

ВІДГУК
офіційного додаткового опонента
Острівського Миколи Миколайовича, професора, доктора
 медичних наук, завідувача кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом
 професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного
 університету МОЗ України на дисертаційну роботу Канарського
 Олександра Анатолійовича «Ефективність антиоксидантної терапії в
 корекції функціонального стану кардiorespiratorної системи у хворих
 на бронхіальну астму», поданої на здобуття наукового ступеня
 кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія

Актуальність теми дисертаційної роботи

Проблема ураження кардiorespiratorної системи у хворих на БА сьогодні є актуальним питанням, адже з кожним роком збільшується відсоток захворювань серед молодого населення працездатного віку. За даними різних дослідників від 35,0 % до 73,0 % випадків клінічний перебіг БА ускладнюється порушеннями серцево-судинної системи (ССС), що обумовлено тісним функціональним взаємозв'язком органів дихання і кровообігу.

Незважаючи на численні розробки нових лікарських засобів, наявні в арсеналі практичного лікаря, жодна із існуючих схем не скерована на попередження виникнення та прогресування патологічних змін функціонального стану кардiorespiratorної системи та фізичної активності хворих на БА.

Встановлено, що при БА, як і при інших запальних захворюваннях, відбувається підвищена продукція активних форм кисню (оксидантний стрес (ОС)) клітинами запалення, який сприяє обтяженню перебігу БА, зниженню лікувальної ефективності глюкокортикоїдів та поступове формування глюкокортикорезистентності у хворих.

Відомо, що функціонування в організмі процесу перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) з високою біологічною активністю проміжних і остаточних продуктів регулюється антиоксидантною системою (АОС). У нормі система ПОЛ-АОС (система перекисного гомеостазу) добре збалансована і працює за принципом зворотного зв'язку. Вплив на органи дихання різноманітних чинників вцілому призводить до підвищення концентрації активних форм кисню і ініціації ПОЛ, як захисної реакції, що, в

свою чергу, супроводжується активацією АОС, яка стримує ліпідну пероксидацію на оптимальному рівні.

При тривалому оксидантному стресі антиоксидантна система організму виснажується, що призводить до надмірного накопичення продуктів пероксидації. Отже, враховуючи те, що ОС є одним із провідних механізмів патогенезу БА, доцільним є включення в терапію цього захворювання таких антиоксидантних препаратів з протизапальною, імуномодулюючою, антигіпоксичною, мембронстабілізуючою, детоксикаційною та реологічною діями як етилметилгідроксипіридину сукцинат (ЕС).

На сьогоднішній день дані щодо функціонального стану кардiorespirаторної системи та фізичної працездатності у хворих на БА різного ступеня тяжкості поодинокі та суперечливі. Враховуючи те, що інтенсифікація перекисного окислення ліпідів на тлі виснаження антиоксидантної системи організму є одним із провідних механізмів патогенезу БА, є доцільним включення в терапію цього захворювання антиоксидантів. Етилметилгідроксипіридину сукцинат є сучасним високоекспективним антиоксидантом і антигіпоксантом прямої дії. Будучи «пасткою» для вільних радикалів, він має виразну антигіпоксичну та протиішемічну дію, має здатність стабілізувати біомембрани клітин, активувати енергосинтезуючі функції мітохондрій, модулювати роботу рецепторних комплексів і проходження іонних струмі, зменшує ферментативну токсемію і ендогенну інтоксикацію при гострому запаленні, має протизапальну і бактерицидну дію, інгібує протеази, посилює дренажну функцію лімфатичної системи, підсилює мікроциркуляцію, стимулює репаративно-регенеративні процеси, а також має імунотропну дію. В даний час препарат широко використовують у психіатричній і неврологічній практиці (при гострих порушеннях мозкового кровообігу, черепно-мозкових травмах, епілепсії). Даних щодо ефективності застосування препарату у попередженні виникнення та прогресування патологічних змін кардiorespirаторної системи у хворих на бронхіальну астму немає. Таким чином, 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).

Новизна дослідження та одержаних результатів

Автором вперше встановлено, що лише у хворих на БА середнього ступеня тяжкості при фізичному навантаженні відбувається достовірне зниження швидкісних показників бронхіальної прохідності, основних об'ємів та ємностей за відсутності або незначної вираженості ознак легеневої гіперінфляції, визначається транзиторна гіпертензія, передсердні та шлуночкові екстрасистоли, депресія сегменту ST, інверсія зубця Т, встановлено компенсований респіраторний ацидоз та гіперкапнія.

