

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доцента кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб
Івано-Франківського національного медичного університету, к. мед. н.

ВАРУНКІВА ОЛЕКСАНДРА ІВАНОВИЧА

на дисертаційну роботу Борорової Олени Леонідівни

«Оптимізація лікування та вторинної профілактики вірусно-
бактеріальної негоспітальної пневмонії», подану до спеціалізованої
вченої ради ID 7642, утворену у Національному університеті охорони
здоров'я України імені П. Л. Шупика і затверджену на засіданні вченої
ради (протокол № 01 від 22.01.2025 р.) з правом прийняття до розгляду та
проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора
філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю
222 «Медицина»

Наукові керівники: доктор медичних наук, провідний науковий
співробітник відділення інтерстиціальних захворювань легень НІФП НАМНУ,
Дзюблик Ярослав Олександрович; доктор фармацевтичних наук, доцент,
професор, завідувач кафедри фармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика
Соловійов Сергій Олександрович.

Актуальність теми дисертаційної роботи

Тему зазначеної дисертаційної роботи з огляду на її медико-соціальну
значущість, слід визнати як актуальну. Не дивлячись на сьогоденний рівень
розвитку медицини, негоспітальна пневмонія (НП) продовжує уражати
населення всієї земної кулі, нерідко забираючи життя. Існує широкий вибір
антибактеріальних препаратів, який продовжує поповнюватись новими
лікарським засобами. Розроблені противірусні препарати проти основних
респіраторних вірусних збудників. Проте, на жаль, далеко не завжди вдається
встановити етіопатогена, що призвів до розвитку НП, а отже, і призначити
таргентну (цільову) протимікробну терапію. У такому випадку проводиться
емпірична антибіотикотерапія, яка не діє на віруси та не враховує
антибіотикорезистентність конкретного бактеріального збудника.
Ефективність призначеного лікування оцінюється через 48-72 години від
початку антибіотикотерапії, Іноді цей час є вирішальним як для якості
подальшого життя пацієнта, так і для його тривалості.

Знизити ризик розвитку НП можна ведучи здоровий спосіб життя,
коригуючи хронічну патологію, уникаючи контакту з хворими людьми та

дотримуючись правил гігієни, а також шляхом вакцинації від вже відомих респіраторних збудників. Дані методи профілактики є доконтактними, безпечних для здоров'я постконтактних превентивних заходів на сьогодні не запропоновано.

Виходячи з цього, дисертаційна робота Борорової О. Л., присвячена попередженню та лікуванню вірусно-бактеріальної НП, є актуальною.

Зв'язок теми дисертації з державними і галузевими науковими програмами

Дисертація є фрагментом двох планових науково-дослідних робіт відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»:

- “Визначити розповсюдженість антибіотикорезистентних штамів основних бактеріальних збудників негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів та розробити оптимальні схеми диференційованої антимікробної хіміотерапії з урахуванням фармакоекономічних аспектів”, № держреєстрації 0120U000008, шифр А.20.01 (2020–2020).
- «Оптимізувати діагностику та розробити методи неспецифічної профілактики негоспітальної пневмонії, що викликана коронавірусами або поєднанням їх з бактеріальними збудниками», № держреєстрації 0120U102510, шифр А.20.04 (2020–2022)

Здобувачка є співвиконавцем зазначених тем.

Ступінь обґрунтованості отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, які сформульовані у дисертації

Дисертаційна робота Борорової О. Л. є завершеною науковою працею. Дизайн дослідження розроблено методологічно правильно. Чітко визначені мета та задачі дослідження, з урахуванням яких здобувачкою були використані методи досліджень, що цілком відповідають сучасному науковому рівню медицини.

Дисертаційна робота включає оцінку скарг та клініко-анамнестичних даних у хворих на початку лікування, на 2-3 та 10-14 дні лікування, візуалізаційних методів дослідження (рентгенографія органів грудної порожнини) та лабораторних показників.

Використані методики є сучасними, інформативними та адекватними щодо поставлених задач. Дослідження проведені на метрологічно повіреному обладнанні. Статистична обробка матеріалу проведена з використанням високоінформативних адекватних методів, що забезпечило отримання дисертанткою достовірних результатів.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі, є науково обґрунтованими й логічно пов'язаними з отриманими фактичними даними.

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження

Наукова новизна виконаного дисертаційного дослідження безперечна. Автором було досліджено сучасні методи лабораторного виявлення збудників НП, на основі чого вперше було запропоновано алгоритм етіологічної лабораторної діагностики збудників у хворих на НП, який враховує епідемічну поширеність можливих етіопатогенів. Автором вперше доведено протівірусні властивості декаметоксину щодо коронавірусів, зокрема шляхом комп'ютерного моделювання. Вперше продемонстровано взаємодію декаметоксину з активними центрами вірусу інфекційного бронхіту та новітнього коронавірусу. Проаналізовано перебіг НП на тлі комплексного лікування пацієнтів із включенням в схему терапії інгаляційного антимікробного лікарського засобу. На основі проведених досліджень та наявних даних літератури автором запропоновано принципи вторинної профілактики НП.

