

## 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 Канарського Олександра Анатолійовича «Ефективність антиоксидантної терапії в корекції функціонального стану кардіореспіраторної системи у хворих на бронхіальну астму», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія

**Актуальність теми дисертаційної роботи.** Бронхіальна астма є одним із найпоширеніших захворювань органів дихання. Розвиток та наступне його прогресування призводить до суттєвих порушень функції бронхолегеневої системи, а потім — функціональних та структурних порушень всього організму, що в цілому призводить до зниження якості життя хворих та стійкої втрати працездатності хворих. Це робить бронхіальну астму важливою медичною та соціальною проблемою і вимагає вдосконалення діагностики, розробки і впровадження комплексних програм з профілактики, лікування та реабілітації.

Проблема асоційованого ураження респіраторної та серцево-судинної системи у хворих на бронхіальну астму на сьогоднішній момент є актуальним питанням як з точки зору діагностики та лікування, так і реабілітації та якості життя. Клінічний перебіг бронхіальної астми до 73,0 % випадків ускладнюється порушеннями в системі кровообігу, що обумовлено тісним функціональними та структурними взаємозв'язком органів дихання і кровообігу.

Незважаючи на численні розробки нових лікарських засобів, наявні в арсеналі практичного лікаря, дотепер залишаються питання щодо комплексної терапії з метою попередження розвитку та припинення прогресування патологічних змін кардіореспіраторної системи у даній категорії хворих, адже саме ця система і визначає фізичну активність та якість життя.

Ефективність антиоксидантів у комплексній профілактиці та терапії багатьох захворювань вже є достатньо вивченою. Проте дані щодо їхньої ефективності у відновленні функціонального стану кардіореспіраторної системи залишаються невизначеними. Як і при інших запальних

захворюваннях, при бронхіальній астмі має місце зростання продукції активних форм кисню (так званий оксидативний стрес) клітинами запалення, що сприяє активації запального процесу, зниженню відповіді на лікування глюкокортикоїдами та врешті обтяжує та ускладнює перебіг хвороби.

Враховуючи те, що інтенсифікація перекисного окислення ліпідів на тлі виснаження антиоксидантної системи організму є одним із провідних механізмів патогенезу бронхіальної астми, дисертантом запропоновано є включення в терапію цього захворювання етилметилгідроксипіридину сукцинату - сучасного високоефективного антиоксиданту та антигіпоксанту прямої дії. Дані щодо ефективності застосування препарату у попередженні виникнення та прогресуванні патологічних змін кардіореспіраторної системи у хворих на бронхіальну астму до проведення даного дослідження були відсутні. Все вищезазначене обумовило актуальність вивчення цього питання, визначило мету, задачі та предмет дослідження.

**Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» «Вивчити механізми патологічних змін системи кровообігу та їх вплив на стан фізичної активності у хворих на бронхіальну астму» (№ держреєстрації 0111U010128).

**Наукова новизна і теоретичне значення дослідження та одержаних результатів.** Автором отримані нові наукові дані комплексно-порівняльного характеру щодо змін стану дихальної та серцево – судинної системи у хворих на бронхіальну астму із різним ступенем тяжкості перебігу захворювання.

Розширено наукові уявлення щодо змін та оцінено ступінь порушень функціонального стану кардіореспіраторної системи та фізичної активності хворих на підставі ергоспірометричних характеристик в залежності від ступеня тяжкості перебігу захворювання.

Доведена ефективність антиоксидантної терапії шляхом застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату в корекції функціонального стану кардіореспіраторної системи у хворих на бронхіальну астму в процесі комплексного лікування. При цьому, розроблено новий спосіб відновлення функціонального стану кардіореспіраторної системи та фізичної активності у хворих на бронхіальну астму із застосуванням етилметилгідроксипіридину сукцинату.

