

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ
І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

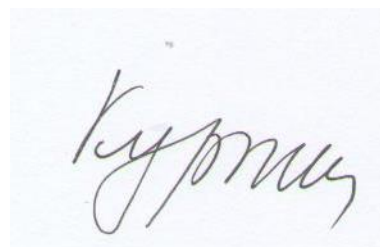
КУРИК ЛЕСЯ МИХАЙЛІВНА

УДК 616.248.1-085-084.001.5

**МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ АДАПТАЦІЙНИХ
МОЖЛИВОСТЕЙ ТА ПІДХОДИ ДО КОРЕКЦІЇ ЇХ ПОРУШЕНЬ У
ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ**

14.01.27 – пульмонологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

A rectangular box containing a handwritten signature in black ink. The signature is written in a cursive style and appears to read 'Kurtych'.

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

Науковий консультант

академік НАМН України, доктор медичних наук, професор

Фещенко Юрій Іванович,

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», директор, завідувач відділення пульмонології

Офіційні опоненти:

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор

Басанець Анжела Володимирівна,

Державна установа «Інститут медицини праці НАМН України», завідувач відділу професійної патології

доктор медичних наук, професор

Островський Микола Миколайович,

Державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб

доктор медичних наук, професор

Дудка Петро Федорович,

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, професор кафедри внутрішньої медицини № 3

Захист дисертації відбудеться «26» квітня 2021 р. о 10:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10).

Автореферат розісланий «26» березня 2021 р.

Тимч. в. о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради



О. Я. Дзюблик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Сьогодні в світі нараховується близько 300 млн. хворих на бронхіальну астму (БА) і за прогнозами до 2025 р. їх кількість становитиме 400 млн. В Україні поширеність захворювання становить більше 10,0 %, а рівень захворюваності – 10514 на кожні 100 тис дорослого населення (Фещенко Ю. І. та співавт., 2020). Вартість їхнього лікування сягає 60,0 % від усіх витрат, пов'язаних з астмою, а за показниками економічних збитків перевищує рівень видатків на пацієнтів з цукровим діабетом, цирозом печінки, шизофренією та хронічним обструктивним захворюванням легень. За експертними оцінками серед хворих на БА її неконтрольований перебіг має місце у 40,0 – 67,0 % випадків у США і країнах Західної Європи (The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020) та у 80,0 – 90,0 % в Україні (Фещенко Ю. І. та співавт., 2020). Лише у 8,0 – 20,0 % пацієнтів спостерігається справжня терапевтична резистентність до протиастматичних препаратів, у решти неконтрольована БА обумовлена неадекватним лікуванням внаслідок порушення пацієнтом техніки інгаляцій, доз та схеми прийому препаратів, невірної оцінки тяжкості хвороби лікарем, наявністю коморбідної патології та дією тригерів (Бездітко Т. В. та співавт., 2020).

Моніторинг та прогнозування контрольованості перебігу БА залишається однією із центральних проблем ведення пацієнтів. Для цього починають використовувати як дані клініко–функціональних тестів, так і результати визначення субпопуляційного складу лімфоцитів, про– та протизапальних цитокінів та інших маркерів запалення у крові, тощо (Nierengarten M. B., 2019; Stridsman C., 2020; Alem K., Gebeyehu S., Arega Y., 2020). Кожен із методів має свої переваги та недоліки, але жоден з них не є універсальним, що обумовлено гетерогенністю патогенетичних механізмів при БА та різноманіттям її фено– та ендотипів (Neffen H., 2020; Kansen H. M. 2020). Це потребує розробки нових та удосконалення вже існуючих методів діагностики і прогнозування неконтрольованого перебігу захворювання (Murphy K. R., 2020; Colas L. at all., 2020, Magnan A. at all., 2020). Подальше впровадження в практичну медицину нових методик сприятиме покращенню надання хворим на БА медичної допомоги, зменшенню витрат на їхнє лікування, нормалізації соціальної активності та якості життя (Syabbalo N. at all., 2020).

Беззаперечним є той факт, що основну роль у підтримці гомеостазу у відповідь на стресові фактори навколишнього середовища відіграють адаптивні можливості одних із найбільших систем організму – кардіореспіраторної, гемореологічної та імунної (Сорокіна Л. та співавт., 2020). Адаптаційні та дезадаптаційні зміни функціонального стану дихальної та серцево-судинної систем при виконанні як максимального, так і щоденного фізичного навантаження, а також спроможність хворих на БА до граничних зусиль в залежності від ступеня тяжкості та контрольованості перебігу хвороби на сьогодні є невизначеними, а існуючі дані суперечливими (Потапова Н. Л., 2019; Гаймоленко И. Н., 2020).

Дослідження адаптаційних та дезадаптаційних змін сироватки та еритроцитів крові, визначення їхньої ролі у контрольованості перебігу БА раніше не проводилися, хоча саме астма розглядається як патологія мембрано-рецепторного

комплексу (Коваль Н. Н., 1983, Зинчук, В. В., 1998, Лукьянова Л. Д., 2000, Banerjee R., 2017).

Інтенсивність і характер імунної відповіді при БА визначається предикторами її незадовільного контролю, що дають об'єктивну оцінку перебігу захворювання, ефективності призначеної терапії та можливості проведення її корекції. Так у 62,0 % випадків при контрольованому перебігу астми виявляється Th₂ тип запалення, у 20,0 % – Th₁/Th₂ тип і Th₁ тип у 18,0 % (Zeina J. et al., 2020; Hagger L. et al., 2019). При неконтрольованому перебігу БА встановлений Th₂/Th₁₇ тип запалення у 49,0 % випадків, Th₁/Th₁₇ у 13,0 % випадків і Th₁₇ у 37,0 % випадках типів запалення дихальних шляхів (Kunc P. et al., 2020).

Втрата здатності Лф хворих на БА до апоптозу вважається основним патогенетичним імунологічним механізмом дезадаптації, який сприяє концентрації мононуклеарних клітин в зоні алергічного запалення, у том числі лімфоцитів (Лф) (Zhou Y. et al., 2019; Tang F. et al., 2020). Дослідженню апоптозу Лф та його механізмів у хворих із різними варіантами перебігу БА присвячено чимало робіт, але їх результати дуже суперечливі (Taytard J., 2020; Соловьева И. А., 2019; Скибо Ю.В., 2019). Дані про те, які саме зміни апоптозу Лф у хворих на БА пов'язані із контрольованістю перебігу захворювання відсутні. Встановлення інтенсивності та характеру запалення при БА дозволить виявити предиктори її незадовільного контролю, провести об'єктивну оцінку ефективності призначеної терапії, своєчасно провести корекцію лікування.

Отже, виходячи із усього вище вказаного, визначення основних факторів ризику неконтрольованого перебігу БА із урахуванням патологічних дезадаптаційних змін у вищевказаних системах раніше не проводилось. Алгоритму для ранньої комплексної діагностики змін фізичної активності хворих та визначення предикторів ризику неконтрольованого перебігу захворювання, які могли б застосовуватись у повсякденній практиці, немає. Тому дослідження адаптаційних та дезадаптаційних змін кардіореспіраторної, імунної та гемореологічної систем, визначення факторів ризику розвитку та прогнозування неконтрольованого перебігу БА, удосконалення комплексного лікування із урахуванням усього вищевказаного і обумовило актуальність проблеми та визначило мету, завдання і предмет дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт Державної установи «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»: «Установити роль колонізації дихальних шляхів хворих бактеріями та мікроміцетами у виникненні загострень бронхіальної астми та вдосконалити методи їх профілактики» (№ держреєстрації №0109U001194); «Вивчити механізми патологічних змін системи кровообігу та їх вплив на стан фізичної активності у хворих на бронхіальну астму» (№ держреєстрації 0111U010128); «Дослідити динаміку фізичної активності та якості життя хворих на бронхіальну астму та розробити нову технологію її відновлювальної корекції» (№ держреєстрації

0115U000252); «Вивчити роль імунологічних механізмів дезадаптації у зниженні контролю бронхіальної астми» (№ держреєстрації № 0118U003475).

Мета дослідження: дослідити адаптаційні та дезадаптаційні зміни кардіореспіраторної, гемореологічної та імунної систем у хворих на бронхіальну астму, розробити алгоритм комплексної діагностики, визначити фактори ризику неконтрольованого перебігу захворювання, запропонувати методи попередження розвитку і прогресування патологічних змін у вищевказаних системах.

Завдання дослідження:

1. Дослідити адаптаційні та дезадаптаційні зміни функціонального стану кардіореспіраторної системи, їхню довготривалу динаміку у хворих на бронхіальну астму різного ступеня тяжкості та контрольованості перебігу захворювання.

2. Розробити модель прогнозування фізичної активності у хворих на бронхіальну астму в залежності від ступеня тяжкості і контрольованості перебігу захворювання.

4. Дослідити та оцінити адаптаційні та дезадаптаційні процеси біофізичних та морфофункціональних показників еритроцитів та сироватки крові у хворих на бронхіальну астму в залежності від ступеня тяжкості та контрольованості перебігу захворювання.

5. Дослідити особливості змін клітинних факторів адаптивного імунітету у хворих на бронхіальну астму в залежності від контрольованості перебігу захворювання.

6. Вивчити спонтанний та індукований глюкокортикоїдами апоптоз лімфоїдних клітин у хворих на тяжку бронхіальну астму в залежності від її контрольованості.

7. Дослідити фактори ризику зі сторони функціонального стану кардіореспіраторної, гемореологічної і імунної систем та розробити критерії прогнозування неконтрольованого перебігу захворювання.

8. Дослідити основні фактори ризику неконтрольованого перебігу бронхіальної астми та розробити алгоритм їхньої діагностики у хворих на бронхіальну астму.

9. Дослідити ефективність та удосконалити комплексну терапію хворих на бронхіальну астму із застосуванням препаратів, що попереджують розвиток патологічних змін та відновлюють функціональний стан кардіореспіраторної і гемореологічної систем.

Об'єкт дослідження: бронхіальна астма.

Предмет дослідження: функціональний стан кардіореспіраторної системи, гемореологічна система, показники імунної системи, адаптаційні та дезадаптаційні зміни, контрольованість, ризику, прогнозування.

Методи дослідження: загальноприйняті клініко-анамнестичні (аналіз медичної документації, вивчення анамнезу, скарг, фізикальне обстеження) для загальної характеристики хворих, анкетування хворих, бодіплетизмографія, велоергоспірометрія, холтерівське моніторування, дослідження біофізичних

параметрів еритроцитів та сироватки крові, імунологічне дослідження крові, статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше отримані нові наукові дані, що в основі патологічних дезадаптаційних процесів респіраторної системи у хворих на БА лежить її функціональне обмеження (вентиляційні порушення, ремодуляція дихальних шляхів), а серцево-судинної системи – її функціональне виснаження (постійне коливання із перевищенням фізіологічної норми систолічного та діастолічного артеріального тиску, зростання частоти виникнення та тривалості випадків депресії сегменту ST та інверсії зубця T, відсотку випадків виникнення суправентрикулярних та шлуночкових екстрасистол). Вираженість прояву патологічних змін залежить від ступеня тяжкості, а їх прогресування – від контрольованості перебігу захворювання.

