

Вх №38 ср від 16.05.19р.

ВІДГУК

офіційного опонента

Островського Миколи Миколайовича, професора, доктора медичних наук, завідувача кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб Державного вищого навчального закладу «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України 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

Незважаючи на те, що термін «бронхіт» був запропонований С. Badhem ще у 1808 році, хронічний бронхіт і на теперішній час утримує впевнене лідерство за поширеністю серед хронічних неспецифічних захворювань легень. За період 200 років вивчення цієї недуги було встановлено велику кількість даних щодо причин виникнення, патогенезу, лікування і профілактики хронічного бронхіту. Але незважаючи на це, протягом останніх десятиліть питома вага хронічного бронхіту в структурі нозологій постійно зростає.

Особливу увагу заслуговує інфекційне загострення хронічного бронхіту (ІЗ ХБ), так як саме частота ІЗ ХБ не тільки знижує якість життя хворого та погіршує майбутній прогноз перебігу захворювання, але також є основною причиною медико-соціальних витрат. Важко переоцінити роль вірусних інфекцій при ІЗ ХБ, про що свідчить пряма кореляційна залежність між сезонним підйомом захворюваності на гострі респіраторні вірусні інфекції і частотою звернень у зв'язку із ІЗ ХБ. Однак, через складнощі етіологічної верифікації вірусів, не вирішеними до кінця залишаються

питання, що стосуються підвищення рівня етіологічної діагностики ІЗ ХБ та вдосконалення підходів до лікування хворих цієї недугою.

Важливість питань вдосконалення етіологічної діагностики і лікування хворих з ІЗ ХБ знайшла своє відображення в формуванні мети даної дисертаційної роботи, що повністю відповідає актуальним запитам сьогодення медичної науки та практики.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертація є фрагментом 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).

Наукова новизна та теоретичне значення дослідження та одержаних результатів

Автором розроблено алгоритм діагностики ІЗ ХБ, що поєднує етіологічну діагностику ІЗ ХБ з сучасним кількісним нефелометричним визначенням С-реактивного протеїну сироватки крові. Застосування запропонованого алгоритму дозволило підтвердити роль інфекції в загостренні ХБ у 67,0 % хворих.

Науковою окрасою роботи є те, що в процесі її виконання автором для уточнення наукових даних щодо збудників інфекційного загострення хронічного бронхіту вперше застосовано метод полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі мультиплексного формату, що дозволяє одночасно ідентифікувати 19 респіраторних вірусів і 7 бактеріальних збудників. Дисертанткою встановлено, що 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 %).

В процесі наукового обґрунтування отриманих у дисертації положень дістали подальшого розвитку дані про стан вільнорадикального перекисного окислення ліпідів у хворих з ІЗ ХБ. Автору вдалося зменшити вираженість та тривалість (в середньому на 1–2 дні) проявів інтоксикації та катаральних явищ, а також в цілому скоротити на 1,6 дня тривалість ІЗ ХБ шляхом застосування інгаляцій 0,02 % декаметоксину, що дозволяє уникнути невиправданого призначення антибактеріальних препаратів.

Підсумком отриманих результатів є розроблений 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.

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.

Автором 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 захищено патентом України на корисну модель № 06500 від 12.01.2016 «Спосіб лікування хворих із загостренням хронічного бронхіту вірусної етіології».

Результати дослідження впроваджені в роботу ряду провідних закладів охорони здоров'я України: центр пульмонології, алергології та клінічної імунології Клінічної лікарні «Феофанія», Львівського регіонального фтизіопульмонологічного клінічного лікувально-діагностичного центру, терапевтичне відділення комунального закладу «Дніпропетровська пошта 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.).

Зміст та побудова дисертації

Дисертаційна робота Денисової Ольги Василівни побудована відповідно до сучасних вимог до кандидатських дисертацій і має класичну структуру. Рукопис обсягом 154 сторінки, ілюстрований 10 таблицями та 13 рисунками. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, клінічних прикладів, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Дисертація містить додатки. Оформлення дисертації згідно діючим вимогам.

«Вступ» написаний за встановленою для дисертаційних робіт формою і дає повне уявлення про актуальність проблематики, що вирішується в дисертації, розкриває новизну роботи, практичне значення, впровадження в практику. 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.

Розділ 1-й «Огляд літератури» складається з 5 підрозділів, які відповідають основним напрямкам особистих досліджень автора. Огляд літератури надає уяву про поширеність ХБ, роль вірусних етіопатогенів при загостренні ХБ, діагностику ІЗ ХБ, роль С-реактивного протеїну при загостренні ХБ, лікування ІЗ ХБ. При його написанні автором використано сучасні літературні джерела інформації. Об'єм розділу чітко відповідає вимогам оформлення дисертаційної роботи, та не перевищує встановлений нормативом об'єм. Важливо, що аналіз літературних даних вміло й логічно обґрунтовує актуальність обраного автором напрямку дослідження.

