ВІДГУК

офіційного опонента

Басанець Анжели Володимирівни, член-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора, завідуючої відділу професійної патології Державної установи «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва НАМН України» на дисертаційну роботу Курик Лесі Михайлівни «Механізми формування адаптаційних можливостей та підходи до корекції їх порушень у хворих на бронхіальну астму», поданої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія

Актуальність теми дисертаційної роботи

Бронхіальна астма (БА) – хронічне генетично детерміноване захворювання, гетерогенне за своєю природою і варіабельне за перебігом, метою лікування якого виступає досягнення стійкого контролю над хворобою. В останнє десятиріччя відбулися революційні зміни у фармакотерапії БА, були проведені масштабні молекулярно-генетичні та фармако-генетичні дослідження, створені таргетні препарати, але попри це рівень адекватного контролю над цим захворюванням залишається невисоким. У 10,0 % – 25,0 % хворих діагностується тяжкий перебіг захворювання із ознаками терапевтичної резистентності, в тому числі із них у 20,0 % – до глюкортикостероїдів (ГКС), в разі чого їхнє клінічне застосування не ефективне.

На будь-який стрес організм відповідає реакцією напруги регуляторних систем і мобілізацією механізмів адаптації, причому, у відповідь на однаковий вплив у одних людей напруга регуляторних систем помірне, а у інших – різко виражена. Пріоритетна роль в підтриманні константи

гомеостазу на стресові фактори навколишнього середовища на сьогоднішній день належить адаптаційним можливостям кардіореспіраторної, гемореологічніої та імунологічної систем. Є лише нечисленні і часто вельми суперечливі літературні відомості, в яких фрагментарно оцінюються параметри цих систем. Кардіореспіраторна система, своєчасна зміна функціональної активності якої у відповідь на виконання фізичного навантаження, є невід'ємною ланкою більшості адаптаційних реакцій організму, часто стає місцем, де реалізується перехід адаптації в пошкодження. З іншого боку, вона безпосередньо страждає при порушеннях вентиляції, які є основним патогенним чинником БА. Крім того, останнім часом зростає кількість пацієнтів, резистентних до глюкокортикостероїдів.

Доведені тісні кореляційні зв'язки між показниками зовнішнього дихання, гемодинамікою малого кола кровообігу, фазовою структурою серцевого циклу. При тривалій, багаторічній хворобі не можна не враховувати чинника адаптації організму хворого до гіпоксії.

При вивченні імунних механізмів формування неконтрольованої БА показало наявність мультитипності Т-хелперної імунної відповіді у хворих, характер якої залежить від ступеня контролю захворювання. Нещодавно опубліковані результати наукових досліджень щодо ролі різних типів вроджених лімфоїдних клітин (ILC) у патогенезі запальних фенотипів БА та стратегії лікування хвороби. Виявлення інтенсивності й характеру запалення при БА дозволяє виявити предиктори її незадовільного контролю, провести об'єктивну оцінку ефективності призначеної терапії з метою визначення подальшої тактики лікування.

У разі тяжкої неконтрольованої астми, стійкої до стероїдів, клінічне застосування ІГКС малоефективне. Щоб подолати це обмеження, була розроблена низка модифікованих ГКС, які проявляють унікальну властивість зменшувати нейтрофільне запалення.

Одним з важливих механізмів підтримки запалення при БА є персистенція лімфоцитів, внаслідок порушення їх елімінації шляхом пригнічення апоптозу. Втрата здатності Лф хворих на БА до апоптозу багатьма дослідниками вважається основним патогенетичним імунологічним механізмом дезадаптаці. Саме тому дослідження особливостей апоптозу Лф та його механізмів у хворих із різними варіантами БА дотепер було присвячено чимало робіт. Відомості про те, як саме зміни апоптозу Лф ПК у хворих на БА пов'язані з контрольованістю хвороби, практично відсутні.