Розширені наукові дані щодо фізичної активності (ФА) хворих на БА, вперше розроблено прогностичні математичні моделі із визначення середньорічної зміни рівня виконуваної роботи (PBR), рівня фізичного навантаження (РФН) та максимальної аеробної витривалості (AB) в залежності від ступеня тяжкості та контрольованості перебігу захворювання.

Вперше розроблено алгоритм комплексного оцінювання фізичної активності хворих різного ступеня тяжкості та контрольованості перебігу БА, що полягає у визначенні кардіореспіраторного резерву, аеробної витривалості, максимального споживання кисню, фізичної працездатності, індексу фізичного стану, адаптаційного потенціалу та дозволяє провести ранню діагностику патологічних дезадаптаційних змін функціонального стану дихальної та серцево-судинної систем, оцінити контрольованість перебігу захворювання та своєчасно відкоригувати лікування.

Вперше встановлено патологічні дезадаптаційні зміни біофізичних характеристик еритроцитів і сироватки крові у хворих на БА, які виникають лише при перебізі хвороби середнього та тяжкого ступеня, погіршуючись із часом при втраті контрольованості над захворюванням і проявляються низькою сорбційною ємністю та осмотичною стійкістю еритроцитів, низьким z-, високим градієнтним потенціалом еритроцитарної мембрани та коефіцієнтом розподілу метиленового синього між еритроцитом та зовнішнім середовищем, гіпоксичною анізотропією сироватки, наявністю більше 50,0 % дегенеративних морфоформ у периферичній крові.

Вперше встановлено, що проявами дезадаптації імунної системи у хворих на БА є лейкоцитоз, лімфоцитоз, еозинофілія, гранулоцитоз, нейтрофіліоз, моноцитоз, високі рівні Ig E і циркулюючих імунних комплексів, відсутність або пригнічення спонтанного та активаційного апоптозу лімфоцитів.

Вперше встановлено, що при контрольованому перебізі БА відбувається посилення спонтанного апоптозу Лф на 317,3 % у 72,7 % пацієнтів, індукованого дексаметазоном – на 151,9 % у 54,5 % хворих, в той же час при неконтрольованому перебізі БА посилення спонтанного апоптозу на 117,5 % спостерігається у 18,8 % пацієнтів, індукованого дексаметазоном – на 58,8 % у 31,3 % хворих.

Вперше проведено аналіз імунологічних факторів ризику розвитку неконтрольованого перебігу БА та встановлено, що при відсотку дезадаптаційних показників імунограми менше ніж 20,0 % від загальної кількості отриманих даних – ризик неконтрольованого перебігу захворювання низький, від 20,0 % до 35,0 % – помірний, більше 35,0 % – високий.

Все вищевказане дістало подальший розвиток та вперше було запропоновано для практичного застосування алгоритм прогнозування неконтрольованого перебігу БА на основі оцінки об'єктивних та суб'єктивних симптомів, аналізу результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження та прорахунку основних та додаткових факторів ризику розвитку неконтрольованого перебігу захворювання.

Вперше встановлено ефективність застосування у комплексній терапії хворих на БА антиоксидантів для відновлення функціонального стану та попередження розвитку патологічних змін кардіореспіраторної та гемореологічної систем. Застосування препаратів на основі гінкголідів та білобалідів 3-х місячним курсом дозволяє підвищити метаболічну вартість виконаної роботи на 32,0 %, рівня максимально можливого виконаного навантаження на 37,0 %, кисневої вартості роботи на 27,0 %, ефективності споживання кисню при виконанні максимального навантаження на 36,0 %, кисневого пульсу на 24,0 %. Додаткове призначення етилметилгідроксиперидин сукцинату 3-х місячним курсом нормалізує рівень як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску, знижуючи середньодобову амплітуду його коливання вище фізіологічної норми при повсякденній фізичній активності у 75,5 % хворих на БА, підвищує рівень виконаної роботи у 92,9 % пацієнтів, збільшує кисневу вартість виконаної роботи у 92,3 % обстежуваних та покращує показник максимального споживання кисню на піку навантаження у 90,5 % хворих, нормалізує максимальну частоту серцевих скорочень на висоті фізичного навантаження у 88,1 % пацієнтів, а також відновлює Z-потенціал еритроцитів у 78,0 % хворих та знижує гіпоксичну анізотропію сировотки крові у 68,2 % обстежуваних. Комплексний препарат, до складу якого входять L – карнітин, γ -аміномасляна кислота, лізин, коензими вітаміну B₁₂ та B₆ після 3-х місячного курсу у комплексному лікуванні хворих на БА дозволяє знизити у 24,5 % хворих випадки виникнення шлуночкових ектопій, у 10,8 % – передсердних ектопій, знизити хронотропну реакцію серця на фізичне навантаження у 15,5 % хворих, попередити втрату Z-потенціалу еритроцитів у відповідь на фізичне навантаження у 14,5 % досліджуваних.

Практичне значення отриманих результатів. Визначення функціонального стану кардіореспіраторної системи та прорахунок середньорічної динаміки рівня виконаної роботи, рівня фізичного навантаження та максимальної аеробної витривалості дозволяє оцінити фізичну активність хворих на БА, дає змогу прогнозувати контрольованість перебігу захворювання та дати вітальний прогноз для пацієнта (при контрольованому перебігу захворювання фізіологічне середньорічне зниження РВР не повинно перевищувати 2 Вт на рік, максимально можливе фізіологічне зниження РФН не більше 0,5 % рік, АВ повинна знижуватись до 1 мл/рік).

Скринінгове застосування методик із визначення адаптаційного потенціалу, кардіореспіраторного резерву, аеробної витривалості, індексу фізичного стану і здоров'я хворих на БА дозволяє оцінити та прогнозувати ризики неконтрольованого перебігу бронхіальної астми, визначити рівень фізичної активності та якості життя, проконтролювати ефективність лікування індивідуально для кожного хворого.

Необхідним є визначення біофізичних характеристик еритроцитів та сироватки крові, особливо при перебізі БА середнього та тяжкого ступеня, що дасть змогу прогнозувати контрольованість перебігу захворювання навіть за відсутності клініко-функціональних її проявів (при наявності у периферичній крові мікроцитів $>50,0$ % шанси неконтрольованого перебігу БА зростають в 6,23 рази, а при зростанні сорбційної ємкості еритроцитів крові $> 50,0$ % – шанси збільшуються до 3 разів, а зниження осмотичної стійкості еритроцитів до 5 разів відповідно).

Необхідно всім хворим на БА (особливо при обтяжливому перебізі хвороби) проводити планове імунологічне обстеження із визначенням ступеня ризику розвитку неконтрольованого перебігу захворювання. При тяжкому, а особливо при неконтрольованому перебізі хвороби необхідне тестування із визначенням стероїдорезистентності лімфоцитів для прогнозу перебігу БА у кожному конкретному випадку і своєчасною провести корекцією лікування.

Науково обгрунтованим є визначення хворим на БА основних та додаткових критеріїв ризику неконтрольованого перебігу захворювання, адже п'ять основних та десять додаткових факторів ризику підвищують шанс неконтрольованого перебігу до 18 разів (високий), три основні та п'ять додаткових критеріїв дають помірний ризик неконтрольованого перебігу, два основні та три додаткових критерії – 1,8 (шанс низький).

Запропоновано алгоритм прогнозування контрольованості перебігу БА, що комплексно враховує всі дезадаптаційні зміни функціонального стану кардіореспіраторної, гемореологічної та імунної систем і дає можливість зорієнтуватись як при первинному огляді хворого, так і проконтролювати в подальшому перебіг хвороби в процесі комплексного лікування.

Науково доведена доцільність курсового раз на рік 3-х місячного застосування у комплексному лікуванні хворих на БА (особливо при перебігу БА середнього та тяжкого ступеня) або препаратів на основі гінкголідів та білобалідів, або етилметилгідроксиперидин сукцинату або комплексного препарату, до складу якого входять L – карнітин, γ -аміномасляна кислота, лізин, коензими вітаміну B_{12} та B_6), які в однаковій мірі ефективно відновлюють функціональний стан кардіореспіраторної системи, запобігають розвитку у ній патологічних змін та попереджують зниження фізичної працездатності та відновлюють фізичну активність.

За результатами дисертаційної роботи отримано п'ять патентів України на корисну модель: «Спосіб профілактики загострень бронхіальної астми» (пат. 56728 Україна № u 2010 08298); «Спосіб профілактики прогресування патологічних змін системи кровообігу у хворих на бронхіальну астму» (пат. 86411, Україна № u 201309018); «Спосіб попередження зниження фізичної працездатності у хворих

на бронхіальну астму» (пат. 101920 Україна. № у 2015 02794); «Спосіб відновлення фізичної активності у хворих на бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості» (пат. 114891 Україна. № у 2016 09935); «Спосіб прогнозування неконтрольованого перебігу бронхіальної астми» (пат. 142988 Україна. № у 2019 11776).

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати роботи впроваджено в практичну діяльність відділення бронхообструктивних хвороб легень у хворих на туберкульоз, відділення інтерстиціальних і бронхообструктивних захворювань легень у хворих на туберкульоз ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», центру пульмонології, алергології і клінічної імунології клінічна лікарня «Феофанія».