В **2-му розділі** висвітлено матеріал про дизайн дослідження, критерії відбору пацієнтів, розподіл хворих за групами, клінічну характеристику хворих, детально висвітлено методику проведення «швидких» тестів, методику полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі мультиплексного формату, оцінку результатів лікування пацієнтів за допомогою дослідження інтенсивності процесів вільнорадикального окислення ліпідів та білків, методи статистичної обробки отриманих даних. Дисертаційна робота виконана методологічно правильно. Слід відзначити, що автором в роботі використані сучасні та адекватні завданням дослідження методи обстеження пацієнтів, стандартизовані та інформативні методи статистичної обробки результатів дослідження.

В **третьому розділі** висвітлено алгоритм діагностики інфекційного загострення хронічного бронхіту. Запропонована схема передбачає поетапний діагностичний пошук з метою встановлення у хворого клініко-функціональних ознак загострення ХБ, його ступеня тяжкості та ускладнень, визначення наявності інфекційного (вірусного) процесу та лабораторне підтвердження вірусної етіології загострення. Діагностику ІЗ ХБ вірусної етіології проводили в 3 етапи. На 1-му етапі діагностичного пошуку встановлювали клініко-функціональні ознаки загострення ХБ, його ступінь тяжкості та наявність ускладнень. Діагноз ХБ та його загострення

встановлювали за наявності у хворого клінічних і функціональних проявів захворювання. На 2-му етапі діагностичного пошуку проводили клініко-лабораторне визначення характеру загострення ХБ та наявність його ускладнень. Для оцінки вираженості запальної реакції та проведення диференційної діагностики запального процесу вірусної або бактеріальної природи використовували кількісне нефелометричне визначення рівня СРБ для оцінки адекватності проведеного лікування хворих на ХБ. На 3-му етапі діагностичного пошуку проводили мікробіологічну, імунологічну та генетичну ідентифікацію збудників ІЗ ХБ. Для визначення ролі вірусів в розвитку загострення ХБ, а також встановлення спектру вірусних збудників, нами був розроблений алгоритм лабораторної діагностики, який полягає в використанні сучасних імунохроматографічних експрес-тестів («швидких» тестів) в поєднанні з молекулярно-біологічною (полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР) та бактеріальною діагностикою.

У четвертому розділі дисертаційної роботи приведено результати скринінгового обстеження 100 пацієнтів у 49 ($49,0 \pm 4,9$) % з них ідентифікували вірусні етіопатогени. За допомогою ПЛР-діагностики з використанням мультиплексних тест-систем на 12 респіраторних вірусів етіологічний чинник ІЗ ХБ був виявлений в 44,0 % випадків. Розширення спектра пошуку на 26 вірусно-бактеріальних патогенів (19 вірусних і 7 бактеріальних) дозволило підвищити інформативність етіологічної діагностики до 67,0 % за рахунок ідентифікації бактеріальних, в тому числі атипичних, збудників захворювання. Слід зазначити, що застосування мультиплексних вірусно-бактеріальних тест-систем не тільки дозволяє розширити спектр виявлених етіопатогенів, але й встановити наявність вірусно-бактеріальної мікст-інфекції, що надзвичайно важливо для своєчасного призначення адекватного етіотропного лікування.

В 5 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. В залежності від об'єму запланованих терапевтичних заходів пацієнтів дослідження рандомізували простим методом на 3 групи порівняння, які були співставні за статтю, віком та основними клініко-функціональними ознаками ІЗ ХБ. До складу 1-ї групи включили 53 хворих, у яких основу медикаментозної терапії складали антибактеріальний препарат у поєднанні з мукорегулятором. До складу 2-ї групи включили 57 хворих, яким до антибіотика та муколітика додатково призначали інгаляції розчину декаметоксину 0,02 % 2 мл 2–3 рази на добу протягом 5–7 днів. До складу 3-ї групи включили 36 хворих, яким призначали лише муколітичний препарат в поєднанні з інгаляційним застосуванням декаметоксину протягом 5–7 днів. Для визначення доцільності та ефективності використання в комплексному лікуванні хворих із ІЗ ХБ вірусної етіології амінокислотного препарату L-аргініну аспартат було додатково обстежено та проліковано 20 пацієнтів 3-ї групи. Даний розділ надто переобтяжений громіздкими таблицями 5.1-5.3 і на наш погляд пропонується матеріал слід було подати фрагментарно по тексту у вигляді діаграм чи більш компактніших таблиць.

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. Цей розділ містить найсуттєвіші результати роботи, підкреслює комплексний та сучасний рівень проведених досліджень. Обговорення результатів власних досліджень підтверджує новизну і важливість проведених досліджень та отриманих автором результатів. Розділ написаний вдало в дискусійній манері, з використанням значної кількості аналітичного матеріалу.

Висновки ґрунтуються на отриманих даних дослідження, логічно впливають зі змісту роботи, є об'єктивними, мають наукову новизну і відповідають поставленим завданням.

