

Бр №21 зг від 11.02.21 р.

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора Дудки Петра Федоровича

на дисертацію Макарової Галини Вікторівни

**«ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНДОБРОНХІАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ МОНООКСИДУ АЗОТУ
В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО
БРОНХІТУ»,**

**що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних
наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія**

Актуальність вибраної теми дисертації. Як визнано численними дослідженнями кінця 20 – початку 21 століть, бактерії нижніх дихальних шляхів є основною причиною загострень хронічного бронхіту (ХБ) та ХОЗЛ. Мікробна інфікованість й хроніче запалення дихальних шляхів є одними з найважливіших факторів, які сприяють персистуючому перебігу бронхіального запалення. Але навіть застосування при загостреннях ХБ або ХОЗЛ високоефективних протибактеріальних засобів – антибіотиків – часто не може запобігти їх персистуючому розвитку, що стимулює пошук інших лікувальних засобів. Терапія екзогенним оксидом азоту плазмохімічного генезу – новий метод лікування в медицині, який є методом оксид-азотатерапії ранової, запальної, судинної та іншої патології. Доведено позитивний вплив екзогенного оксиду азоту в невеликих концентраціях при багатьох захворюваннях, однак остаточно не встановлена ефективність такого методу лікування у хворих із загостренням хронічного бронхіту, та його дія потребує подальшого вивчення.

Актуальність теми дисертації також обумовлена складністю і відповідним ризиком проведення антибіотикотерапії у пацієнтів із загостренням хронічного бронхіту з супутньою гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ). Сама по собі ГЕРХ може слугувати однією із причин структурно-функціональних порушень на рівні бронхіального

дерева, а також сприяти загостренню хронічного бронхіту. ГЕРХ має свою першооснову, найчастіше це шлунково-кишкова патологія. В цьому випадку нераціональне застосування антибіотиків може негативно позначитись на балансі кишкової мікрофлори, що сприятиме ініціації загострення гастроenterологічної патології та посиленню рефлюксного синдрому. Тому застосування альтернативних методів лікування, спрямованих на зменшення мікробного навантаження нижніх дихальних шляхів при загостренні ХБ, є актуальним в сучасній клінічній пульмонології.

Рациональне застосування антибіотикотерапії в поєднанні з монооксидом азоту позитивно позначиться на процесі санації дихальних шляхів та характері клінічних проявів ГЕРХ, як однієї із можливих причин ініціації ендобронхіальних запальних реакцій.

Питання доцільності ендобронхіального застосування монооксиду азоту в комплексній терапії у пацієнтів на хронічний бронхіт з вираженими ендобронхіальними запальними реакціями та супутньою ГЕРХ практично не розроблені і є предметом цього дисертаційного дослідження, визначають його наукове та практичне значення.

Зв'язок теми роботи з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи, яка проводилась в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» «Визначити роль Т-хелперів 17 типу у формуванні системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень» (№ держреєстрації 0115U000251).

Наукова новизна і теоретичне значення дослідження та одержаних результатів. В дисертації науково обґрунтовано доцільність включення в комплексну терапію монооксиду азоту у хворих на загострення ХБ, що забезпечує швидкий клінічний ефект - зменшення активності ендобронхіальних запальних реакцій та нормалізацію насичення крові киснем. Встановлено, що застосування монооксиду азоту сприяє вираженій

санації нижніх дихальних шляхів завдяки зменшенню їх мікробного навантаження.

Вперше науково обґрунтовано негативний вплив гастроезофагеальної рефлюксної хвороби на тонус трахеобронхіального дерева та посилення запальних реакцій. Отримані нові наукові дані щодо високої ефективності застосування ендобронхіального введення оксиду азоту в комплексному лікуванні хворих з коморбідністю ХБ/ГЕРХ, яке призводить до вираженого зниження показника сумарного логарифму концентрації мікроорганізмів у бронхоальвеолярному змиві.

Встановлено, що включення в комплексну терапію хворих на загострення ХБ монооксиду азоту сприяє подовженню строків клінічної ремісії та покращенню якості життя.

Практичне значення результатів дослідження. Автором доведено доцільність введення в терапевтичний комплекс лікування хворих на загострення ХБ монооксиду азоту. Встановлено, що є ефективним ендобронхіальне введення монооксиду азоту від апарату «Плазон» протягом 1 хвилини під час фібробронхоскопії, після проведення санаційних заходів, на курс лікування 2-4 сеанси через день - залежно від динаміки ендобронхіального запалення.