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 6 інформаційних листів: «Спосіб профілактики прогресування патологічних змін системи кровообігу у хворих на бронхіальну астму» (м. Київ, 2011 р.), «Спосіб профілактики прогресування патологічних змін системи кровообігу у хворих на бронхіальну астму» (м. Київ, 2013 р.), «Спосіб попередження зниження фізичної працездатності у хворих на бронхіальну астму» (м. Київ, 2016 р.), «Спосіб відновлення фізичної активності у хворих на бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості» (м. Київ, 2017 р.), «Експрес оцінка фізичного стану хворих на бронхіальну астму», (м. Київ, 2018 р.), «Спосіб прогнозування неконтрольованого перебігу бронхіальної астми» (м. Київ, 2020 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертанту належить ідея дослідження. Пошукачка самостійно проаналізувала наукову літературу та патентну інформацію за темою дисертації, визначила актуальні напрямки досліджень, сформулювала мету та завдання наукової роботи, розробила всі положення дисертаційної роботи, проводила відбір та клінічне обстеження частини хворих. Авторкою складена комп'ютерна база клінічного матеріалу на хворих, проведено її статистичне опрацювання, інтерпретація одержаних результатів та зіставлення з літературними даними. Текстова та графічна оформлення результатів досліджень належить авторці. Усі наукові результати проведених досліджень, що виносяться на захист, висновки і практичні рекомендації отримані і сформульовані авторкою самостійно. У наукових працях, опублікованих зі співавторами, дисертанткою сформульована ідея дослідження, проведена статистична обробка матеріалу та його аналіз, зроблено узагальнення та сформульовані висновки.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладено та обговорено на міжнародній науково-практичній конференції «Вплив медичної науки на розвиток медицини» (м. Львів, 2012), ХХІХ науково-практичній конференції із міжнародною участю «Ліки – людині» (м. Київ, 2012), міжнародній науково-практичній конференції «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості, як пріоритетна функція держави» (м. Одеса, 2012), міжнародній науково-практичній конференції «Вплив медичної науки на розвиток медицини» (м. Львів, 2012), міжнародній науково-практичній конференції «Ключові питання у сфері медицини у ХХІ ст.» (м. Одеса, 2014), міжнародній науково-практичній

конференції «Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності» (м. Дніпропетровськ, 2014), міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика» (м. Київ, 2014), міжнародній науково-практичній конференції «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави» (м. Одеса, 2014), міжнародній науково-практичній конференції «Перспективні напрямки розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук» (м. Дніпропетровськ, 2014), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасний вимір медичної науки та практики» (м. Дніпропетровськ, 2014), міжнародній науково-практичній конференції «Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук» (м. Київ, 2014), міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика XXI століття» (м. Київ, 2015), міжнародній науково-практичній конференції «Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку» (м. Львів, 2015), міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.» (м. Львів, 2015), міжнародній науково-практичній конференції «Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення» (м. Київ, 2015), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасна медицина: актуальні питання» (м. Одеса, 2015), IV конференції «Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення» (м. Дніпропетровськ, 2016), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання медицини, ветеринарії та фармакології» (м. Київ, 2016), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні наукові дослідження представників медичної науки – прогрес медицини майбутнього» (м. Київ, 2017), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» (м. Дніпро, 2017), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медицина XXI століття: перспективні та пріоритетні напрями наукових досліджень» (м. Дніпро, 2017), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Вплив науково-технічного прогресу на розвиток медичної науки та практики: реалії сьогодення» (м. Київ, 2017), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука та практика: Актуальні питання взаємодії» (м. Київ, 2017), Всеукраїнській науково-практичній конференції на тему «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах близького зарубіжжя» (м. Київ, 2017), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука та практика: актуальні питання взаємодії» (м. Київ, 2017), міжнародній науково-практичній конференції «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини» (м. Львів, 2019), Конгресі Європейської академії алергії та клінічної імунології (ЕААСІ) (Лондон, 2020), міжнародній інтернет–конференції американської торакальної асоціації (ATS) (2020).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 49 друкованих робіт, у тому числі 1 зарубіжна монографія, 25 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих Міністерством освіти і науки України, та у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз даних (7 статей одноосібних), 26 робіт у вигляді матеріалів з'їзду, конгресів і науково-практичних конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 410 сторінках друкованого тексту. Складається із вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та 2 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 358 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 67 таблицями та 57 рисунками. Список використаних джерел містить 318 найменувань, із них 183 іноземних.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт і методи дослідження.

Для вирішення задач дослідження об'єктом вивчення були 480 хворих на БА, із них 194 чоловіки та 286 жінок, із перебігом хвороби від легкого до важкого ступеня тяжкості та контрольованим, неконтрольованим та частково контрольованим перебігом захворювання, які протягом 2009-2019 рр. були обстежені та проліковані у відділенні пульмонології та у відділенні бронхообструктивних хвороб легень у хворих на туберкульоз ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (табл. 1). Критеріями включення були: чоловіча чи жіноча стать, вік від 18 до 75 років, наявність бронхіальної астми та отримуване лікування захворювання згідно критеріїв, визначених в наказі МОЗ України №868 від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі», відсутність прийому системних кортикостероїдних ліків мінімум протягом двох тижнів до включення у дослідження, діагноз «бронхіальна астма», встановлений не менше, ніж за 12 міс до включення, відсутність важкої клінічно значущої не контрольованої супутньої патології, можливість та бажання пацієнта брати участь у дослідженнях з наявністю письмової інформованої згоди на участь із підписом пацієнта після його ознайомлення з інформацією для учасника наукового клінічного дослідження у відповідності з Українським законодавством, з вимогами GCP/ICH та Комісії з питань етики НІФП НАМНУ. Критерії виключення об'єктів вивчення з дослідів: наявність у хворого інших тяжких захворювань (туберкульозу, СНІДу, декомпенсованої печінкової, ниркової недостатності та ін.), які суттєво впливають на його стан, клінічні та імунологічні показники, лікування, вагітність; прохання пацієнта про його відсторонення від дослідження.

Таблиця 1

Розподіл хворих за віком і статтю

Вік	Кількість хворих		
	чоловіки	Жінки	усього
< 20 років	0	0	0
21 - 30	10	15	25
31 - 40	24	36	60
41 - 50	79	92	171
> 50 років	81	143	224
Усього	194	286	480

Розподіл хворих за ступенем тяжкості та контрольованістю перебігу БА представлено у табл.2. При постановці діагнозу БА враховувався анамнез, клінічні симптоми, показники функції зовнішнього дихання, зворотність обструкції у пробі із бронхолітиками. Усі хворі увійшли у проспективне контрольоване рандомізоване дослідження. У якості контролю було обстежено 50 здорових добровольців, що не мали тяжкої клінічно значимої патології.

Таблиця 2

Розподіл хворих за перебігом та тривалістю БА

Групи хворих	Усього	Кількість хворих			
		до 1 року	до 3-х років	до 10 років	> 10 років
Легкий перебіг	92	24	68	0	0
Середньої тяжкості	250	0	36	63	51
контрольована	81	0	15	38	28
неконтрольована	69	0	21	25	23
Тяжка	138	0	23	60	53
частково	95	0	18	49	26
контрольована	43	0	5	11	27
неконтрольована	43	0	5	11	27
Усього	480	24	186	246	208

В процесі виконання роботи за характером отриманого додаткового комплексного лікування були сформовані три підгрупи:

30 хворих на контрольовану та 30 хворих на неконтрольовану БА середнього ступеня тяжкості, які в періоді ремісії БА протягом 90 днів щодня додатково приймали перорально препарат, до складу якого входять L – карнітин, γ -аміномасляна кислота, лізин, коензими вітаміну B₁₂ та B₆) по 1 капсулі 3 рази на добу після прийому їжі;

30 хворих на контрольовану та 30 хворих на неконтрольовану БА середнього ступеня тяжкості, які в періоді ремісії БА протягом 90 днів щодня додатково приймали перорально препарат, до складу якого входять гінкголіди та білобаліди, по 1 капсулі 2 рази на добу після прийому їжі;

30 хворих на контрольовану та 30 хворих на неконтрольовану БА середнього ступеня тяжкості, які в періоді ремісії БА протягом 90 днів отримували щодня препарат, до складу якого входить етилметилгідроксипіридин сукцинат, по 1 таблетці під плівковою оболонкою (125 мг) 2 рази на добу після прийому їжі.

Дизайн дисертаційного дослідження включав:

1-й фрагмент – проспективне обсерваційне дослідження клініко-функціональних особливостей бронхіальної астми різного ступеня контрольованості захворювання, з комплексною оцінкою стану респіраторної та серцево-судинної систем (спірометрія, бодіплетизмографія, холтерівське моніторування, ЕКГ), визначенням фізичної активності (велоергоспірометрія), аналізом морфологічних та біофізичних характеристик еритроцитів і сировотки крові (іонометрія, метод крайової дегідратації біологічних рідин). Контрольованість астми визначалась за допомогою опитувальників АСТ та АСQ.

Проведено проспективне обсерваційне і ретроспективне когортне дослідження з вивчення показників адаптивного імунітету, особливостей спонтанного і індукованого глюкокортикоїдами апоптозу лімфоїдних клітин із визначенням основних та додаткових факторів ризику неконтрольованого перебігу астми (лабораторні та імунологічні дослідження проводились на базі клініко – біохімічної лабораторії та лабораторії клінічної імунології ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»). Визначалась загальна кількість лейкоцитів крові із підрахунком вмісту лімфоцитів (Лф), моноцитів (Мц) та гранулоцитів (Гр), у тому числі нейтрофілів та еозинофілів, оцінювався функціональний стан фагоцитуючих клітин – Мц та Гр, Т- і В-систем імунітету, природних кілерів, розраховувався імунорегуляторний індекс (ІРІ). Проліферативна активність лімфоцитів та вплив на неї дексаметазону оцінювалась в культурах цільної крові шляхом визначення реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) з аналізом даних морфологічного дослідження. Розраховувався індекс пригнічення дексаметазоном проліферативної відповіді лімфоцитів на фітогемаглютинін ІДМ. Функціональну активність В-клітин оцінювали за рівнями Іg класів А, М, G, та Е у периферичній крові, що визначалось методом твердофазного імуоферментного аналізу. Рівні середньо-молекулярних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) оцінювались у тесті мікропреципітації в поліетиленгліколі із використанням комерційних тест-систем і обліком результатів на аналізаторі-спектрофотометрі. Функціонування фагоцитуючих клітин (моноцитів та гранулоцитів) оцінювали за їх здатністю до поглинання тест-об'єктів, мічених флюорохромами та рівнями продукції активних форм кисню, що визначались методом проточної цитофлюориметрії. Всі дослідження проводились протягом десяти років із інтервалом порівняльного аналізу отриманих результатів кожні п'ять років.

2-й фрагмент – проспективне дослідження адаптаційного потенціалу, кардіореспіраторного резерву, аеробної витривалості, індексу фізичного стану та здоров'я, експрес оцінка фізичної активності хворих. На основі отриманих результатів проводились розрахунки середньорічного зниження фізичної працездатності, максимально можливого фізичного навантаження, максимальної аеробної витривалості в залежності від контрольованості захворювання. Проспективне дослідження ефективності антиоксидантів, а саме: препарату, до складу яких входить L – карнітин, γ -аміномасляна кислота, лізин, коензими вітаміну

В₁₂ та В₆), препарату на основі гінголідів та білобалідів, а також етилметилгідроксипіридин сукцинату. На основі отриманих даних було удосконалено комплексну терапію бронхіальної астми.

3-й фрагмент – ретроспективне когортне дослідження та аналіз адаптаційних та патологічних змін респіраторної, серцево-судинної, гемореологічної та імунної систем при бронхіальній астмі, оцінка довготривалої динаміки фізичної активності хворих на БА в залежності від контрольованості захворювання, прорахунок ризиків розвитку неконтрольованого перебігу хвороби, розробка алгоритму обстеження хворого для впровадження в повсякденну лікувальну практику.

Статистична та математична обробка матеріалу проводилась із оцінкою достовірності відмінностей за параметричними та непараметричними методами статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера, U-критерію Уїлкоксона–Манна–Уїтні. Визначення чинників ризику виникнення неконтрольованого перебігу оцінювали за допомогою відношення шансів (ВШ) за чотирьохпольною таблицею, побудованою за принципом порівняння двох груп за наявністю та відсутністю ознаки, що вивчається. Для перевірки наявності зв'язку між змінними (прогностичними критеріями) та результатами підтвердженого неконтрольованого перебігу бронхіальної астми, застосовували аналіз таблиці виду 2xK. Результати досліджень оброблені з використанням ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Office Professional 2003, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297).

