застосування інгаляцій 0,02 % декаметоксину у хворих з ІЗ ХБ, що дозволяє зменшити тривалість

загострення (в середньому на 1,6 дня), а також уникнути невиправданого призначення антибактеріальних препаратів.

### **Практичне значення і впровадження результатів роботи**

Результатами дисертаційного дослідження Денисової Ольги Василівни встановлена необхідність проведення вірусологічної діагностики ІЗ ХБ із використанням «швидких» тестів у період сезонного підйому захворюваності на ГРВІ.

Розроблено новий спосіб лікування пацієнтів із ймовірною або підтвердженою вірусною етіологією ІЗ ХБ шляхом доповнення традиційної муколітичної і антибактеріальної терапії інгаляційним застосуванням антисептика 0,02 % розчину декаметоксину та пероральним застосуванням L-аргініну аспартату, що підтверджено патентом України на корисну модель № 06500 від 12.01.2016 «Спосіб лікування хворих із загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології».

Результати дослідження впроваджені в практику роботи у практичну діяльність закладів охорони здоров'я України, а саме - центру пульмонології, алергології та клінічної імунології Клінічної лікарні «Феофанія», Львівського регіонального фтизіопульмонологічного клінічного лікувально-діагностичного центру, терапевтичного відділення комунального закладу «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради». За результатами дисертаційної роботи розроблені та опубліковані 3 інформаційні листи: «Схема діагностики інфекційного загострення хронічного бронхіту вірусної етіології» (м. Київ, 2015 р.), «Схема лікування хворих із інфекційним загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології» (м. Київ, 2015 р.), «Спосіб лікування хворих із інфекційним загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології» (м. Київ, 2016 р.).

### **Загальна характеристика дисертаційної роботи**

Дисертаційна робота Денисової О. В. є завершеним науковим дослідженням і побудована відповідно до сучасних вимог до кандидатських дисертацій, має класичну структуру. Рукопис обсягом 163 сторінки, ілюстрований 10 таблицями та 13 рисунками. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», трьох розділів власних досліджень та фактичного четвертого розділу - аналізу і узагальнення результатів дослідження, клінічних

прикладів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Дисертація містить додатки. Оформлення дисертації згідно діючим вимогам.

У *вступі*, написаного за встановленою для дисертаційних робіт формою, чітко висвітлена актуальність проблематики, сформульовані мета й завдання дослідження, перелічені використані методи дослідження, представлена наукова новизна одержаних результатів та практичне значення роботи, декларується особистий внесок автора. Надана достатня інформація про впровадження, доповіді і публікації по темі роботи. Сформульований автором підсумок підкреслює актуальність обраної теми та дає обґрунтування та напрямок для проведення власних досліджень.

В *огляді літератури* висвітлена інформація про поширеність ХБ, роль вірусних етіопатогенів при загостренні ХБ, діагностику ІЗ ХБ, роль С-реактивного протеїну при загостренні ХБ, лікування ІЗ ХБ. Слід відмітити, що в даному розділі суттєво розглядається необхідність поглиблених вивчення представленого питання відповідно до вимог сучасної наукової методології, адже питання етіологічної діагностики ІЗ ХБ залишається мало вивченим, а представлені результати досліджень – суперечливі. Аналіз літературних даних обґруntовує актуальність обраного автором напрямку дослідження.

Наведена інформація подається в порівняльно-аналітичній формі й ґрунтуюється на найавторитетніших зарубіжних та вітчизняних виданнях. Огляд літератури сприймається з великою цікавістю, оскільки в стислій формі акумулює сучасні дані по вищезазначенім питанням. У висновку розділу підсумовані окреслені невирішені аспекти щодо даної проблеми, що і стало основою для проведення дослідження. Зауважень до цього розділу немає.

У *другому розділі* («Матеріал та методи дослідження») представлений дизайн дослідження, наведені групи обстежених, надана загальна клінічна характеристика хворих. Пошукувачем чітко приведено критерії верифікації діагнозу згідно діючих нормативних державних документів.