Із застосуванням ендобронхіального введення монооксиду азоту одержані дані про додатковий антибактеріальний ефект у хворих з коморбідністю ХБ / ГЕРХ, що позитивно впливає на характер клінічного перебігу при цій патології.

Застосування ендобронхіального введення оксиду азоту на тлі базисної терапії сприяє досягненню більш ефективної антибактеріальної терапії, зниженню ендобронхіальних запальних реакцій, пришвидшенню терміну клінічної ремісії. Впровадження рекомендацій, розроблених автором, у практичну медицину сприяє підвищенню ефективності лікування загострення хронічного бронхіту з супутньою ГЕРХ.

Ступінь обґрутованості та достовірність положень, висновків і рекомендацій, які сформульовані в дисертації. Дисертаційна робота Макарової Галини Вікторівни базується на використанні достатнього за обсягом матеріалу та дослідженнях, проведених із застосуванням високоінформативних сучасних методик.

Наведені в роботі наукові дані є обґрутованими та достовірними, оскільки були отримані у проспективному відкритому контролюваному дослідженні з клінічним, функціональним, лабораторним та ендоскопічним обстеженням 85 хворих на ХБ у фазі загострення з вираженим ендобронхіальним запаленням II-III ступеня, які лікувались і обстежувались на базі клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами.

Дані результатів обстеження та лікування хворих оброблені та обчислені за допомогою ліцензійних програмних продуктів. Завдяки застосуванню сучасних методів дослідження, нових та традиційних способів лікування, а також коректному використанню методів статистичного опрацювання матеріалу, отримано вірогідні результати і нові наукові факти, які дозволили автору обґрунтувати ряд висновків та практичних рекомендацій щодо впровадження отриманих результатів. Всі вони логічно випливають із даних власних досліджень автора, обґрунтовані та чітко сформульовані.

Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і авторефераті. За темою дисертації опубліковано 13 наукових робіт, у томі числі 6 статей (4 – у провідних фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – в іноземному виданні), 7 тез – у матеріалах науково-практичних конференцій (доповідей).

У вказаних наукових публікаціях повністю викладені результати дисертаційного дослідження.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці. Отримані у даній дисертаційній роботі результати досліджень, можуть бути використані в практичній роботі лікувальних закладів

пульмонологічного профілю, а також рекомендовані при проведенні навчального процесу на профільних кафедрах вищих медичних навчальних закладів.

Обсяг та структура роботи. Дисертація викладена на 199 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літературних джерел, опису матеріалів та методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, двох додатків. Робота ілюстрована 17 таблицями та 2 рисунками.

У вступі обґрунтовується актуальність дослідження, мета та завдання, наукова новизна та практичне значення роботи.

Розділ 1 присвячений огляду літературних джерел і містить сім підрозділів. В перших трьох проаналізовані актуальні аспекти та викладені сучасні погляди на лікування хворих на хронічний бронхіт, коморбідних респіраторних захворювань з ГЕРХ, дані досліджень ендогенного оксиду азоту та його значення при лікуванні бронхолегеневих захворювань.

В огляді літератури використано достатню кількість літературних джерел, завдяки яким автором розкрита актуальність вибраної теми.

В розділі 2 дана загальна клінічна характеристика хворих на хронічний бронхіт, акцентується увага на методах та методології дослідження, висвітлена методика лікування ендобронхіальним введенням монооксиду азоту. Застосовані методи є сучасними, відповідають меті та завданням дослідження. Кількість обстежених хворих є достатньою для проведення статистичної обробки матеріалу.

В розділі 3 встановлено ефективність ендобронхіального введення монооксиду азоту на клініко-лабораторні та функціональні показники у хворих на хронічний бронхіт. При цьому не виявлено позитивного впливу ендобронхіального введення оксиду азоту на показники ФЗД та тиск в легеневій артерії. Проте, застосування ендобронхіального введення оксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на ХБ сприяло більш швидкій та

виразній позитивній динаміці ендобронхіального запалення.

В роботі встановлений позитивний вплив зазначеного методу лікування на зростання насичення крові киснем, а також часткове відновлення показників гуморального імунітету.

В розділі 4 аналізується вплив ендобронхіального введення монооксиду азоту на концентрацію грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів і вміст мікроміцетів у бронхоальвеолярному змиві у хворих на хронічний бронхіт. Визначено, що застосування ендобронхіального введення монооксиду азоту призводить до більш вираженої санації нижніх дихальних шляхів від бактерій зі зниженням інтегрального показнику сумарного логарифму їх концентрації у бронхоальвеолярному змиві переважно за рахунок грампозитивних бактерій.