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті дисертаційної роботи визначено, що дезадаптаційними процесами кардіореспіраторної системи у хворих на БА є дисфункція як респіраторної системи при фізичному навантаженні (зростання хвилинного об'єму дихання за рахунок частоти дихання, збільшення продукції та зменшення виведення вуглекислого газу, зменшення об'єму, резерву вентиляції та засвоєння кисню легеньми), так і функціональне виснаження серцево-судинної системи (низький резерв частоти серцевих скорочень на максимумі навантаження та процент кисню екстрагованого з одного ударного об'єму серця, високий рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень в спокої), наслідком чого є прогресуюче зниження фізичної активності. На вираженість прояву впливає ступінь тяжкості, а на прогресування – контрольованість захворювання.

Установлено зниження РВР при контрольованому перебізі БА середньої тяжкості від 2,01 Вт до 3,45 Вт на рік, РФН на 25,3 % від вихідного рівня, АВ від 0,5 МЕТ на рік, при тяжкому частково контрольованому перебізі БА РВР погіршувалось від 2,7 Вт до 6,2 Вт на рік, РФН на 54,7 %, АВ від 3,5 МЕТ. При неконтрольованому перебізі БА середнього ступеня зниження РВР було від 4,5 Вт до 5,6 Вт на рік, РФН від 2,4 % на рік, АВ від 1,5 МЕТ, в той же час при тяжкому неконтрольованому перебізі БА РВР знижувався від 4,2 Вт до 9,2 Вт на рік, РФН на 74,6 %, АВ від 8,5 МЕТ.

На основі отриманих даних розроблено алгоритм комплексного оцінювання фізичної активності хворих різного ступеня тяжкості та контрольованості перебігу

БА, що полягає у визначенні кардіореспіраторного резерву, аеробної витривалості, максимального споживання кисню, фізичної працездатності, індексу фізичного стану та адаптаційного потенціалу та дозволяє провести ранню діагностику патологічних дезадаптаційних змін функціонального стану дихальної та серцево-судинної систем, оцінити контрольованість перебігу захворювання та своєчасно відкоригувати лікування у даної категорії хворих.

Визначено, що дезадаптаційними змінами морфологічних та біофізичних характеристик еритроцитів і сировотки крові у хворих на БА є низька відносно фізіологічної норми сорбційна ємність та осмотична стійкість клітин, високий градієнтний мембранний потенціал та коефіцієнт розподілу метиленового синього між еритроцитом та зовнішнім середовищем, низький Z-потенціал еритроцитарної мембрани, більше 50,0 % дегенеративних морфотипів в периферичній крові, гіпоксична анізотропія сировотки крові. При контрольованому або частково контрольованому перебізі БА вищевказані характеристики стабільні у часі, при неконтрольованому – відбувається зниження деформаційної здатності еритроциту на 30,5 %, його осмотичної стійкості на 41,2 %, Z -потенціалу мембрани на 24,8 %, середнього діаметру клітини на 40,0 %, незворотня сферуляція у 60,5 % хворих.

Установлено, що при контрольованому перебізі БА зміни з боку лейкограми мінімальні і характеризуються зменшенням у 33,3 % випадках абсолютного вмісту моноцитів і гранулоцитів, еозинофілією у 44,4 %, адаптаційним зменшенням відносного вмісту пан-Т-клітин переважно за рахунок Т-хелперної субпопуляції та збільшенням відносної кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів, у 44,8 % випадків без збільшення їх абсолютного вмісту. У 88,9 % випадків спостерігається зростання абсолютної кількості В-клітин, у кожного третього хворого – рівня Ig E, у кожного п'ятого – рівня середньо-молекулярних циркулюючих імунних комплексів.

За результатами досліджень проведено диференціювання адаптаційних та патологічних імунологічних механізмів при БА. До адаптаційних змін відноситься зниження вмісту пан-Т-клітин, Т-хелперів, імунорегуляторного індексу, проліферативної відповіді Т-лімфоцитів на мітоген, підвищення вмісту цитотоксичних Т-клітин, зменшення вмісту В-клітин, зростання рівнів Ig A і Ig G4, вмісту НК-клітин, поглинальної здатності гранулоцитів і моноцитів, зниження продукції ними активних форм кисню, посилення спонтанного та активаційного апоптозу лімфоцитів, виразна інгібіція дексаметазоном проліферативної відповіді Т-клітин на ФГА (75,0 % та вище), індукція дексаметазоном активаційного апоптозу Лф.

Проявами імунологічної дезадаптації у хворих на БА є лейкоцитоз, лімфоцитоз, еозинофілія, гранулоцитоз, нейтрофіліоз та моноцитоз, високі рівні Ig E і циркулюючих імунних комплексів, відсутність чи пригнічення спонтанного та активаційного апоптозу лімфоцитів, відсутність інгібіції дексаметазоном проліферативної відповіді Т-клітин на ФГА, відсутність індукції дексаметазоном активаційного апоптозу Лф, що притаманні стероїдорезистентним хворим на БА (рис.1).

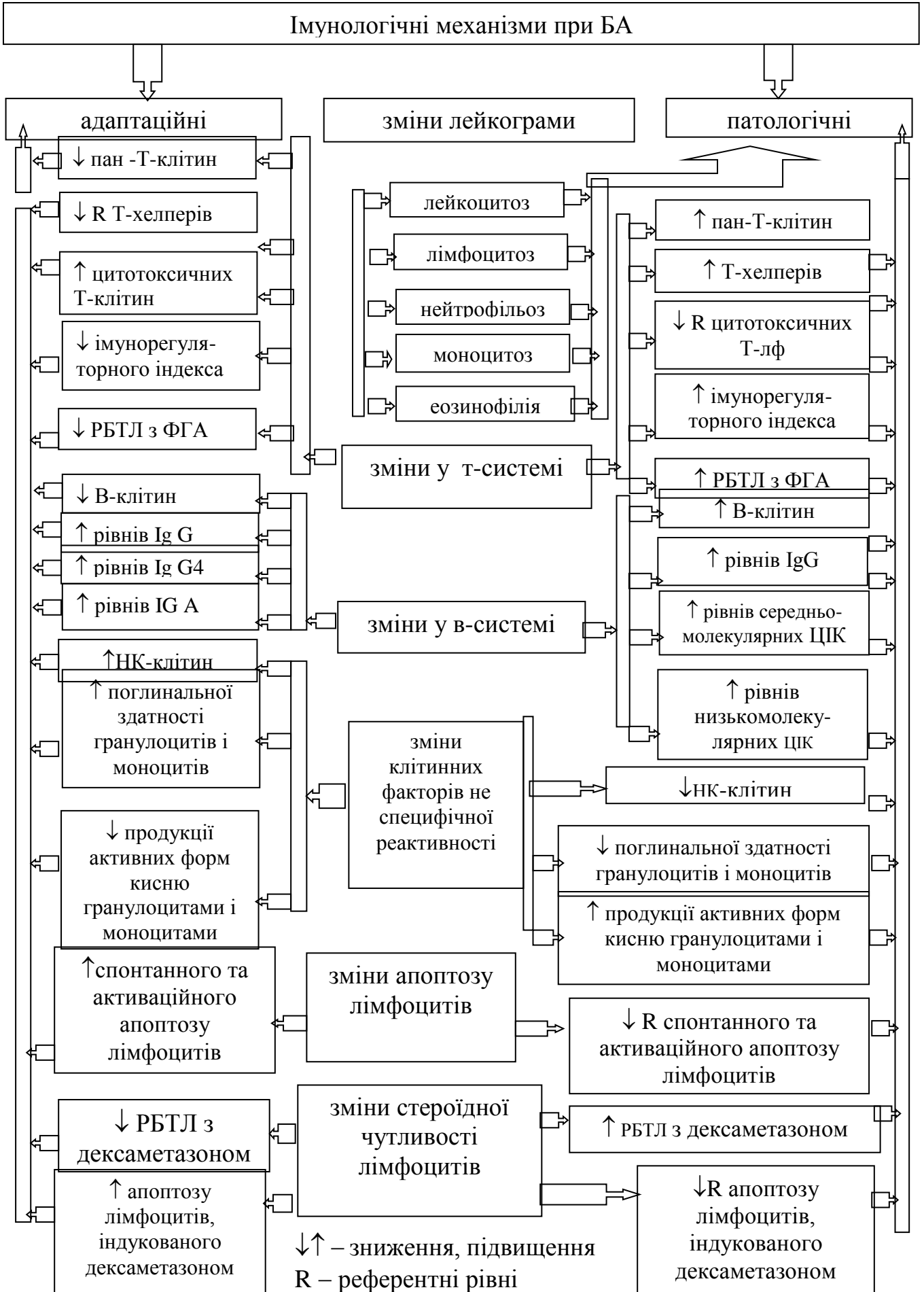


Рис. 1 – Диференціювання адаптаційних та патологічних імунологічних механізмів при бронхіальній астмі

Установлено: при контрольованому перебізі БА відбувається посилення спонтанного апоптозу на 317,3 % у 72,7 % пацієнтів, при неконтрольованому – на 117,5 % у 18,8 % хворих, посилення апоптозу Лф, індукованого дексаметазоном відбувається на 151,9 % у 54,5 % хворих на контрольовану БА, при неконтрольованому перебігу хвороби на 58,8 % у 31,3 % випадків. Ознаки резистентності лімфоцитів до глюкокортикостероїдів мали місце у 25,0 % хворих на бронхіальну астму, у 5,8 % випадків резистентність була абсолютною, відносною – у 19,2 %.

Встановлено, що при відсотку дезадаптаційних показників імунограми менше ніж 20,0 % від загальної суми отриманих результатів імунологічного дослідження – ризик розвитку неконтрольованого перебігу БА низький, від 20,0 % до 35,0 % – помірний, від 35,0 % – високий.

Визначено основні та додаткові фактори ризику неконтрольованого перебігу бронхіальної астми. До основних факторів, що достовірно збільшують вірогідність неконтрольованості хвороби належать: тривалість БА більше 10 років, тривала персистенція умовно патогенної мікрофлори у верхніх дихальних шляхах, наявність позитивного алергологічного анамнезу у хворого, низька прихильність до прийому базисної терапії, хронічний бронхоспазм зі зниженням газообмінної функції у кардіореспіраторній системі при виконанні навантаження, середньорічне зниження толерантності до фізичного навантаження більше ніж 2 Вт на рік, фізичної активності більше 0,5 % рік, енергодіяльності >1 мл/рік, рівень максимально можливого фізичного навантаження <70,0 % від належного віку і статі, адаптаційний потенціал <4 балів, кардіореспіраторний резерв >2 балів, індекс фізичного здоров'я <4 балів, >50 % патологічних морфозформ еритроцитів в циркулюючій крові, підвищення сорбційної ємності еритроцитів крові та зниження їхньої осмотичної стійкості вдвічі, комбінація патологічних дезадаптаційних показників >35,0 %.