Прогнозування перебігу БА є актуальним завданням клінічної пульмонології, адже зростає захворюваність серед молодого працездатного населення. Астма може проявляти себе важкими симптомами і обструкцією дихальних шляхів, проте, в той же час контролюватися низькими дозами лікарських препаратів. Важкість бронхіальної астми – це не статичний стан пацієнта, а динамічний процес, який може змінюватися із плином місяців і років. Саме тому в основі GINA класифікації зараз лежить поняття «контроль астми». Тяжкість астми трактується в залежності від інтенсивності терапії, необхідної для досягнення належного контролю над захворюванням. Однак, класифікація ступеня тяжкості в залежності від дозування ліків і контролю має і свої недоліки. Високі дози можуть бути призначені в результаті неадекватної оцінки симптомів як пацієнтом, так і лікарем. Поліпшення якості життя і контроль симптомів астми, а також досягнення найкращої можливої функції легень – це і є основна мета лікарської терапії астми.

На сьогоднішній день відсутні публікації щодо адаптаційних та патологічних дезадаптаційних змін органів та систем організму при різному ступеню контрольованості бронхіальної астми. Не встановлені фактори ризику втрати контрольованості астми при декомпенсації кардіореспіраторної, гемореологічної та імунної систем, що свідчить про актуальність дослідження, визначило його мету та задачі.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і 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).

Новизна дослідження та одержаних результатів

Автором вперше досліджено адаптаційні та дезаптаційні зміни показників кардіореспіраторної, імунної та гемореологічної систем у хворого на БА різного ступеня тяжкості та контрольованості перебігу захворювання.

В дисертаційній роботі вперше розроблені та апробовані ефективні прогностичні математичні моделі визначення середньорічного зниження фізичної активності у хворих на БА на основі розрахунку толерантності до фізичного навантаження, його максимально можливого рівня та аеробної витривалості.

Вперше досліджено адаптаційні та дезаптаційні процеси в імунологічній системі хворого на бронхіальну астму в залежності від тяжкості та контрольованості перебігу бронхіальної астми. На підставі отриманих даних було визначено та окреслено ступені ризику переходу

захворювання в неконтрольований стан. А саме, якщо сума дезаптаційних показників імунограми не перевищує 20,0 % то ризик переходу низький, якщо частота зростає 35,0 % – помірний, а якщо перевищує 35,0 % – високий.

Вперше було проведене тестування стероїдорезистентності лімфоцитів in vitro хворим із не контрольованим, а особливо із тяжким перебігом БА.

Дисертанткою в процесі виконання поставлених задач дисертаційної роботи вперше було досліджено процеси дезадаптації еритроцитів та сироватки крові при бронхіальній астмі різного ступеня тяжкості та контрольованості бронхіальної астми.

Вперше проведена оцінка ефективності, безпечності додаткового призначення у комплексне лікування БА препаратів, що відновлюють функціональний стан кардіореспіраторної системи, запобігають розвитку у ній патологічних змін, попереджують зниження фізичної працездатності та сприяють відновленню фізичної.

Вперше розроблено алгоритм оцінки ризику розвитку неконтрольованого перебігу бронхіальної астми, що полягає у визначенні адаптаційного потенціалу, кардіореспіраторного резерву, аеробної витривалості, індексу фізичного стану та здоров'я хворого і дозволяє швидко оцінити адаптаційний потенціал та контролювати як ефективність проведеного лікування, так і визначити індивідуальний шлях до здоров'я та своєчасно надати рекомендації індивідуального рухового режиму.

Практичне значення і впровадження результатів роботи

Результатами дисертаційного дослідження Курик Лесі Михайлівни встановлена необхідність обов'язкового проведення дослідження функціонального стану кардіореспіраторної системи у хворих на бронхіальну астму, оскільки саме від нього залежить не лише ступінь тяжкості, а і контрольованість бронхіальної астми. Для прогнозу майбутніх ризиків втрати контрольованості астми доцільно контролювати рівень

середньорічного зниження толерантності до фізичного навантаження, фізичної працездатності, енергодіяльності.

Доведена доцільність скринінгового або планового застосування методик із визначення адаптаційного потенціалу, кардіореспіраторного резерву, аеробної витривалості, індексу фізичного стану та здоров'я, для постійного моніторингу фізичної активності даної категорії хворих, що дозволить оцінити ризики неконтрольованого перебігу бронхіальної астми, зробити вітальний прогноз, оцінити ефективність проведеного лікування та провести своєчасну та індивідуальну його корекцію.