Обсяг клінічного матеріалу та застосовані методи дослідження є достатніми й адекватними для вирішення поставлених задач, а обрані методи повністю відповідають нормативним документам. Автором наведені обґрунтовані критерії включення/виключення щодо формування груп та підгруп дослідження. Вибрані дисертантом методологія та методи дослідження адекватні поставленим завданням, що дозволило отримати

доказові результати та обґрунтовані висновки. Для обробки результатів дослідження застосовані статистичні методи, що обґрунтують необхідне для медичних досліджень рівень достовірності відмінностей між показниками у різних групах обстежених. Розділ дещо переображеній детальним описом лабораторних методик, що можна було представити у додатках, а загальноприйняті методики – шляхом раціонального використання посилань. Суттєвих зауважень до цього розділу немає.

*Третій розділ* дисертаційної роботи присвячено алгоритму діагностики інфекційного загострення хронічного бронхіту. Запропонований автором алгоритм передбачає 3 етапи діагностичного пошуку. На першому етапі діагностичного пошуку встановлюють клініко-діагностичні ознаки ІЗ ХБ, визначають ступінь тяжкості і виключають наявність ускладнень. На другому етапі діагностичного пошуку згідно запропонованого алгоритму досліджували кількісне нефелометричне визначення рівня СРБ. СРБ – білок гострої фази, що отримав свою назву через здатність вступати в реакцію преципітації з С-полісахаридом пневмокока. Необхідно зазначити, що при гострій бактеріальній інфекції спостерігають найвищі рівні СРБ (100 мг/л і більше). При ефективній терапії пацієнтів із запальним процесом рівень СРБ знижується вже наступного дня, і нормалізується на 6–10-ту добу, тоді як швидкість осідання еритроцитів при успішному лікуванні знижується тільки через 2–4 тижні. Тому саме швидкість нормалізації значень СРБ дозволяє використовувати цей тест для оцінки перебігу хвороби та контролю ефективності лікування. При вірусній інфекції має місце незначне підвищення рівня СРБ (не більше 20 мг/л), що дозволяє використовувати даний показник активності запального процесу для диференційної діагностики між бактеріальною та вірусною інфекцією. Характерною особливістю даного білка є те, що з переходом захворювання у хронічну стадію його рівень знижується до повного зникнення, а при загостренні процесу знову зростає. На третьому етапі діагностичного пошуку проводилась етіологічна діагностика ІЗ ХБ. Використання в алгоритмі етіологічної діагностики ІЗ ХБ поряд з ПЛР-діагностикою і «швидкими» IXA-тестами класичного бактеріологічного методу дослідження з мікроскопією мокротиння та посівом матеріалу на поживне середовище обумовлено значною роллю в виникненні ІЗ ХБ бактеріальних збудників та необхідністю проведення відповідної антибактеріальної терапії з урахуванням спектра резистентності виявлених патогенів, дані про яку неможливо отримати іншими методами досліджень. Використання алгоритму етіологічної діагностики ІЗ ХБ дозволяє отримати етіологічний діагноз в

короткий проміжок часу (за 6–8 год), а у ряді випадків (при застосуванні «швидких» ІХА-тестів) – вже через 10–15 хв, що сприяє своєчасному призначенню адекватного етіотропного лікування.

В цілому розділ заслуговує позитивної оцінки. Суттєвих зауважень немає.

*У четвертому розділі* дисертаційної роботи приведено результати скринінгового обстеження 100 пацієнтів із ІЗ ХБ. Включення в алгоритм етіологічної діагностики ІЗ ХБ високотехнологічної мультиплексної ПЛР з використанням тест-систем для одночасної індикації вірусних і бактеріальних патогенів надає важливу інформацію стосовно виявлення моно- і ко-інфекцій (вірусно-вірусних або вірусно-бактеріальних асоціацій). Автором в процесі виконання дисертаційної роботи продемонстровано, що одночасне застосування трьох різних методичних підходів (класичного бактеріологічного, «швидких» ІХА-тестів та мультиплексної ПЛР в реальному часі) для детекції респіраторних збудників покращує етіологічну діагностику і є ефективним для отримання остаточного результату щодо етіопатогенів ІЗ ХБ. Розділ заслуговує позитивної оцінки. Суттєвих зауважень немає.