До додаткових критеріїв відносяться: належність до жіночої статі, профшкідливість в анамнезі, тяжкі загострення, позитивні алергопроби, коморбідна патологія серцево-судинної системи, ендокринної системи, метаболічний синдром, а також гіперінфляція дихальної системи, зменшення дифузійної здатності та альвеолярної вентиляції легень, максимального споживання кисню на висоті навантаження та виведення вуглекислого газу, також наростання анаеробної фракції роботи, зниження максимального споживання кисню при виконанні фізичного навантаження, показника реакції серцево-судинної системи на затримку дихання, порушення функціонального стану серцево-судинної системи, порушення біофізичних показників еритроцитарної мембрани та кристалооптичних характеристик крові, а також наявність комбінування імунологічних параметрів, що підвищують ризик неконтрольованого перебігу БА від 21,0 %

В результаті проведення оцінки отриманих результатів імунологічного дослідження розроблено імунологічну бальну шкалу оцінки ризику розвитку неконтрольованого перебігу БА, що полягає у тому, що якщо при сума

патологічних дезадаптаційних показників імунограми більша ніж 20 балів – то ризик неконтрольованого перебігу астми надзвичайно високий, незалежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання, від 17 до 9 балів – високий, від 8 до 12 балів – помірний, а 7 балів і нижче – астма контрольована (див. рис. 2). Було окреслено ступені ризику переходу БА в неконтрольований стан. А саме: якщо сума дезадаптаційних показників імунограми $< 20,0\%$ – ризик низький, від $20,0\%$ до $35,0\%$ – помірний, а $> 35,0\%$ – високий.



Рис. 2 Бальна оцінка ризику втрати контролю над бронхіальною астмою

Розроблено діагностичний алгоритм прогнозування неконтрольованого перебігу БА для практикуючого лікаря з метою скринінгового застосування в рутинній практиці, що проводиться у декілька етапів (рис. 3).

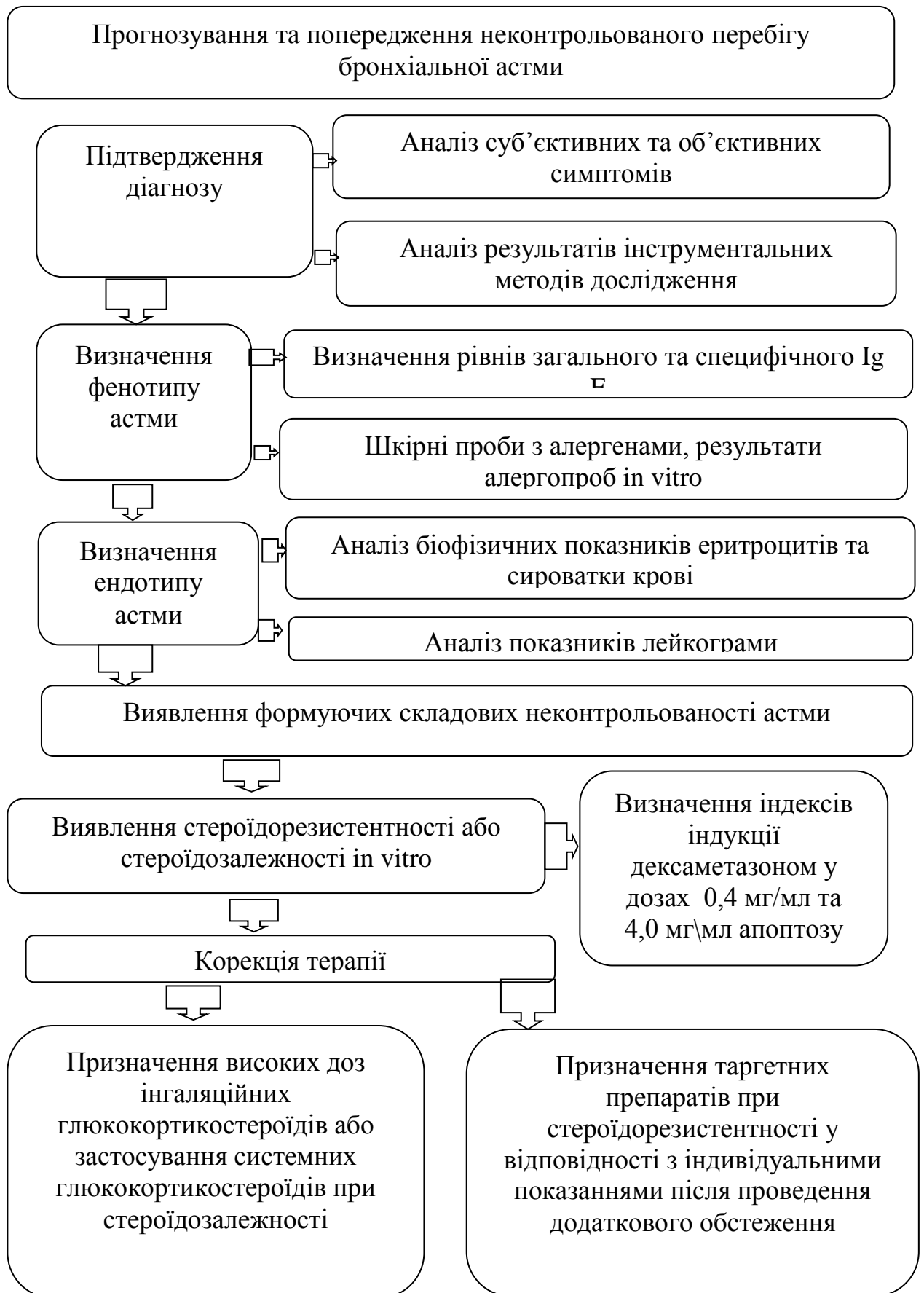


Рис. 3 – Прогнозування неконтрольованого перебігу бронхіальної астми

На першому етапі оцінюється контроль БА із застосуванням двох тестових опитувальників: АСТ та АСQ тест. На другому етапі проводиться додаткове комплексне клініко-функціональне та лабораторне обстеження хворого (функціональне тестування із визначенням адаптаційного потенціалу, кардіореспіраторного резерву та індексу фізичного здоров'я, проведення мікробіологічного дослідження змивів із носа, горла та посів харкотиння, спірометрія, бодіплетизмографія, кардіореспіраторне функціональне тестування, холтерівське моніторування ЕКГ, мазок крові із дослідженням біофізичних характеристик еритроцитів та сироватки крові, загальне імунологічне дослідження із визначенням основних та додаткових факторів ризику неконтрольованого перебігу астми. Ризик неконтрольованого перебігу БА, якщо є 4 основних та 5 додаткових факторів.

Установлена ефективність антиоксидантних препаратів у комплексній терапії хворих на БА, що сприяють відновленню функціонального стану та попереджують розвиток та прогресування патологічних змін кардіореспіраторної та гемореологічної систем. Застосування препаратів на основі гінголідів та білобалідів 3-х місячним курсом дозволяє підвищити метаболічну вартість виконаної роботи на 32,0 %, рівня максимально можливого виконаного навантаження на 37,0 %, кисневої вартості роботи на 27,0 %, ефективності споживання кисню при виконанні максимального навантаження на 36,0 %, кисневого пульсу на 24,0 %. Додаткове призначення етилметилгідроксиперидин сукцинату 3-х місячним курсом нормалізує рівень як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску знижуючи середньодобову амплітуду його коливання вище фізіологічної норми при повсякденній фізичній активності у 75,5 % хворих на БА, підвищує рівень виконаної роботи у 92,9 % пацієнтів, збільшує кисневу вартість виконаної роботи у 92,3 % обстежуваних та покращує показник максимального споживання кисню на піку навантаження у 90,5 % хворих, нормалізує максимальну частоту серцевих скорочень на висоті фізичного навантаження у 88,1 % пацієнтів, зменшує частоту випадків виникнення депресії інтервалу ST з 3,0 % до 0,7 %, знижує відсоток випадків елевації сегмента ST (0,20 мВ) з 3,6 % до 0,8 %, відновлює Z-потенціал еритроцитів у 78,0 % хворих, знижує гіпоксичну анізотропію сироватки крові у 68,2 % обстежуваних. Комплексний препарат, до складу якого входять L – карнітин, γ -аміномасляна кислота, лізин, коензими вітаміну B₁₂ та B₆ після застосування протягом 3-х місяців у комплексному лікуванні хворих на БА дозволяє знизити у 24,5 % хворих випадки виникнення шлуночкових ектопій, у 10,8 % – передсердних ектопій, знизити хронотропну реакцію серця на фізичне навантаження у 15,5 % хворих, попередити втрату Z-потенціалу еритроцитів у відповідь на фізичне навантаження у 14,5 % досліджуваних.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішена важлива проблема сучасної пульмонології – розроблено та досліджено алгоритм комплексної діагностики адаптаційних та дезаптаційних функціональних змін дихальної, серцево-судинної, гемореологічної та імунної систем у хворих на бронхіальну астму із різною контрольованістю захворювання, окреслено фактори ризику та розроблена схема прогнозування і попередження неконтрольованого перебігу хвороби, удосконалено комплексне лікування із застосуванням препаратів, що запобігають розвитку та прогресуванню патологічних змін, сприяють відновленню функціонального стану серцево-судинної та гемореологічної систем організму, попереджують зниження фізичної працездатності та сприяють відновленню фізичної активності.

1. Установлено, що до дезаптаційних процесів кардіореспіраторної системи відносяться: дисфункція респіраторної системи при фізичному навантаженні (зростання хвилинного об'єму дихання за рахунок частоти дихання, збільшення продукції та зменшення виведення вуглекислого газу, зменшення об'єму, резерву вентиляції та засвоєння кисню легенями), функціональне виснаження серцево-судинної системи (низький резерв частоти серцевих скорочень на максимумі навантаження та процент кисню екстрагованого з одного ударного об'єму серця, високий рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень в спокої), наслідком чого є прогресуюче зниження фізичної активності. На вираженість прояву впливає ступінь тяжкості, а на прогресування – контрольованість захворювання.

2. Розроблено алгоритм комплексного оцінювання фізичної активності хворих різного ступеня тяжкості та контрольованості перебігу БА, що полягає у визначенні кардіореспіраторного резерву, аеробної витривалості, максимального споживання кисню, фізичної працездатності, індексу фізичного стану та адаптаційного потенціалу та дозволяє провести ранню діагностику патологічних дезаптаційних змін функціонального стану дихальної та серцево-судинної систем, оцінити контрольованість перебігу захворювання та своєчасно відкоригувати лікування у даної категорії хворих.

3. Установлено, що фізична активність хворих на БА, яка визначається шляхом прогностичного математичного моделювання із урахуванням середньорічної зміни рівня виконуваної роботи, рівня фізичного навантаження та максимальної аеробної витривалості достовірно знижується лише при неконтрольованому перебізі захворювання. А саме: при неконтрольованому перебізі БА середнього ступеня РВР знижувався від 4,5 Вт до 5,6 Вт на рік, РФН від 2,4 % на рік, АВ від 1,5 МЕТ, при тяжкому перебізі БА РВР знижувався від 4,2 Вт до 9,2 Вт на рік, РФН на 74,6 %, АВ від 8,5 МЕТ.