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

Практичне значення дисертаційного дослідження Канарського О. А. полягає в обґрунтуванні застосування та розробці нового способу відновлення функціонального стану кардіореспіраторної системи хворих на бронхіальну астму із застосуванням у комплексному лікуванні етилметилгідроксипіридина сукцинату, що дозволяє достовірно підвищити метаболічну вартість виконаної роботи та фізичну активність хворого, збільшити кисневу вартість виконаної роботи, покращити показники ефективності споживання кисню, знизити явища гіпервентиляції, підвищити показники кисневої вартості виконаної роботи шляхом достовірної нормалізації артеріального тиску, зменшення частоти виникнення патологічних змін інтервалу ST. Результати роботи впроваджені в практичну роботу відділення бронхообструктивних захворювань легень у хворих на туберкульоз та відділення інтерстиціальних хвороб легень у хворих на туберкульоз ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», центр пульмонології, алергології та клінічної імунології Клінічної лікарні «Феофанія».

За результатами дисертаційної роботи розроблен та опублікован інформаційний лист: «Спосіб відновлення фізичної активності у хворих на бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості» (м. Київ, 2017 р.).

**Ступінь обґрунтованості та достовірність положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані в дисертації.** Дисертаційна робота Канарського О. А. виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтується на використанні достатнього за обсягом матеріалу та доказових дослідженнях, проведених із застосуванням сучасних високоінформативних методологій, що дозволило провести статистичну обробку й отримати достовірні результати.

Мета роботи досягнута, завдання, що поставлені у роботі, виконані повністю. У роботі чітко визначені об'єкт, предмет і методи дослідження. Методи досліджень, які застосовані в роботі (загальноклінічні (опитування, огляд пацієнтів, анамнез), функціональні (спірометрія, бодіплетизмографія, велоергоспірометрія, холтеровське моніторування, ЕКГ), є сучасними, інформативними й адекватними щодо поставленої мети та завдань.

Результати і матеріали, що наведені в роботі є обґрунтованими та достовірними, оскільки отримані у дослідженні, яке включило 120 хворих на бронхіальну астму, котрі обстежувалися та лікувалися в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».

Верифікація діагнозів та призначення лікування хворим здійснено згідно сучасних рекомендацій та уніфікованих клінічних протоколів.

Наукові положення, висновки, практичні рекомендації є логічним результатом власних досліджень, науково обґрунтовано та чітко сформульовані. Завдяки застосуванню сучасних методів дослідження, належному дизайні дослідження, нових та традиційних методів лікування, а також коректному використанню методів статистичного опрацювання матеріалу отримано доказові результати і ряд нових наукових фактів, що дозволило автору обґрунтувати положення висновків та практичних рекомендацій та впровадити їх в практичну діяльність.

Робота виконана в дизайні проспективного відкритого дослідження з клінічним, функціональним, лабораторним обстеженням хворих.

Висновки і практичні рекомендації відображають результати наукового дослідження.

**Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і авторефераті.** За матеріалами дисертації опубліковано 14 друкованих робіт, серед них 7 статей у провідних фахових журналах, рекомендованих Міністерством освіти і науки України, в матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій – 7. Отримано патент України на корисну модель «Спосіб відновлення фізичної активності у хворих на бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості»: пат. 114891 Україна. № u 2016 09935), видано 1 інформаційний лист.

Основні положення роботи доповідались і обговорювались на всеукраїнській науково-практичній конференції на тему «Медична наука та практика: виклики і сьогодення» (м. Львів, 2–3 серпня 2013 р.), на всеукраїнській науково-практичній конференції на тему «Медична наука та практика» (м. Київ, 7–8 лютого 2014 р.), на всеукраїнській науково-практичній конференції на тему «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави» (м. Одеса, 21–22 лютого 2014 р.), на міжнародній науково-практичній конференції на тему «Сучасний вимір медичної науки та практики» (м. Дніпропетровськ, 13–14 червня 2014 р.), на міжнародній науково-практичній конференції на тему «Перспективні напрямки розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук» (м. Дніпропетровськ, 14–15 березня 2014 р.), на міжнародній науково-практичній конференції на тему «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» (м. Дніпро, 07 – 08 квітня 2017 р.), на міжнародній науково-практичній конференції на тему «Медицина XXI століття: перспективні та пріоритетні