Встановлена необхідність визначення морфологічних, біофізичних характеристик еритроцитів та сироватки крові, адже при наявності у периферичній крові мікроцитів більше 50,0 % шанси неконтрольованого перебігу астми зростають в 6,23 рази, а при зростанні сорбційної ємкості еритроцитів крові більше 50,0 % – шанси збільшуються до 3 разів.

Науково обґрунтована потреба всім хворим на бронхіальну астму проводити імунологічне обстеження із визначенням ступеня ризику розвитку неконтрольованої БА.

Встановлена необхідність хворим із неконтрольованим тяжким перебігом БА проведення додаткового тестування на визначення стероїдорезистентності лімфоцитів in vitro із визначенням індексу стероїдорезистентності, що дозволяє заздалегідь спрогнозувати недостатню ефективність застосування цих ліків, уникнути необґрунтованого їх призначення, своєчасно провести корекцію терапії та попередити втрату контролю над захворюванням.

Розроблено нові способи лікування хворих на БА:

- із застосуванням препаратів, що відновлюють функціональний стан кардіореспіраторної системи, попереджують розвиток у патологічних змін у ній, зниження фізичної працездатності та відновлюють фізичну активність;

- із застосуванням імуностимулюючих препаратів бактеріофагів для імуностимуляції та елімінації персистування патогенної мікрофлори верхніх дихальних шляхів;

- із застосуванням препарату на основі гінкголідів та білобалідів;

- із застосуванням етилметилгідроксипіридина сукцинату на тлі базисної терапії періоду ремісії;

-із застосування етилметилгідроксипіридина сукцинату на тлі базисної терапії періоду ремісії;

Розроблено новий спосіб прогнозування неконтрольованого перебігу бронхіальної астми шляхом визначення індексу інгібіції дексаметазоном активаційного апоптозу Лф.

Результати дослідження впроваджені в роботу ряду провідних закладів охорони здоров'я України.

Зміст та побудова дисертації

Дисертаційна робота Курик Л. М. побудована відповідно до сучасних вимог до докторських дисертацій і має класичну структуру. Рукопис обсягом 376 сторінки ілюстрований 72 таблицями та 59 рисунками. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Дисертація містить додатки.

«Вступ» дисертації 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 за темою роботи. Сформульований автором підсумок підкреслює актуальність обраної теми та обґрунтовує напрям для проведення власних досліджень.

В **першому розділі «Огляд літератури»** автор висвітлює інформацію про функціональний стан кардіореспіраторної системи, біофізичні та морфофункціональні характеристики еритроцитів та сироватки крові, функціональний резерв кардіореспіраторної системи та адаптаційний потенціал хворих на бронхіальну астму. Окреслює основну проблему із визначення прогнозу та прорахунок ризиків неконтрольованого перебігу бронхіальної астми, адаптаційні та дезадаптаційні імунологічні механізми у розвитку та прогресуванні неконтрольованого перебігу бронхіальної астми. В розділі обґрунтовується необхідність поглибленого вивчення представленого питання, адже питання механізмів формування адаптаційних можливостей, корекція їх порушень у хворих на бронхіальну астму залишається мало вивченим, а представлені результати досліджень – суперечливі. Аналіз літературних даних обґрунтовує актуальність обраного автором напряму дослідження.

У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» представлений дизайн дослідження, наведені групи обстежених, надана загальна характеристика хворих. Пошукувачем чітко приведено критерії верифікації діагнозу згідно діючих нормативних державних документів.

Обсяг клінічного матеріалу та застосовані методи дослідження є достатніми й адекватними для вирішення поставлених задач, а обрані методи повністю відповідають нормативним документам. Для обробки результатів дослідження застосовані статистичні методи, що обґрунтовують необхідне

для медичних досліджень рівень достовірності відмінностей між показниками у різних групах обстежених.

Третій розділ "Функціональний стан, газообмінна ефективність, адаптаційні можливості кардіореспіраторної системи у хворих на бронхіальну астму в залежності від ступеня тяжкості та контрольованості перебігу захворювання" присвячено дослідженню функціонального стану кардіореспіраторної системи у хворих на бронхіальну астму в залежності від ступеня тяжкості та контрольованості перебігу захворювання із визначенням функції зовнішнього дихання, функціонального стану системи органів кровообігу, фізичної активності та працездатності, газообмінної ефективності кардіореспіраторної системи.