Вперше отримані наукові дані, що у хворих на БА максимальний рівень виконаного навантаження залежить від ступеня тяжкості перебігу захворювання: знижуючись на 3,5 % при легкому перебігу та на 25,5 % при середньому ступені.

Вперше науково обґрунтовано, що додаткове застосування етилметилгідроксипіридин сукцинату в комплексній терапії хворих на БА сприяє відновленню функціонального стану кардіореспіраторної системи та доведено його позитивний вплив на нормалізацію як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску, зниження амплітуди його патологічного коливання за межі фізіологічної норми, зменшення частоти виникнення ішемічних станів міокарду на 15,2 %, зменшення респіраторного ацидозу та гіперкапнії, підвищення кардіореспіраторної витривалості на 19,1 %, метаболічної вартості виконаної роботи у 1,9 рази, стабілізація енергорівня на 32,9 %, покращення аеробної витривалості на 44,1 %, рівня виконаного навантаження на 75,0 %, кисневої вартості виконаної роботи на 57,0 %.

Практичне значення і впровадження результатів роботи

Доведена необхідність кардіореспіраторного тестування раз на рік всім хворим на БА, яке полягає в добовому моніторуванні електрокардіограми та артеріального тиску за методом Холтера та оцінці параметрів систем кровообігу та дихання при виконанні фізичного навантаження (використовується велоергометр або тредміл), що наростає аж до досягнення визначених для пацієнта лімітів. Моніторинг під час дослідження: параметри вентиляції, парціальний тиск O_2 та CO_2 у повітрі, яке видихає пацієнт, SpO_2 , аналіз газів артеріальної крові, артеріальний тиск, ЕКГ, серцевий викид. Оскільки навіть при легкому перебігу захворювання за відсутності патологічних змін функціонального стану кардіореспіраторної системи у хворих на БА відбувається зниження фізичної працездатності хворих.

З метою своєчасної діагностики патологічних змін функціонального стану кардіореспіраторної системи у хворих на БА запропоновано планове її обстеження, що повинно включати раз на рік добове моніторування електрокардіограми та артеріального тиску за методом Холтера, оцінку параметрів систем кровообігу та дихання при виконанні фізичного

навантаження за допомогою велоергометра або тредміла. У разі виявлення відхилення в оцінюваних показниках від вікової та гендерної фізіологічної норми, запропоновано оптимізувати базисне лікування за допомогою курсової 3-х місячної терапії етилметилгідроксипіридин сукцинатом по 125 мг 2 рази на добу.

Розроблена схема 3-х місячного курсового застосування етилметилгідроксипіридин сукцинату у комплексному лікуванні хворих на БА, що попереджує розвиток та прогресування патологічних змін функціонального стану кардіореспіраторної системи.

За результатами дисертаційної роботи отримано патент України на корисну модель «Спосіб відновлення фізичної активності у хворих на бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості» (пат. 114891 Україна. № 2016 09935).

Зміст та побудова дисертації

Дисертаційна робота Канарського О. А. побудована відповідно до сучасних вимог до кандидатських дисертацій і має класичну структуру. Рукопис обсягом 181 сторінки друкованого тексту, ілюстрована 22 таблицями. Складається із вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, додатків, списку використаних джерел, який нараховує 172 найменування (із них 62 вітчизняних і 110 іноземних). 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.

В **першому розділі «Огляд літератури»** висвітлює інформацію про поширеність БА, особливості функціонального стану кардіореспіраторної системи у хворих на бронхіальну астму, де описує основні характеристики дихальної та серцево-судинної систем, зміни, що відбуваються в них при виконанні фізичного навантаження в нормі та при БА, проводить аналіз функціонального резерву із детальним описом патологічних перебудов у вищевказаних системах при максимальному навантаженні, а також описує основні обмежуючі фізичну активність фактори. Крім того, проводить детальний розбір основних методик кардіореспіраторного функціонального тестування, порівняльний аналіз вищевказаних методик, проводить аналіз

сучасних методів лікування хворих на БА. Аналіз літературних даних обґрунтує актуальність обраного автором напрямку дослідження.

У розділ 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. Для обробки результатів дослідження застосовані статистичні методи, що обґрунтують необхідне для медичних досліджень рівень достовірності відмінностей між показниками у різних групах обстежених.

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

Автором доведено, що вентиляційні порушення, гіперінфляція із бронхообструкцією є лише у хворих із перебігом астми середньої тяжкості.