*В п'ятому розділі* рукопису автором висвітлено ефективність та безпеку інгаляційного застосування антисептичного препарату декаметоксин та амінокислотного препарату L-аргініну аспартату при ІЗ ХБ. Оптимізація протиінфекційного лікування була проведена за результатами проспективного дослідження 146 хворих, які були поділені на три групи в залежності від об’єму запропонованої медикаментозної терапії ІЗ ХБ. Групи були співставні за статтю, віком і важкістю перебігу ІЗ ХБ. Крім того, для обґрунтування призначення L-аргініну аспартату при ІЗ ХБ було досліджено стан вільнорадикального перокисного окислення ліпідів та білків у 20 пацієнтів З групи. В цілому розділ заслуговує позитивної оцінки. Суттєвих зауважень немає.

Розділ «*Аналіз і узагальнення результатів дослідження*» містить змістовний аналіз даних проведення відповідних досліджень та отриманих при цьому результатів, а також свідчить про вирішення важливої для пульмонології задачі – удосконалення діагностики і лікування інфекційного загострення хронічного бронхіту. Розділ написаний вдало, хорошою літературною мовою, з використанням значної кількості наукового матеріалу. Цей розділ містить найсуттєвіші узагальнення результатів роботи,

підкреслює комплексний та сучасний рівень проведених досліджень. Автор лаконічно проводить порівняльний комплексний аналіз та узагальнення отриманих даних, послідовно подає інтерпретацію та аналіз результатів з урахуванням літературних джерел та можливостей сучасних методів дослідження, чітко відображає сучасний рівень проведених досліджень, їх наукову новизну і практичну цінність, що підтверджує обґрунтованість отриманих висновків. Розділ заслуговує позитивної оцінки. *Суттєвих зауважень немає.*

*Висновки* роботи сформульовані чітко, логічно, правильно, відповідно до існуючих вимог ДАК України. Вони ґрунтуються на доказових результатах проведених досліджень і відповідають на поставлені мету та завдання дисертаційної роботи. До висновків дисертації принципових зауважень немає.

*Практичні рекомендації* дисертаційної роботи є логічним завершенням проведеного дослідження. В них в стислій доказовій формі, прийнятній для практичних лікарів сформульовані основні положення щодо встановлення етіології та визначення тактики лікування загострення хронічного бронхіту, що дозволяє ефективно підвищити якість діагностики та скоротити терміни лікування цієї недуги. Практичні рекомендації апробовано та впроваджено у роботу цілої низки лікувально-профілактичних закладів. Визначеність та чіткість їх формулювання дозволяє рекомендувати їх до широкого впровадження в практику охорони здоров'я.

Список використаних джерел, що нараховує 143 найменувань, із них 68 іноземних, є достатнім за кількістю наведених наукових праць та відповідає темі дисертації. Оформлення списку літератури відповідає нормативним документам.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Дисертаційна робота Денисової О. В. виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтуються на достатньому клінічному матеріалі: проведено відкрите контролюване сучасне за дизайном дослідження, що включило клініко-інструментальне, рутинне та спеціальне лабораторне (бактеріологічні, вірусологічні, серологічні методи) обстеження 146 хворих з інфекційним загостренням хронічного бронхіту й адекватний до дизайну,

мети та завдань статистичний аналіз отриманих результатів. Для верифікації та оцінки ІЗ ХБ використовували уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги «Кашель у дорослих» наказ МОЗ України від 8 червня 2015 року № 327; уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим і дітям «Гострі респіраторні інфекції» наказ МОЗ України від 16 липня 2014 року.

Обрана методологія роботи, значний обсяг клінічного і лабораторного матеріалу, застосування необхідного комплексу сучасних та інформативних досліджень, інструментальних й лабораторних обстежень, коректна статистична обробка і адекватний аналіз одержаних результатів свідчать про те, що дисертація виконана на сучасному науково-методичному рівні, а наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що містяться в дисертації, є доказовими і логічно випливають з результатів досліджень, цілком обґрунтовані та достовірні. Назва дисертації відповідає її змісту. Основні положення, висновки та практичні рекомендації науково обґрунтовані і чітко сформульовані.