напрями наукових досліджень» (м. Дніпро, 28 – 29 липня 2017 р.), на всеукраїнській науково-практичній конференції на тему «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах близького зарубіжжя» (м. Київ, 06 – 07 жовтня 2017 р.), на всеукраїнській науково-практичній конференції на тему «Медична наука та практика: Актуальні питання взаємодії» (м. Київ, 01 – 02 вересня 2017 р.).

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

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

**Загальна характеристика дисертаційної роботи.** Дисертаційна робота Канарського О. А. побудована і оформлена відповідно до сучасних вимог до кандидатських дисертацій і має класичну структуру. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Рукопис має обсяг 173 сторінки (без додатків), ілюстрований 22 таблицями. Дисертація містить додатки «А» та «Б».

**«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 та декларує 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 напрямки для проведення власних досліджень.

В *першому розділі «Огляд літератури»* висвітлена інформація про поширеність бронхіальної астми, особливості функціонального стану кардіореспіраторної системи у хворих на бронхіальну астму, окреслені основні характеристики дихальної та серцево-судинної систем при цій недозі, надана характеристика процесів, що відбуваються в кардіореспіраторній системі при виконанні фізичного навантаження в нормі та при бронхіальній астмі, наведений аналіз функціонального резерву із детальним описом патологічних перебудов у вищевказаних системах при максимальному навантаженні, а також описані основні фактори що обмежують фізичну активність хворих. Крім того, проводить детальний розбір основних методологій кардіореспіраторного функціонального тестування,

порівняльний аналіз вищевказаних методологій, проаналізовані сучасні методи лікування хворих на бронхіальну астму.

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

У *розділі 2 «Матеріали і методи дослідження»* представлений дизайн дослідження, наведені групи обстежених, надана загальна 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 обґрунтовують необхідне для медичних досліджень рівень достовірності відмінностей між показниками у різних групах обстежених. Принципових зауважень до цього розділу немає.

*Третій розділ* дисертаційної роботи присвячено визначенню особливостей функціонального стану кардіореспіраторної системи (респіраторної та серцево-судинної складових) у хворих на бронхіальну астму в залежності від ступеня тяжкості перебігу захворювання. Проведений аналіз взаємозв'язку між респіраторною та серцево-судинною системами в ході виконання максимального навантаження, а також зміни що відбуваються у них в залежності від ступеня тяжкості хвороби.

Автором доведено, що вентиляційні порушення, гіперінфляція із бронхообструкцією як прояви декомпенсації починають виявлятися у хворих із перебігом астми середньої тяжкості.

Показано, що суттєві знижені компенсаторних можливостей серцево-судинної системи обумовлене постійним застосуванням  $\beta_2$ -агоністів

короткої дії для купування приступів ядухи, персистоючого бронхоспазму, хронічної гіпоксії, постійного коливання артеріального тиску із перевищенням норми систолічного (максимального та мінімального, середньодобового, денного та нічного), так і діастолічного (максимального та мінімального, середньодобового, денного та нічного) рівнів, відсутність фізіологічного нічного зниження АТ, зростання частоти виникнення та тривалості випадків депресії сегменту ST та інверсії зубця T кардіограми, зростання відсотку випадків виникнення суправентрикулярних та шлуночкових екстрасистол.