Суттєві зміни у функціональному стані серцево – судинної системи були лише при перебігу астми середнього ступеня тяжкості, тому що компенсаторні можливості серцево – судинної системи знижені, за рахунок постійного користування β_2 – агоністами короткої дії для купування приступів ядухи, перsistуючого бронхоспазму, хронічної гіпоксії, постійного коливання із перевищеннем норми систолічного (максимального та мінімального, середньодобового, денного та нічного), так і діастолічного (максимального та мінімального, середньодобового, денного та нічного) артеріального тиску, відсутність фізіологічного нічного падіння АТ, зростання частоти виникнення та тривалості випадків депресії сегменту ST та інверсії зубця Т 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 легеневої систем через хронічний 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

В четвертому розділі приведено результати антиоксидантної терапії 90 пацієнтів із БА, а саме: додавання до стандартної протиастматичної терапії у хворих на персистуючу БА середньої тяжкості антиоксиданту етилгідроксипіридину 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.

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 – дослідження ефективності антиоксидантної терапії із застосуванням етилметилгідроксипіридину сукцинату у відновленні функціонального стану кардiorespirаторної 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. Аналіз і узагальнення результатів дослідження відображає актуальність, мету, завдання, наукову новизну, найсуттєвіші результати і практичне значення роботи, комплексний та сучасний рівень проведених досліджень. Порівняння результатів власних досліджень з відомими даними та їх обговорення підтверджує новизну проведених досліджень та отриманих висновків.

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

Практичні рекомендації розроблено, апробовано та впроваджено у роботу лікувально-профілактичних закладів держави. Чіткість їх формулювання дозволяє їх рекомендувати 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.

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

Дисертаційна робота Канарського О. А. виконана на сучасному науково-методичному рівні і ґрунтуються на достатньому клінічному матеріалі. Положення, висновки, рекомендації, що наведені в роботі є обґрунтованими та достовірними, оскільки отримані у дослідженні, яке включало 120 хворих на бронхіальну астму, 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. Первинна документація оформлена згідно з існуючими вимогами, змістовна і повністю підтверджує отримані автором результати роботи.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті

За матеріалами дисертації опубліковано 14 друкованих робіт, у тому числі 7 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих Міністерством освіти і науки України, та у виданнях, що входять до міжнародних наукометрических баз даних (1 стаття одноосібна), 7 робіт у вигляді матеріалів з'їзду, конгресів і науково-практических конференцій. Отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель, опубліковано 1 інформаційний лист.

Основні положення роботи доповідались на міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук ХХІ ст.» (м. Львів, 2013), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» (м. Львів, 2013), міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика» (м. Київ, 2014), всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання медицини, ветеринарії та фармакології» (м. Київ, 2016), міжнародній науково-практичній конференції на тему «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» (м. Дніпро, 2017), всеукраїнській науково-практичній конференції «Медицина ХХІ століття: перспективні та пріоритетні напрями наукових досліджень» (м. Дніпро, 2017), всеукраїнській науково-практичній конференції «Теоретические и практические аспекты развития современной медицины» (м. Львів, 2019).

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

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

Позитивно вцілому оцінюючи дисертаційну роботу Канарського О. А. слід відмітити, що в роботі наявні окрім орфографічні та стилістичні помилки.

У ході аналізу дисертаційного дослідження виникли дискусійні запитання:

1. Чому Ви не брали для дослідження ефективності етилметилгідроксипіридин сукцинату тяжких хворих?

2. Який із двох препаратів Ви рекомендуєте призначати хворим при легкому перебігу БА?

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

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці

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

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Канарського Олександра Анатолійовича «Ефективність антиоксидантної терапії в корекції функціонального стану кардiorespirаторної системи у хворих на бронхіальну астму», яка виконана під керівництвом провідного вченого в даній галузі медицини академіка НАН України, доктора медичних наук, професора Фещенко Юрія Івановича, є завершеною науково-дослідною роботою, що містить нове вирішення актуальної і важливої задачі пульмонології – дослідженю ефективності антиоксидантної терапії із застосуванням етилметилгідроксипіридина сукцинату у відновленні функціонального стану кардiorespirаторної системи у хворих на бронхіальну астму.

Результати дисертації мають суттєве науково-практичне значення. Матеріали дисертації широко опубліковані в науковій пресі та апробовані.

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 Канарського О. А. 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
Івано-Франківського національного
медичного університету МОЗ України,
Заслужений діяч науки і техніки України,
доктор мед. наук, професор

Островський М. М.