Практичне значення отриманих результатів

У науковій роботі дисертанткою проведено аналіз існуючих методів етіологічної діагностики, профілактики та лікування негоспітальної

пневмонії, що дозволило запропонувати їх оптимізацію. Було визначено доцільність подальшого вивчення та дослідження лікарських засобів з противірусною активністю з метою включення їх у терапевтичних процес, а також доповнено знання про антимікробний спектр дії декаметоксину.

Практичні положення дисертації впроваджені та використовуються у лікувально-діагностичному процесі КНП «Міської клінічної лікарні № 13» Харківської міської ради; ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».

За результатами дисертаційної роботи розроблені та опубліковані 2 інформаційні листи: «Методи профілактики коронавірусної інфекції декаметоксином у дорослих осіб» (Київ, 2020 р.), «Алгоритм лабораторної етіологічної діагностики збудників негоспітальної пневмонії під час епідемії COVID-19 або грипу» (Київ, 2022) та методичні рекомендації «Швидкі імунохроматографічні тести (CITO TEST) в етіологічній та диференційній діагностиці COVID-19» (Київ, 2022. 46 с.).

Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації було опубліковано 12 наукових праць, з них 1 стаття, індексовані у наукометричній базі Scopus, 8 статей у наукових фахових журналах, рекомендованих МОН України, а також 1 тези доповідей на всеукраїнській конференції та 3 тез доповідей на міжнародних науково-практичних конференціях.

В опублікованих працях повністю висвітлені результати проведених наукових досліджень.

Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи

Структура дисертаційної роботи відповідає вимогам щодо оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12 січня 2017 року.

Дисертація викладена на 191 сторінці друкованого тексту та складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, трьох розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, а також переліку літератури, що містить 272 бібліографічних посилань, та додатки. Робота ілюстрована 7 таблицями та 26 рисунками. Назва дисертаційної роботи відповідає її суті.

Анотації (українською та англійською мовами) оформлені згідно з вимогами та містять інформацію про основні результати дисертаційної роботи.

У вступі чітко висвітлена актуальність теми, сформульовані мета й задачі дослідження, представлені наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, висвітлений особистий внесок здобувача. Також наведено дані про структуру й обсяг дисертації та список опублікованих наукових праць.

У першому розділі, що стосується огляду літератури, висвітлені та детально проаналізовані сучасні дані щодо термінології, епідеміології НП, мікробіологічної характеристики основних збудників НП, питання етіологічної діагностики, хіміотерапії та профілактики НП. Автором представлений аналіз стосовно переваг та недоліків сучасних лабораторних методів ідентифікації збудників пневмонії. В огляді також представлені дані про можливості використання в пульмонологічній практиці таких антисептичних лікарських засобів як четвертинні амонієві сполуки, зокрема декаметоксин.

У другому розділі представлена характеристика досліджуваних хворих, наведені критерії включення, невключення та виключення пацієнтів у дослідження, представлені схеми медикаментозної терапії, критерії вибору антибактеріального препарату, оцінки безпеки та ефективності застосованого лікування. Наведені нормативні документи та клінічні настанови, за якими проводили верифікацію клінічних діагнозів. Описані методи діагностики, що

використовувалися під час виконання дисертаційного дослідження (клінічні, візуалізаційні, функціональні, лабораторні, вірусологічні). Методологія, яку обрала здобувач, дозволяє комплексно та об'єктивно вирішити задачі дисертаційного дослідження.

Третій розділ присвячений питанню ідентифікації збудника негоспітальної пневмонії. У ході виконання дисертаційної роботи була розроблена схема ідентифікації основних вірусних та бактеріальних збудників НП, яка полягає у використанні сучасних діагностичних експрес-тестів на основі імунохроматографічного аналізу (ІХА) (ШТ) в поєднанні з молекулярно-біологічною (одним із методів ампліфікації нуклеїнових кислот НААТ) – полімеразно-ланцюговою реакцією (ПЛР)) та класичною бактеріологічною діагностикою. За результатами проведених досліджень щодо ролі вірусних та бактеріальних збудників у розвитку, перебігу та ефективності лікування НП, саме одночасне застосування трьох різних методичних підходів є найбільш ефективним для отримання остаточного результату та значно покращує етіологічну діагностику НП. Також було запропоновано модифікацію такої схеми – для використання під час високої епідемічної поширеності грипу чи COVID-19. Розділ містить детальне обґрунтування щодо застосування різних методів на етапі пошуку етіопатогену.