У розділі 5 представлені дані особливостей клінічного перебігу хронічного бронхіту у хворих з коморбідністю ХБ / ГЕРХ. Встановлено, що наявність коморбідності ХБ / ГЕРХ не впливала на показники функції зовнішнього дихання, бактеріального навантаження дихальних шляхів та виразність системного запалення в організмі цієї групи хворих (по показниках ШОЕ та рівню фібріногену в крові).

Важке загострення ХБ з виразним ендобронхіальним запаленням II-III ступеня

не було асоційовано з виразним запаленням стравоходу при ГЕРХ, але наявна ГЕРХ супроводжувалась деякими особливостями перебігу ХБ: більшою частотою дистонії трахеобронхіального дерева, нижчою насиченістю крові киснем.

В розділі 6 встановлені особливості дії монооксиду азоту при коморбідності ХБ/ГЕРХ, проаналізована динаміка мікробного навантаження нижніх дихальних шляхів у хворих в залежності від наявності ГЕРХ та застосування монооксиду азоту. Показано, що застосування ендобронхіального введення оксиду азоту було більш ефективним в комплексному лікуванні хворих з коморбідністю ХБ / ГЕРХ, оскільки

призводило до більш вираженого зменшення мікробного навантаження нижніх дихальних шляхів зі зниженням показника сумарного логарифму концентрації мікроорганізмів у бронхоальвеолярному змиві.

В розділі 7 доведено позитивний впливmonoоксиду азоту на збільшення строків клінічної ремісії та покращення якості життя, наведені клінічні приклади, обґрунтовано клінічні покази до застосування ендобронхіального введення monoоксиду азоту у хворих з загостренням хронічного бронхіту. Встановлено, що ефект ендобронхіального введення monoоксиду азоту за оцінкою ступіня ендобронхіального запалення був виражений вже к 2-му, а також на 3-м і 4-м сеансах ендобронхіального введення оксиду азоту. Тому основним показанням для проведення ендобронхіального введення monoоксиду азоту є бактеріальне загострення ХБ, яке супроводжується вираженим ендобронхіальним запаленням II-III ступеня.

Аналіз і узагальнення результатів дослідження представлені на 15 сторінках, стисло, доказово, із порівнянням з даними літературних джерел.

Роботу завершено 5 висновками, які відповідають поставленій меті та завданням дослідження, та практичними рекомендаціями, які є логічним висновком проведених досліджень.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Є несуттєві зауваження щодо поодиноких орфографічних помилок, стилістичних неточностей, які не впливають на загальну високу оцінку дисертаційної роботи.

У ході рецензування роботи виникли запитання, на яки хотілося б отримати відповіді на офіційному захисті дисертації:

1. У хворих з коморбідністю ХБ/ГЕРХ після застосування monoоксиду азоту отримано додатковий антибактеріальний ефект, який був значно вищим, ніж в контрольній групі. Чи доцільно було б провести корекцію антибіотикотерапії у цієї категорії пацієнтів?

2. У пацієнтів на хронічний бронхіт з бронхобструктивним синдромом застосовувались глукокортикоістериоїди. Чи проводилася порівняльна оцінка

ефективності монооксиду азоту з глукокортикостероїдами щодо їх впливу на ендобронхіальні запальні реакції?

3. Чи спостерігались індивідуальні негативні реакції на ендобронхіальне введення монооксиду азоту у пацієнтів на коморбідність ХБ/ГЕРХ?

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Враховуючи вищесказане, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Макарової Галини Вікторівни «Ефективність ендобронхіального введення монооксиду азоту в комплексному лікуванні хворих на загострення хронічного бронхіту», в цілому відповідає поставленим науковим і практичним завданням сучасної пульмонології, а саме – розробці ефективного методу лікування хворих на хронічний бронхіт шляхом застосування в комплексній терапії ендобронхіального введення монооксиду азоту.

За актуальністю теми, методичним рівнем та обґрунтованістю результатів дослідження, науковою новизною отриманих результатів, теоретичним і практичним значенням дисертація повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» щодо кандидатських дисертацій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013р., в редакції 2016 року, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія.

**Доктор медичних наук,
професор кафедри внутрішньої медицини №3
Національного медичного університету
імені О.О.Богомольця**

П. Ф. Дудка