4. Доведено, що патологічні дезадаптаційні зміни у біофізичних показниках еритроцитів та сировотки крові визначаються лише при перебізі БА середнього та тяжкого ступеня із достовірним погіршенням при неконтрольованому перебізі захворювання та характеризуються низькою сорбційною ємністю, осмотичною стійкістю та Z-потенціалом еритроцитів, високим градієнтним мембранним потенціалом та коефіцієнтом розподілу метиленового синього між еритроцитом та зовнішнім середовищем, наявністю більше 50,0 % дегенеративних морфоформ еритроцитів в циркулюючій крові, гіпоксичною анізотропією сировотки крові.

5. Встановлено, що до дезадаптаційних змін показників імунітету у хворих на БА відносяться лейкоцитоз, лімфоцитоз, гранулоцитоз, еозинофілія, нейтрофіліоз, моноцитоз, збільшення абсолютної кількості пан-Т-клітин, Т-хелперів, зменшення вмісту цитотоксичних Т-Лф або їхніх референтних рівнів, зростання імунорегуляторного індексу, РБТЛ з ФГА, вмісту В-клітин, рівнів Ig E, Ig M, Ig G, середьомолекулярних та низькомолекулярних циркулюючих імунних комплексів, зниження рівнів Ig A, Ig G4, вмісту НК-клітин, падіння абсолютної кількості фагоцитуючих гранулоцитів і моноцитів, їх фагоцитарного числа, посилення продукції активних форм кисню гранулоцитами та моноцитами.

6. Доведено надзвичайно високий ризик розвитку неконтрольованого перебігу БА при сумі патологічних показників імунограми більше ніж 20 балів, незалежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання, при сумі балів від 17 до 9 балів ризик залишається високим, від 8 до 12 балів зберігається помірний ризик, а при сумі балів, що не перевищує 7 балів – астма контрольована.

7. Визначено ступені ризику переходу БА в неконтрольований стан: якщо відсоток дезадаптаційних показників імунограми не перевищує 20,0 % то ризик переходу низький, якщо складає 35,0 % – помірний, а якщо перевищує 35,0 % – високий.

8. Установлено, що при контрольованому перебізі БА середньої тяжкості відбувається посилення спонтанного апоптозу на 317,3 % у 72,7 % пацієнтів, при неконтрольованому – у 18,8 % хворих із виразністю 117,5 %. Посилення апоптозу Лф, індукованого дексаметазоном мало місце у 54,5 % хворих на контрольовану БА в середньому на 151,9 %, переважно за рахунок підвищення раннього апоптозу (у 63,6 % пацієнтів в середньому на 213,9 %). При неконтрольованій БА адаптаційне посилення апоптозу Лф, індукованого дексаметазоном мало місце тільки у 31,3 % випадків, і його виразність була у 2,7 разів меншою – 58,8 %.

9. Доведено, що фактори ризику, що достовірно збільшують вірогідність неконтрольованого БА є: тривалість астми більше 10 років, персистенція умовнопатогенної мікрофлори у верхніх дихальних шляхах, наявність позитивного алергологічного анамнезу у хворого, низька прихильність до прийому базисної терапії, хронічний бронхоспазм зі зниженням газообмінної функції у кардіореспіраторній системі при

виконанні навантаження, середньорічне зниження толерантності до фізичного навантаження більше ніж 2 Вт на рік, фізичної працездатності більше 0,5 % рік, енергодіяльності >1 мл/рік, рівень максимально можливого фізичного навантаження < 70,0 % від належного віку і статі, адаптаційний потенціал <4 балів, кардіореспіраторний резерв >2 балів, індекс фізичного здоров'я <4 балів, > 50 % патологічних морфозформ еритроцитів в циркулюючій крові, вдвічі підвищення сорбційної ємності еритроцитів крові та вдвічі зниження їхньої осмотичної стійкості, комбінація патологічних дезаптаційних показників > 35,0 %.

10. Доведена ефективність розробленого за результатами проведеного дослідження алгоритму діагностики та прогнозування неконтрольованого перебігу БА із урахуванням об'єктивних та суб'єктивних симптомів, аналізом інструментальних методів дослідження, встановленням фенотипу та ендотипу захворювання, виявленням формуючих складових неконтрольованості, бальною оцінкою патологічних показників імунограми.

11. Установлена ефективність застосування у комплексній терапії хворих на БА антиоксидантних препаратів, що сприяють відновленню функціонального стану та попереджують розвиток та прогресування патологічних змін кардіореспіраторної та гемореологічної систем. Застосування курсу препаратами на основі гінкголідів та білобалідів підвищує у хворих метаболічну вартість виконаної роботи на 32,0 %, рівень максимально можливого виконаного навантаження на 37,0 %, киснева вартість роботи на 27,0 %, ефективність споживання кисню при виконанні максимального навантаження на 36,0 %, кисневий пульс на 24,0 %.

Застосування етилметилгідроксиперидин сукцинату у комплексному лікуванні хворих на БА знижує середньодобову амплітуду коливання АТ вище фізіологічної норми при повсякденній фізичній активності у 75,5 % хворих, підвищує рівень виконаної роботи у 92,9 % пацієнтів, збільшує кисневу вартість виконаної роботи у 92,3 % обстежуваних, покращує показник максимального споживання кисню на піку навантаження у 90,5 % хворих, нормалізує максимальну частоту серцевих скорочень на висоті фізичного навантаження у 88,1 % пацієнтів, відновлює Z–потенціал еритроцитів у 78,0 % хворих, знижує гіпоксичну анізотропію сировотки крові у 68,2 % обстежуваних.

Застосування комплексного препарату, до складу якого входять L – карнітин, γ –аміномасляна кислота, лізин, коензими вітаміну B₁₂ та B₆ у комплексній терапії хворих на БА дозволяє знизити у 24,5 % хворих випадки виникнення шлуночкових ектопій, у 10,8 % – передсердних ектопій, знизити хронотропну реакцію серця на фізичне навантаження у 15,5 % хворих, попередити втрату Z–потенціалу еритроцитів у відповідь на фізичне навантаження у 14,5 % досліджуваних.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Обов'язковим є дослідження функціонального стану респіраторної та серцево-судинної систем у хворих на БА, оскільки саме від того, адаптаційні чи дезадаптаційні процеси превалюють в ній при фізичному навантаженні (як повсякденному так і при максимальному) залежить не лише ступінь тяжкості, а й контрольованість захворювання і вітальний прогноз пацієнта.

2. Моніторинг фізичної активності хворих на БА із застосуванням методики визначення адаптаційного потенціалу, кардіореспіраторного резерву, аеробної витривалості, індексу фізичного стану та здоров'я дозволяє оцінити ризики неконтрольованого перебігу хвороби і може застосовуватись у повсякденній рутинній практиці лікаря (як сімейного, так і пульмонолога).

3. У хворих на БА, особливо із тяжким та неконтрольованим перебігом захворювання, обов'язковим є визначення деформаційної здатності та осмотичної стійкості еритроцитів крові, адже при наявності у периферичній крові мікроцитів більше 50,0 % шанси неконтрольованого перебігу астми зростають в 6 разів, а при зростанні сорбційної ємкості еритроцитів крові більше 50,0 % – шанси збільшуються майже в тричі, зниження осмотичної стійкості еритроцитів в 5 разів.

4. Доцільно хворим на БА проводити планове імунологічне обстеження із визначенням ступеня ризику неконтрольованого перебігу хвороби. Якщо отриманий показник не перевищує 20,0 % – ризик вважається низьким, 21,0 % – 35,0 % – помірний, високим – якщо він перевищує 35,0 %. Хворим із неконтрольованим перебігом БА доцільно проводити додаткове тестування на визначення стероїдорезистентності лімфоцитів, що дозволяє заздалегідь спрогнозувати недостатню ефективність застосування кортикостероїдів, уникнути необґрунтованого їх призначення, своєчасно провести корекцію терапії та попередити втрату контролю над захворюванням.

5. Доцільним є застосування у хворих на БА (особливо при перебігу середнього та тяжкого ступеня) розробленого алгоритму прогнозу перебігу захворювання із урахуванням об'єктивних та суб'єктивних симптомів, даних інструментальних методів дослідження, фенотипу та ендотипу астми, факторів ризику для оцінки та попередження неконтрольованого перебігу хвороби.

6. Запропоновано курсове 3-х місячне застосування у комплексній терапії хворих на БА (особливо при обтяжливому перебізі захворювання) препаратів на основі гінголідів та білобалідів, етилметилгідроксиперидин сукцинату та комплексного препарату, до складу якого входять L – карнітин, γ -аміномасляна кислота, лізин, коензими вітаміну B₁₂ та B₆, що дозволяють відновити функціональний стан кардіореспіраторної системи, запобігти розвитку у ній патологічних змін, попередити зниження фізичної працездатності та відновити фізичну активність.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. New stages of development of modern science in Ukraine and EU countries / Y. Bandazheusk, N. Dubovay, V. Yekhalov, N. Khobotova, I. Liskevych, M. Pityk, V. Minukhin, V. Kazmirchuk, I. Torianyk, T. Moiseienko, V. Ivannik, I. Torianyk, J. Pidhirnyy, Z. Sadova-Chuba, V. Reshetylo, R. Sabadosh, O. Malyshevska, V. Stus, K. Barannik, Y. Feshchenko, L. Kuryk, G. Khrystian, N. Popova, I. Torianyk, D. Masiuk, A. Kokarev, T. Vasylenko, S. Derevianko, A. Golovko, O. Molodchenkova, O. Ryshchakova, P. Kudryavtsev, N. Kudryavtsev // Long-term dynamics of the functional state of the heart in patients with bronchial asthma depending on the severity and control of the disease. Monograph edited by authors. 4th ed. Riga, Latvia : «Baltija Publishing». 2019. 260 p. *Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання розділу «Long-term dynamics of the functional state of the heart in patients with bronchial asthma depending on the severity and control of the disease».*
2. Застосування циклоферону та піобактеріофагу для імунокорекції у хворих на бронхіальну астму з колонізацією верхніх дихальних шляхів умовно-патогенною мікрофлорою / Ю. І. Фещенко, І. Ф. Ільїнська, І. П. Турчина, Л. М. Курик, Ю. О. Матвієнко, І. В. Копосова, В. М. Петішкіна // Український пульмонологічний журнал. 2014. № 3. С.11–16. *Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*
3. Курик Л. М. Ефективність гінкголідів та білобалідів у комплексній корекції гомеостазу еритроцитів у хворих на астму / Л. М. Курик // Астма та алергія. 2014. № 2. С. 12–18. *Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Google Scholar.*
4. Особливості мікробіоценозу верхніх дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму у фазі загострення/ Ю. І. Фещенко, Л. М. Курик, І. П. Турчина, С. В. Миронченко // Укр. пульмонол. журн. 2014. № 2. С. 40–43. *Здобувачем зроблений огляд літератури, підбір клінічного матеріалу. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google scholar.*
5. Вплив піобактеріофагу на стан імунної системи хворих на бронхіальну астму при його застосуванні на тлі базисної терапії / І. Ф. Ільїнська, Ю. І. Фещенко, Л. М. Курик, І. П. Турчина // Сімейна медицина. 2014. № 2. С. 112–117. *Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar, WorldCat, CrossRef.*
6. Features of cardio-vascular system functional state in patients with bronchial asthma at the background of long term pathogenic organisms persistence in the upper respiratory tract / Y. I. Feshchenko, N. V. Parkhomenko,