Первинна документація оформлена згідно з існуючими вимогами, змістовна і повністю підтверджує отримані автором результати роботи.

Усе вищезазначене свідчить про те, що висунуті автором наукові положення та сформульовані висновки доказові й ґрунтуються на аналізі фактичних даних та матеріалів.

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і в автoreфераті**

За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, в тому числі 6 статей – у провідних фахових журналах (в рекомендованих Міністерством освіти і науки України та зареєстрованих в міжнародній наукометричній системі Index Copernicus). Одна робота опублікована в збірнику наукових праць. Опубліковано 8 робіт у матеріалах з'їздів, конгресів і науково-практичних конференцій. Основні положення роботи доповідались і обговорювались при численних презентаціях на науково-практичних конференціях та міжнародних конгресах.

У представленому автoreфераті повністю висвітлені основні положення дисертації. Зміст автoreферату ідентичний змісту матеріалу дисертаційної роботи.

## **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення**

У дисертації зустрічаються стилістичні та орфографічні помилки, дещо невдалі вислови. Втім, ці недоліки не впливають на загальну надзвичайно позитивну оцінку роботи. Інших принципових зауважень по дисертаційній роботі Денисової Ольги Василівни немає.

В межах дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Чи зберігається діагностичне значення кількісного визначення С-реактивного білка при підгострому або часто рецидивуючому перебігу хронічного бронхіту?
2. Чи достатня інформативність «швидких» IXA-тестів для прийняття рішення стосовно тактики лікування загострення хронічного бронхіту на рівні сімейного лікаря і яким чином на практиці проводити співставлення отриманих лабораторних результатів результатів з відомими клінічними відповідностями (ознаками) етіології збудника захворювання?

Поставлені запитання та зроблені зауваження, які виникли в процесі рецензування дисертаційної роботи, носять дискусійний характер і не знижують загального позитивного значення одержаних дисертантом результатів.

## **Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці**

*Щодо рекомендацій про використання результатів дисертації в практиці:* оскільки робота має значну практичну цінність, її матеріали, методики і результати доцільно широко впроваджувати у щоденну діяльність пульмонологів, терапевтів та лікарів суміжних спеціальностей у медичних установах першого-третього рівня надання медичної допомоги. За результатами дисертаційної роботи рекомендується підготовка та видання узагальнюючих методичних рекомендацій. Матеріали дисертації також можуть бути використані в процесі навчання студентів та лікарів-інтернів на кафедрах пульмонології і фтизіатрії.

## **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Денисової Ольги Василівни «Діагностика та лікування інфекційного загострення хронічного бронхіту», подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 — пульмонологія, слід кваліфікувати як завершену, самостійну,

виконану на сучасному науково-методичному рівні науково-дослідну роботу, що містить нове вирішення актуальної і важливої задачі пульмонології – удосконалення діагностики і підвищення ефективності лікування інфекційного загострення хронічного бронхіту. Дисертаційна робота виконана під керівництвом доктора медичних наук Гуменюка Миколи Івановича.

Результати дисертації мають суттєве науково-практичне значення. Висновки і практичні рекомендації дисертації науково обґрунтовані, достовірні та містять нові важливі науково-практичні положення. Кількість публікацій за матеріалами роботи відповідає сучасним вимогам. Результати досліджень широко апробовані та опубліковані в наукових виданнях.

Результати досліджень можуть бути широко використані в клінічній практиці в галузі пульмонології, терапії та сімейної медицини.

Дисертація відповідає спеціальності 14.01.27 – пульмонологія і профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01.

За актуальністю, науковою новизною та практичним значенням дисертаційна робота Денисової О. В. відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» щодо кандидатських дисертацій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія.

Перший заступник генерального  
директора з наукової роботи,  
керівник відділу медичної експертизи  
та лікування наслідків впливу радіаційного  
опромінення Державної установи  
"Національний науковий центр  
радіаційної медицини Національної  
академії медичних наук України",  
доктор медичних наук, професор

В.О. Сушко