Встановлено, що до патологічних дезадаптаційних процесів кардіореспіраторної системи у хворих на бронхіальну астму належать як функціональне обмеження легеневої системи (вентиляційні порушення, гіперінфляція, ремодуляція дихальних шляхів), так і функціональне виснаження системи органів кровообігу (постійне коливання із перевищенням норми систолічного та діастолічного артеріального тиску, відсутність його фізіологічного нічного падіння, зростання частоти виникнення та тривалості випадків депресії сегменту ST та інверсії зубця Т кардіограми, зростання відсотку випадків виникнення суправентрикулярних та шлуночкових екстрасистол). При цьому, на інтенсивність дезадаптаційних процесів впливає ступінь тяжкості астми, а на їхнє прогресування – контрольованість захворювання.

На основі отриманих даних розроблений алгоритм оцінки кардіореспіраторного резерву, аеробної витривалості, максимального споживання кисню, фізичної активності, індексу фізичного стану та адаптаційного потенціалу хворих на бронхіальну астму різного ступеня тяжкості та контрольованості перебігу захворювання, що дозволяє, провести ранню діагностику патологічних змін функціонального стану

кардіореспіраторної системи, а отже - і фізичної активності та оцінити ефективність отриманого лікування у даної категорії хворих.

Розроблена прогностична математична модель середньорічної зміни фізичної активності у хворих на бронхіальну астму на основі визначення рівня максимального фізичного навантаження, виконаної роботи та аеробної витривалості. Встановлено, що зниження фізичної активності відбувається лише при хворобі середнього та тяжкого ступеня, а достовірне його погіршення – лише при неконтрольованому перебігу.

У четвертому розділі "Морфологічні та біофізичні особливості еритроцитів та сироватки крові у хворих на бронхіальну астму в залежності від ступеня тяжкості та контрольованості перебігу захворювання" приведено результати скринінгового дослідження морфологічних, біофізичних особливостей еритроцитів та сироватки крові, їхньої динаміки у хворих на бронхіальну астму в залежності від ступеня тяжкості та контрольованості перебігу захворювання. Встановлено, що при легкому перебігу БА морфологічні, біофізичні показники еритроцитів та сироватки крові достовірно не відрізняються від здорових, залишаючись стабільно в межах норми і після проведеного тестування із фізичним навантаженням, що свідчить про достатні адаптаційні процеси на мембрані еритроциту.

При перебігу БА середнього ступеня тяжкості, незалежно від контрольованості перебігу захворювання, відбуваються достовірні зміни морфологічних показників еритроцитів крові у бік зменшення відсотку дискоцитів, наростання умовно–патологічних форм, а також появі дегенеративних форм. Виявлено достовірно нижчі показники деформаційного коефіцієнта еритроцитарної мембрани зі зниженням деформаційної здатності та осмотичної стійкості еритроциту, зменшення його діаметру із появою мікроцитів, втрата заряду на еритроцитарній мембрані та зростання градієнтного мембранного потенціалу, поява

гіпоксичної анізотропії сироватки крові, Причому після проведеного кардіореспіраторного тестування достовірні зміни в оцінюваних показниках були достовірно гіршими порівняно із початковими даними незалежно від контрольованості перебігу захворювання.

При тяжкому перебігу астми, всі вищевказані зміни в оцінюваних параметрах також достовірно відрізнялись від групи здорових, проте зміни в них були більш вираженими, із достовірним погіршенням після тестування.

У п'ятому розділі "Особливості змін адаптивного імунітету у хворих на бронхіальну астму в залежності від її контрольованості" описано результати дослідження особливостей адаптивного імунітету та клітинних факторів неспецифічної резистентності у хворих на бронхіальну астму в залежності від ступеня тяжкості та контрольованості перебігу захворювання.