N. A. Prymushko, L. V. Rolik, L. M. Kuryk, I. P. Turchyna, S. G. Yasyr, S. V. Myronchenko // Астма та алергія. 2014. № 3. С. 5–12. *Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі, Google Scholar.*

7. Фізична активність хворих на бронхіальну астму залежно від контрольованості перебігу захворювання / Ю. І. Фещенко, Л. М. Курик, О. А. Канарський, І. П. Турчина // Астма та алергія. 2015. № 2. С. 5–11. *Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Google Scholar.*

8. Ginkgolides and bilobalides: new prospects for use in patients with bronchial asthma / Y. I. Feshchenko, N. A. Prymushko, N. V. Parkhomenko, L. M. Kuryk, A.A.Kanarskyi, I. P. Turchyna, O. I. Krylach // Астма та алергія. 2015. № 3. С. 5–12. *Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Google Scholar.*

9. Мембранні особливості еритроцитів крові у хворих на бронхіальну астму при виконанні фізичного навантаження / Ю. І. Фещенко, Н. А. Примушко, Н. В. Пархоменко, Л. М. Курик, В. В. Куц, І. П. Турчина, О. А. Канарський // Астма та алергія. 2015. № 4. С. 5–12. *Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*

10. Структурно-функціональні зміни еритроцитів крові у хворих на бронхіальну астму на фоні стандартного базового лікування при тривалому динамічному спостереженні / Ю. І. Фещенко, К. В. Назаренко, Л. М. Курик // Астма та алергія. 2016. № 1. С. 14–21. *Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar.*

11. Гінкголіди та білобаліди: нові перспективи застосування хворими на бронхіальну астму / Ю. І. Фещенко, Н. А. Примушко, Н. В. Пархоменко, Л. М. Курик, О. А. Канарський, І. П. Турчина, О. І. Криlach // Сімейна медицина. 2016. № 2(64). С. 141–145. *Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar, WorldCat, CrossRef.*

12. Ефективність гінкголідів і білобалідів у покращанні фізичної активності хворих на бронхіальну астму / Ю. І. Фещенко, Н. А. Примушко, Л. М. Курик, В. В. Куц, О. І. Адамчук, І. П. Турчина, О. А. Канарський, О. І. Криlach // Астма та алергія. 2016. № 2. С. 7–15. *Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка*

матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі *Google Scholar*.

13. Курик Л. М. Основні складові якості життя хворих на бронхіальну астму в залежності від ступеня тяжкості перебігу захворювання / Л. М. Курик // Астма та алергія. 2016. № 4. С. 16–24. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі *Index Copernicus, Google Scholar*.

14. Відновлення фізичної активності у хворих на бронхіальну астму / Ю. І. Фещенко, Л. М. Курик, В. В. Куц, Н. В. Пархоменко, Н. А. Примушко, І. П. Турчина, О. А. Канарський // Астма та алергія. 2017. № 1. С. 17–22. Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі *Index Copernicus, Google Scholar*.

15. Курик Л. М. Ethylmethylhydroxypyridine succinate in improving the quality of life in patients with bronchial asthma / Л. М. Курик // Астма та алергія. 2017. № 2. С. 19–22. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі *Index Copernicus, Google Scholar*.

16. Курик Л. М. Відновлення фізичної витривалості у хворих на бронхіальну астму / Л. М. Курик // Астма та алергія. 2017. № 3. С. 19–22. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі *Index Copernicus, Google Scholar*.

17. Курик Л. М. Вплив контрольованості перебігу бронхіальної астми на біофізичні характеристики еритроцитів крові / Л. М. Курик // Астма та алергія. 2019. № 2. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі *Index Copernicus, Google Scholar та WorldCat*.

18. Особливості змін показників Т-системи імунітету у хворих з різною контрольною здатністю бронхіальної астми та їх прогностичне значення/ Ю. І. Фещенко, І. Ф. Ільїнська, Л. М. Курик, Л. В. Ареф'єва, І. В. Копосова, В. М. Петішкіна, А. С. Фірсова, О. А. Канарський, І. П. Турчина // Астма та алергія. 2019. № 3. С. 7–16. Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі *Index Copernicus, Google Scholar та WorldCat*.

19. Курик Л. М. Фізична активність хворих на бронхіальну астму в залежності від контрольованості перебігу захворювання / Л. М. Курик // Укр. пульмонол. журн. 2019. № 4. С. 5–10. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі *Index Copernicus, Google Scholar та WorldCat*.

20. Kuryk L. M. Quality of life of patients with bronchial asthma depending on the control of disease / L. M. Kuryk // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). 2019. № 9 (66).Р. 7–11. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі *Index Copernicus*.

21. Спонтанний апоптоз лімфоцитів у хворих бронхіальну астму з різною її контрольованістю / Ю. І. Фещенко, І. Ф. Іллінська, Л. М. Курик, Ю. О. Матвієнко, Л. В. Ареф'єва // Астма та алергія. 2020. № 1. С. 5–13.

Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar та WorldCat.

22. Особливості індукованого дексаметазоном апоптозу лімфоцитів у хворих на бронхіальну астму з різною її контрольованістю / Ю. І. Феценко, І. Ф. Іллінська, Л. М. Курик, Ю. О. Матвієнко, Л. В. Ареф'єва, // Астма та алергія. 2020. № 3. С. 55–64. *Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar та WorldCat.*

23. Особливості змін показників В-системи імунітету у хворих з різною контрольованістю бронхіальної астми та їх прогностичне значення / Ю. І. Феценко, І. Ф. Іллінська, Л. М. Курик, Ю. О. Матвієнко, Л. В. Ареф'єва // East European Scientific Journal (Warsaw, Poland). 2020. № 8(60). С. 12–18. *Дисертантом здійснено огляд літератури, відбір та обстеження хворих, статистична обробка матеріалу і написання статті. Журнал зареєстровано у міжнародній наукометричній системі Index Copernicus, Google Scholar, WorldCat, CrossRef.*

24. Застосування препарату кардонат у профілактиці прогресування патологічних змін кардіореспіраторної системи у хворих на бронхіальну астму / Л. М. Курик, І. П. Турчина, О. І. Криlach // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Ключові питання у сфері медицини у XXI ст.» (м. Одеса, 25–26 січня 2014). 2014. № 1. С. 66–70.

25. Динаміка показників холтерівського моніторингу у хворих на бронхіальну астму з легким перебігом / Л. М. Курик, О. І. Адамчук,, О. І. Криlach // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності» (м. Дніпропетровськ, 14–15 лютого 2014). 2014. № 1. С. 52–57.

26. Особливості функціонального стану серцево-судинної системи у хворих на бронхіальну астму / Ю. І. Феценко, Л. М. Курик, О. А. Канарський // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика» (м. Київ, 7–8 лютого 2014). 2014. № 1. С. 48–52.

27. Вплив гінголідів та білобалідів на реологічну властивість крові у хворих на бронхіальну астму / Л. М. Курик, О. І. Адамчук, О. А. Канарський // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави» (м. Одеса, 21–22 лютого 2014). 2014. № 1. С. 40–44.

28. Клініко-функціональна ефективність препаратів, до складу яких входять гінголіди та білобаліди у комплексному лікуванні хворих на бронхіальну астму / Л. М. Курик, О. А. Канарський, О. І. Криlach // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Перспективні напрямки розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук» (м. Дніпропетровськ, 14–15 березня 2014). 2014. № 1. С. 53–57.

29. Застосування препаратів, до складу яких входять гінкголіи та білобаліди у профілактиці прогресування патологічних змін кардіореспіраторної системи у хворих на бронхіальну астму / Л. М. Курик, Н. А. Примушко, О. А. Канарський // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Сучасний вимір медичної науки та практики» (м. Дніпропетровськ, 13–14 червня 2014. № 1. С. 61–65.

30. Вплив тривалої персистенції патогенної мікрофлори на функціональний стан серцево-судинної системи у хворих на бронхіальну астму / Ю. І. Фещенко, Л. М. Курик, І. П. Турчина // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук» (м. Київ, 06–07 червня 2014). № 1. С. 64–68.

31. Профілактика прогресування патологічних змін системи кровообігу у хворих на бронхіальну астму / Ю. І. Фещенко, Л. М. Курик, К. В. Назаренко // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних та фармацевтичних наук» (м. Дніпропетровськ, 13 – 14 лютого 2015). № 1. С. 42–45.

32. Функціональний стан серцево-судинної системи у хворих на бронхіальну астму із неконтрольованим перебігом / Л. М. Курик, Н. В. Пархоменко, Н. А. Примушко // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика XXI століття.» (м. Київ, 6 – 7 лютого 2015). № 1. С. 54–57.

33. Можливості застосування гінкголідів та білобалідів у покращанні фізичної активності у хворих на бронхіальну астму перебігом / Л. М. Курик, І. П. Турчина, О. А. Канарський // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку» (м. Львів, 30 – 31 січня 2015). № 1. С. 47–49.

34. Гінкголіди та білобаліди: нові можливості у профілактиці прогресування патологічних змін кардіореспіраторної системи у хворих на бронхіальну астму / Л. М. Курик, Л. В. Ролік, О. І. Адамчук // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.». (м. Львів, 29 – 30 травня 2015). № 1. С. 43–45.

35. Гінкголіди та білобаліди у профілактиці прогресування патологічних змін кардіореспіраторної системи у хворих на бронхіальну астму / Л. М. Курик, О. І. Адамчук, О. І. Криlach // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення» (м. Київ, 6 – 7 листопада 2015). № 1. С. 31–35.

36. Функціональна ефективність гінкголідів у терапії бронхіальної астми / Л. М. Курик, О. А. Канарський, І. П. Турчина // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Сучасна медицина: актуальні питання». (м. Одеса, 20 – 21 листопада 2015). № 1. С. 43–47.

37. Якість життя у хворих на бронхіальну астму із легким персистуючим перебігом / Л. М. Курик // Матеріали IV конференції

«Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення» (м. Дніпропетровськ, 14 – 15 жовтня 2016). № 1. С. 35–37.

38. Динаміка якості життя у хворих на бронхіальну астму легкого персистуючого перебігу в залежності від контрольованості перебігу захворювання / Л. М. Курик // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання медицини, ветеринарії та фармакології» (м. Київ, 14 – 15 жовтня 2016). № 1. С. 12–15.

39. Гінкголіди і білобаліди в попередженні зниження фізичної працездатності хворих на бронхіальну астму / Л. М. Курик // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні наукові дослідження представників медичної науки – прогрес медицини майбутнього» (м. Київ, 31 березня – 01 квітня 2017). № 1. С. 78–81.