Четвертий розділ дисертаційного дослідження присвячений вірусологічним дослідженням, які мали на меті дослідити противірусну активність декаметоксину по відношенню до прототипного штаму родини коронавірусів IBV в умовах *in vitro* та оцінити можливість його використання для неспецифічної профілактики коронавірусної інфекції у людини. Встановлено, що в умовах *in vitro* розчин декаметоксину в концентрації 100 мкг/мл повністю інактивує 3,0 lg (ТЦД₅₀/0,1мл) модельного штаму респіраторного коронавірусу (IBV) при клінічно значущих контактах впродовж 30, 60 і 120 секунд за температури 18–24 °С, не виявляючи цитотоксичної дії при серійних розведеннях. Встановлено високий ступінь подібності ферментів основних протеаз IBV та SARS-CoV-2 та

продемонстровано дозування. декаметоксину в активний центр Mpro SARS-

П'ятий розділ дисертації присвячений оптимізації антимікробної хіміотерапії у хворих на негоспітальну пневмонію. Було проведено аналіз динаміки результатів клініко-лабораторних та рентгенологічних досліджень, а також виконано фармакоекономічне дослідження. Встановлено, що додаткове включення у схему лікування пацієнтів з вірусно-бактеріальною негоспітальною пневмонією інгаляційного протимікробного засобу декаметоксину, дозволяє достовірно зменшити частоту інфекційних ускладнень, тривалість антибіотикотерапії ($(9,4 \pm 0,6)$ дня в основній групі та $\pm 0,5$) – в контрольній, $p < 0,05$), а також термін досягнення позитивних результатів лікування (відповідно – $(12,2 \pm 0,8)$ та $(17,7 \pm 0,7)$ дня, $p < 0,05$). Продemonстровано, що запропонована схема лікування призводить до швидшого зникнення інфільтративних змін в легенях (у $(93,3 \pm 4,6)$ % хворих в основній групі та у $(75,0 \pm 6,8)$ % – в контрольній, $p < 0,05$).

У ході проведення фармакоекономічного аналізу доведено, що додавання інгаляційного протимікробного засобу декаметоксину до емпіричної ступеневої антибіотикотерапії зменшує загальну вартість лікування на 27,1 % ($p < 0,05$), порівняно з контрольною групою за рахунок зменшення трудових витрат, скорочення тривалості антибіотикотерапії, термінів перебування у стаціонарі та витрат на консультації.

Проведені дослідження довели наявність протівірусних властивостей у декаметоксину по відношенню до коронавірусів людини, його безпеку та ефективність при лікуванні хворих на НП, що разом з аналізом літературних даних, дозволило розробити принципи вторинної профілактики вірусно-бактеріальної НП у дорослих осіб.

Кожен розділ власних досліджень закінчується формулюванням проміжних висновків, які додатково підкреслюють важливість отриманих результатів.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» представлено докладний аналіз усіх отриманих дисертанткою результатів. Розділ написаний вдало, хорошою літературною мовою.

Шість висновків повністю відповідають меті та задачам дисертаційного дослідження, є обґрунтованими та логічно впливають із отриманих результатів.

Практичні рекомендації чітко сформульовані, апробовані та впроваджені в лікувальну роботу.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

При детальному розгляді дисертаційної роботи Борорової О. Л. не було виявлено будь-яких порушень академічної доброчесності. Про це свідчать результати проведеної первинної експертизи на наявність плагіату в дисертаційній роботі. Текст представлених матеріалів дисертації є оригінальним.

Усі ідеї та положення, викладені в дисертаційній роботі, належать автору.

Зауваження до роботи та до її оформлення

При розгляді тексту дисертаційної роботи принципових зауважень до її змісту та оформлення не виникло. До несуттєвих зауважень можна віднести окремі граматичні, орфографічні та стилістичні помилки. Ці зауваження не носять принципового характеру та не применшують позитивного враження від дисертаційної роботи.

У якості наукової дискусії хотілося б отримати відповіді на такі запитання:

1. У яких випадках Ви використовували для діагностики негоспітальної пневмонії КТ дослідження? Як часто в процесі лікування Ви його використовували? Чи спостерігали Ви який тип інфільтрації (консолідація, матове скло) переважав при КТ дослідженні?

2. Які побічні реакції виникали в процесі лікування основної групи і групи спостереження? Чи були суттєві відмінності між основою та групою спостереження?

Інформація про реальний чи потенційний конфлікт інтересів

Конфлікту інтересів не маю.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Борорової Олени Леонідівни на тему «Оптимізація лікування та вторинної профілактики вірусно-бактеріальної негоспітальної пневмонії», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, Дзюблика Ярослава Олександровича та доктора фармацевтичних наук, Соловійова Сергія Олександровича в Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, є завершеною, актуальною науковою працею, що виконана дисертанткою особисто.

За актуальністю, методологічним підходом та методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням одержаних результатів дисертація повністю відповідає вимогам пунктів 6–8 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12.01.2022 р., що висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор Боророва Олена Леонідівна заслуговує на присудження їй ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент спеціалізованої

вченої ради ID 7642:

доцент кафедри фтизіатрії і
пульмонології з курсом



Олександр ВАРУНКІВ

професійних хвороб Івано-
Франківського національного
медичного університету,
к. мед. н.