Практичні рекомендації розроблено, апробовано та достатньо впроваджено у роботу ряду лікувально-профілактичних закладів держави. Чіткість їх формулювання, простота виконання, відсутність потреби у вагомих фінансово-економічних витратах дозволяє їх пропонувати до подальшого загальнодержавного впровадження в практику охорони здоров'я.

Список використаних джерел оформлений згідно стандарту і нараховує 143 найменувань, із них 68 іноземних. Дисертація написана доступно і читається із зацікавленням. Робота вдало проілюстрована. Табличні данні підтверджені статистичною обробкою із вказівкою на вірогідність відмінностей.

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

Дисертаційна робота Денисової О. В. виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі. Положення, висновки, рекомендації, що наведені в роботі є обґрунтованими та достовірними, оскільки отримані у дослідженні, яке включило 146 хворих з інфекційним загостренням хронічного бронхіту, які лікувались в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». Методи досліджень, які застосовані в роботі, є стандартизованими, інформативними та відповідають поставленій меті і завданням роботи. Верифікація діагнозів та призначення лікування хворим здійснено згідно сучасних рекомендацій та уніфікованих клінічних протоколів. Усі положення та висновки спираються на статистично оброблені дані.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті

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 вигляді матеріалів з'їзду, конгресів і науково-практичних конференцій. В опублікованих роботах повною мірою представлені основні положення і результати дисертаційної роботи.

Основні положення роботи доповідались і обговорювались на VIII з'їзді фтизіатрів і пульмонологів Узбекистану (м. Ташкент, 6–8 травня 2015 р.), IX конгресі Євро-Азіатської респіраторної спілки та VII конгресі пульмонологів Центральної Азії (м. Ташкент, 25–26 травня 2016 р.), на XXIII конгресі Європейського респіраторного товариства (м. Барселона, 3–7 вересня 2013 р.), на XXVI конгресі Європейського респіраторного товариства (м. Лондон, 3–7 вересня 2016 р.), на науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття» (м. Харків, 23-24 квітня 2015 р.), на науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Стратегії профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє» (м. Харків, 4 листопада 2016 р.), на науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє» (м. Харків, 20 квітня 2017 р.), на I Національному конгресі пульмонологів України (м. Київ, 18-19 жовтня 2018 р.).

Автореферат містить всі основні положення дисертаційної роботи, що свідчить на користь повноти викладення в ньому матеріалів дослідження.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені в практичну діяльність закладів, особливо первинної ланки, охорони здоров'я з метою удосконалення діагностики та оптимізації лікування ІЗ ХБ. Матеріали дисертації можуть бути використані у процесі навчання студентів та лікарів-інтернів на кафедрах пульмонології і фтизіатрії.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

Зауваження щодо наявних у дисертаційній роботі стилістичних та орфографічних помилок не впливають на загальну позитивну оцінку роботи. Також хочу зазначити, що при написанні огляду літератури та аналізі й узагальненні результатів дослідження варта було б використати більше літературних джерел за останні 5 років, а також уникати в розділах власних досліджень дублювання даних про порядок обстеження та лікування, що вже наведені у розділі 2.

Інших зауважень по дисертаційній роботі Денисової О.В. немає.

У ході аналізу дисертаційного дослідження виникли дискусійні запитання:

1. Чому на Ваш погляд верифікація власне вірусної етіології загострення хронічного бронхіту, а відтак і не призначення антибактеріальних препаратів, не набула вже і не набуває поширення в реальній клінічній практиці лікарів первинної ланки надання медичної допомоги?

2. Чи спостерігали Ви залежність між рівнями С-реактивного протеїну та гнійним характером мокроти у Ваших пацієнтів? Чим Ви можете це пояснити?
3. Якими були основні причини розвитку хронічного бронхіту у Ваших пацієнтів?

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

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Денисової Ольги Василівни «Діагностика та лікування інфекційного загострення хронічного бронхіту», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук Гумешока Миколи Івановича, є завершеною науково-дослідною роботою, що містить нове вирішення актуальної і важливої задачі сучасної пульмонології – удосконалення діагностики і підвищення ефективності лікування інфекційного загострення хронічного бронхіту. Результати дисертації мають суттєве наукове і практичне значення. Матеріали дисертації широко опубліковані в науковій пресі та апробовані.

Результати проведених здобувачем досліджень і зміст дисертації відповідають спеціальності 14.01.27 – пульмонологія та профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01. Дисертація є завершеною науковою працею. В опублікованих наукових роботах повністю відображені всі основні положення дисертації, кількість публікацій відповідає вимогам. Наукові положення цієї роботи – раніше не захищалися.

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.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології

з курсом професійних хвороб

ДВНЗ «Івано-Франківський національний

медичний університет» МОЗ України,

Заслужений діяч науки і техніки України,

доктор мед. наук, професор



Островський М. М.

Підпис доктора мед. наук, професора
М.М.Островського засвідчую.

Вчений секретар ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний університет» МОЗ
України



М.М.Багрій