40. Покращання фізичної активності у хворих на бронхіальну астму / Л. М. Курик та ін. // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» (м. Дніпро, 07 – 08 квітня 2017). № 1. С. 54–58.

41. Покращання фізичної активності у хворих на бронхіальну астму / Л. М. Курик та ін. // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Медицина XXI століття: перспективні та пріоритетні напрями наукових досліджень» (м. Дніпро, 28 – 29 липня 2017). № 1. С. 50–55.

42. Можливість застосування антиоксиданту етилметилгідроксиперидин сукцинату у покращанні якості життя хворих на бронхіальну астму / Л. М. Курик та ін. // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Вплив науково-технічного прогресу на розвиток медичної науки та практики: реалії сьогодення» (м. Київ, 14 – 15 липня 2017). № 1. С. 50–54.

43. Можливість застосування антиоксидантів у покращанні якості життя хворих на бронхіальну астму / Л. М. Курик та ін. // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука та практика: Актуальні питання взаємодії» (м. Київ, 01 – 02 вересня 2017). № 1. С. 43–49.

44. Основні визначальні компоненти якості життя у хворих на бронхіальну астму легкого перебігу / Л. М. Курик та ін. // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах близького зарубіжжя» (м. Київ, 06 – 07 жовтня 2017). № 1. С. 23–27.

45. Можливість застосування антиоксидантів у покращанні якості життя хворих на бронхіальну астму / Л. М. Курик та ін. // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука та практика: актуальні питання взаємодії» (м. Київ, 01 – 02 вересня 2017). № 1. С. 48–53.

46. Довготривала динаміка фізичної активності хворих на бронхіальну астму при контрольованому перебігу захворювання / Л. М. Курик, О. А. Канарський, І. П. Турчина // «Теоретические и

практические аспекты развития современной медицины». м. Львів. 2019 р. С. 7–11.

47. Особливості змін показників Т- системи імунітету у хворих на контрольовану бронхіальну астму / І. Ф. Ільїнська, Л. В. Ареф'єва, Л. М. Курик // «Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення». м. Дніпро. 2019 р. С. 5–9.

48. Efficacy and Safety of Mepolizumab in Asthma: Eosinophilic Subgroup Analysis / L. Davidescu at all. // ERS International Congress EAACI (London, 7 – 9 september. 2020). <https://www.ab-science.com/wp-content/uploads/2020/11/Abstr-AB07015-Results-EAACI2020-Final.pdf>.

49. Severe Asthma: Eosinophilic Subgroup Analysis/ / L. Davidescu at all. // ATS international conference (Barcelona, 10 june 2020). <http://scientific.eaaci.org/site/programme/?a=eaaci2020dc#!>

АНОТАЦІЯ

Курик Л. М. Механізми формування адаптаційних можливостей та підходи до корекції їх порушень у хворих на бронхіальну астму. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія (222 – медицина) – Державна установа «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної проблеми пульмонології – дослідженню адаптаційних та дезадаптаційних змін кардіореспіраторної, гемореологічної та імунної систем у хворих на бронхіальну астму, розробці алгоритму комплексної діагностики, визначенню факторів ризику неконтрольованого перебігу захворювання та удосконаленню методів попередження розвитку і прогресування патологічних змін у вищевказаних системах.

Визначено адаптаційні та дезадаптаційні зміни респіраторної, серцево–судинної систем, біофізичних та морфофункціональних характеристик еритроцитів та сировотки крові та показників імунної системи у хворих на БА в залежності від тяжкості та контрольованості хвороби, визначено основні та додаткові фактори, які достовірно збільшують вірогідність неконтрольованого її перебігу. Розроблено алгоритм визначення фізичної активності та прогностичну математичну модель її середньорічної динаміки, що дозволяє спрогнозувати контрольованість БА та ефективність лікування.

Установлено дезадаптаційні зміни показників імунної системи при БА, на основі яких запропоновано шкалу оцінки ризику розвитку неконтрольованого перебігу захворювання.

Запропоновано алгоритм прогнозування неконтрольованого перебігу БА для практичного застосування із урахуванням її фенотипу та ендотипу, формуючих складових неконтрольованості перебігу захворювання, а також імунopatологічних реакцій.

Доведена ефективність застосування у комплексній терапії хворих на БА препаратів на основі гінгколідів та білобалідів, етилметилгідроксиперидин сукцинату та комплексного препарату, до складу якого входять L – карнітин, γ –аміномасляна кислота, лізин, коензими вітаміну B₁₂ та B₆, що дозволяють відновити функціональний стан кардіореспіраторної системи, запобігти розвитку у ній патологічних змін, попередити зниження фізичної працездатності та відновити фізичну активність.

Ключові слова. Бронхіальна астма, контрольованість, кардіореспіраторна система, гемореологія, показники системного імунітету, фактори ризику.

АННОТАЦИЯ

Курик Л. Н. Механизмы формирования адаптационных возможностей и подходы к коррекции их нарушений у больных бронхиальной астмой. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.27 – пульмонология (222 – медицина) – Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2021.

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме пульмонологии – исследованию адаптационных и дезадаптационных изменений кардиореспираторной, гемореологической и иммунной систем у больных бронхиальной астмой, разработке алгоритма комплексной диагностики, определению факторов риска неконтролируемого течения заболевания и совершенствованию методов предупреждения развития и прогрессирования патологических изменений в вышеуказанных системах.

Определены адаптационные и дезадаптационные изменения респираторной, сердечно-сосудистой систем, биофизических и морфофункциональных характеристик эритроцитов и сыворотки крови, а также показателей иммунной системы у больных БА в зависимости от тяжести и контролируемости болезни, определены основные и дополнительные факторы, которые достоверно увеличивают вероятность неконтролируемого её течения. Разработан алгоритм определения физической активности и прогностическая математическая модель ее среднегодовой динамики, что позволяет спрогнозировать контролируемость БА и эффективность лечения.

Установлено дезадаптационные изменения показателей иммунной системы при БА, на основе которых предложено шкалу оценки риска развития неконтролируемого течения заболевания. Предложен алгоритм прогнозирования неконтролируемого течения БА для практического применения с учетом ее фенотипа и эндотипа, формирующих составляющих неконтролируемости течения заболевания, а также иммунопатологических реакций.

Доказана эффективность применения в комплексной терапии больных БА препаратов на основе гинкголидов и билобалидов, этилметилгидроксиперидин сукцината и комплексного препарата, в состав которого входят L - карнитин, γ -аминомасляная кислота, лизин, коэнзим витамина B₁₂ и B₆, позволяющие восстановить функциональное состояние кардиореспираторной системы, предотвратить развитие в ней патологических изменений, предупредить физической работоспособности и восстановить физическую активность.

Ключевые слова. Бронхиальная астма, контролируемость, кардиореспираторная система, гемореология, иммунитет, факторы риска.

ANNOTATION

Kuryk L.M. Mechanisms of adaptive capacity formation and approaches to the correction of their disorders in patients with bronchial asthma. – Manuscript.

The Theses for the Doctor of Medicine Degree in the 14.01.27 – pulmonology specialty (222 - medicine) – «National Institute of Phthisiology and Pulmonology State Institution named after F.G. Yanovskyi of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Kyiv, 2021.

The theses is devoted to the urgent pulmonology problem – the research of adaptational and maladaptational changes of cardiorespiratory, hemorheologic and immune systems in patients with bronchial asthma, the development of an algorithm of full-scale diagnosis, the determination of risk factors of uncontrolled course of the disease and improving methods to prevent the development and progression of pathological changes in the above mentioned systems.

Adaptational and maladaptational changes in the respiratory, cardiovascular system, biophysical and morphofunctional characteristics of erythrocytes and blood serum and immunity in BA patients depending on the severity and controllability of the disease were determined; main and additional factors that reliably increase the probability of uncontrolled course of the disease were established; the algorithm of physical activity and prognostic mathematical model of its average annual dynamics, allowing to predict controllability of the disease and effectiveness of the received treatment, was elaborated.

The disadaptation changes of immunity in BA have been established: leukocytosis, lymphocytosis, granulocytosis, eosinophilia, neutrophilia, monocytosis, increased pan-T-cells, T-helpers, immunoregulatory index, BTR with FHA, B-cells, and Ig E, Ig M, Ig G, circulating immune complexes, production of reactive oxygen species by granulocytes and monocytes and reduced spontaneous and induced apoptosis, content of cytotoxic T-LF, Ig A, Ig G4, NK cells, the absolute number of phagocytic granulocytes and monocytes, their phagocytic number, based on which the risk assessment scale for the uncontrolled course of the disease was proposed. The algorithm of prognostication of uncontrollable course of BA is offered for practical application taking into account phenotype and endotype of asthma, forming components of uncontrollability, immunopathological reactions.

The efficiency of application of antioxidants in complex therapy of BA patients was proved, which allows to restore functional condition of cardiorespiratory system, preclude development of pathological changes, counteract physical work capacity and restore physical activity.

Key words. Bronchial asthma, controllability, cardiorespiratory system, hemorheology, immunity, risk factors.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

AB	–	аеробна витривалість
ACT	–	опитувальник контрольованості перебігу
ACQ	–	опитувальник контрольованості перебігу
БА	–	бронхіальна астма
ВШ	–	відновлення шансів
Вт	–	Ватт
ДМАТ	–	добове моніторування артеріального тиску
Гр	–	гранулоцити
ГКС	–	глюкокортикостероїди
ДМ	–	дексаметазон
ДУ	–	Державна установа
ДМ	–	індекс інгібіції дексаметазоном
ЕКГ	–	електрокардіограма
ІГКС	–	інгаляційні глюкокортикостероїди
ІРІ	–	імуnoreгуляторний індекс
ІДМ	–	індекс пригнічення дексаметазоном
ІФА	–	імуноферментний аналіз
КП	–	кисневий пульс
ЛШ	–	лівий шлуночок
МВЛ	–	максимальна вентиляція легень
Лф	–	лімфоцити
Мц	–	моноцити
ПШВ	–	пікова швидкість видиху
РВР	–	рівень виконаної роботи
ОФВ1	–	об'єм формованого видиху за 1-шу хвилину
ФА	–	фізична активність
ФП	–	фізична працездатність
ФГА	–	фітогемаглютинін
Ig E	–	імуноглобулін E
V ₁₂	–	ціанокоболамін
V ₆	–	піридоксин
Load, W	–	максимальне досягнуте навантаження в Вт
МЕТ	–	метаболический еквівалент переносимості

Q	–	коефіцієнт розподілу метиленового синього між
DI	–	індекс навантаження тиском
Th	–	T-хелпери
W	–	максимальний рівень виконаного навантаження
R tot	–	загальний бронхіальний опір
RER	–	анаеробний поріг
R tot	–	загальний бронхіальний опір
RW	–	relative workload
ST	–	відрізок ЕКГ між кінцем комплексу QRS і
Z-потенціал	–	заряд еритроцитарної мембрани