Встановлено, що максимальний рівень виконаного навантаження залежить від ступеня тяжкості перебігу бронхіальної астми: якщо при легкому її перебігу він незначно знижувався в середньому в групі на 3,5 %, то вже при перебігу астми середньої тяжкості – 25,5 %, при цьому у хворих даної групи його досягнення відбувалось за рахунок функціонального перевантаження серцево-судинної та респіраторної систем через сталий бронхоспазм, зниження надходження кисню до легень та до працюючих м'язів, що підтверджувалось низькими ергоспірометричними показниками, а саме:  $W$ ,  $dO_2/dW$  та MET, що залишались без достовірних змін як через 3 місяці, так і через рік спостереження.

Кількість обстежених хворих є достатньою для одержання статистично обґрунтованих висновків. Розподіл хворих проведений коректно, із дотриманням необхідних вимог, із урахуванням правил добору груп. В цілому розділ заслуговує позитивної оцінки. Суттєвих зауважень немає.

В *четвертому розділі* приведено результати антиоксидантної терапії 90 пацієнтів із бронхіальною астмою, а саме: додавання до стандартної протиастичної терапії у хворих на персистоючу бронхіальну астму середньої тяжкості антиоксиданту етилгідроксиперидину сукцинату дозволяє достовірно зменшити частоту виникнення депресії інтервалу ST, достовірно підвищити метаболічну вартість виконаної роботи та рівня виконаної роботи, покращити ефективність м'язової діяльності при виконанні максимального фізичного навантаження, рівня виконаного навантаження та фізичної активності хворого, достовірно збільшити кисневу вартість виконаної роботи, покращити показники ефективності споживання кисню, максимальне споживання кисню на піку навантаження, а також зменшити гіпервентиляцію та підвищити показники кисневої вартості роботи.

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 – підвищення ефективності антиоксидантної терапії із застосуванням етилметилгідроксипіридину сукцинату у відновленні функціонального стану кардіореспіраторної системи у хворих на бронхіальну астму. 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. 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. Принципових 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 функціонального обстеження кардіореспіраторної системи та антиоксидантної терапії хворих на бронхіальну астму. Практичні рекомендації розроблено, апробовано та впроваджено у роботу лікувально-профілактичних закладів держави. Доказовість ефективного застосування дозволяє рекомендувати їх до впровадження в практику охорони здоров'я.

Список використаних джерел є достатнім за кількістю наведених наукових праць та відповідає темі дисертації. Оформлення списку літератури відповідає нормативним документам.

**Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.** У дисертації зустрічаються стилістичні та окремі орфографічні помилки, дещо невдалі вислови і формулювання окремих положень. Втім, ці недоліки не впливають на загальну надзвичайно позитивну оцінку роботи.



Принципових зауважень до дисертаційної роботи Канарського Олександра Анатолійовича немає.

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

1. Чи може призначення етилметилгідроксипіридина сукцинату при перебігу бронхіальної астми середнього ступеня важкості пригальмувати ремоделювання органів респіраторної та серцево-судинної систем?

2. Чи впливає тривалість прийому етилметилгідроксипіридина сукцинату на частоту загострень бронхіальної астми середньотяжкого і тяжкого перебігу?

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

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 практичних лікарів та пульмонологів, терапевтів і лікарів суміжних спеціальностей в 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 Канарського Олександра Анатолійовича «Ефективність антиоксидантної терапії в корекції функціонального стану кардіореспіраторної системи у хворих на бронхіальну астму», 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 – підвищення ефективності антиоксидантної терапії із застосуванням етилметилгідроксипіридина сукцинату у відновленні функціонального стану кардіореспіраторної системи у хворих на бронхіальну

астму. Дисертаційна робота виконана під керівництвом академіка НАМН України, доктора медичних наук, професора Феценка Юрія 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 опубліковані та апробовані в наукових виданнях.

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

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

За актуальністю теми, методичним рівнем та обґрунтованістю результатів дослідження, науковою новизною отриманих результатів, теоретичним і практичним значенням дисертаційна робота Канарського Олександра Анатолійовича повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» щодо кандидатських дисертацій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, в редакції 2016 року, а здобувач 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