Встановлено адаптаційні та дезадаптаційні зміни показників імунологічної системи у хворих на бронхіальну астму різного ступеня тяжкості та контрольованості перебігу захворювання. Дезадаптаційними процесами є лейкоцитоз, лімфоцитоз, гранулоцитоз, еозинофілія, нейтрофільоз, 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, середньомолекулярних 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.

Розроблено імунологічну бальну шкалу оцінки ризику розвитку неконтрольованого перебігу бронхіальної астми. Окреслено ступені ризику переходу захворювання в неконтрольований стан.

Визначено стероїдорезистентність лімфоцитів in vitro у хворих із різним ступенем тяжкості та контрольованості перебігу бронхіальної астми. У більшості пацієнтів з контрольованою БА відзначалося адаптаційне посилення спонтанного апоптозу Лф переважно за рахунок зростання його ранніх етапів при уповільненні пізніх етапів апоптозу. При контрольованій БА відзначалося виразне (на 317,3 %) посилення раннього спонтанного апоптозу лімфоцитів, яке мало місце у переважної більшості (72,7 %) пацієнтів. При неконтрольованому перебігу БА частота підвищення раннього апоптозу Лф не перевищувала 18,8 %, а його виразність була у 2,7 разів меншою. Адаптаційне посилення активаційного апоптозу Лф було встановлено майже в усіх пацієнтів з контрольованою БА (90,9 %), тоді як у групі хворих з неконтрольованою БА воно мало місце у 62,5 % хворих і було менш виразним (98,0 % та 155,8 %, відповідно; $p < 0,05$). Уповільнення процесів активаційного апоптозу лімфоцитів виявлялося у хворих на БА обох груп. Зниження активаційного апоптозу Лф у групі пацієнтів з контрольованим перебігом хвороби була у 1,7 рази виразнішим, ніж у групі хворих з неконтрольованою БА (відповідно 64,4 % та 36,9 %; $p < 0,05$).

Посилення апоптозу Лф, індукованого дексаметазоном мало місце у 54,5 % хворих на контрольовану БА в середньому на 151,9 %. При неконтрольованій БА адаптаційне посилення апоптозу Лф мало місце тільки у кожного третього пацієнта і його виразність була у 2,7 разів меншою (58,8%; $p < 0,05$). Зниження апоптозу Лф при неконтрольованій БА було у 1,7 разів більш виразним, ніж при контрольованій, і складало 68,1 % (у порівнянні з 40,2 %; $p < 0,05$).

У шостому розділі "Прогнозування неконтрольованого перебігу бронхіальної астми за показниками імунітету" висвітлено основні предиктори майбутнього ризику неконтрольованого перебігу бронхіальної астми зі сторони функціонального стану кардіореспіраторної системи та

еритроцитів крові та описано Алгоритм прогнозування та попередження неконтрольованого перебігу бронхіальної астми.

До основних факторів, що достовірно збільшують вірогідність неконтрольованості хвороби належать: тривалість астми 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 тощо.

Встановлено, що збільшення шансів ризику втрати контрольованості хвороби дає жіноча стать, анамнестична професійна шкідливість, тяжкі загострення в анамнезі, позитивні алергопроби, наявність коморбідної патології серцево-судинної та ендокринної систем, метаболічний синдром, гіперінфляція та ремодуляція легень тощо.

Розроблено алгоритм прогнозування та попередження неконтрольованого перебігу бронхіальної астми для практичного застосування, що полягає у визначенні та урахуванні об'єктивних та суб'єктивних симптомів, аналізу інструментальних методів дослідження, визначення фенотипу та ендотипу астми, виявлення формуючих складових неконтрольованості, визначення імунопатологічних реакцій з подальшим проведенням бальної оцінки ризику виникнення неконтрольованості хвороби.

У сьомому розділі "Предиктори ризику не контрольованого перебігу бронхіальної астми" висвітлено корекцію порушення адаптаційних механізмів кардіореспіраторної та гемореологічної систем у хворих на бронхіальну астму. Представлено результати дослідження ефективності препаратів, що відновлюють функціональний стан кардіореспіраторної системи, запобігають розвитку патологічних змін, попереджують зниження

фізичної працездатності та сприяють відновленню фізичної активності у відновленні функціонального стану серцево–судинної системи.

Науково обґрунтовано доцільність додаткового застосування у комплексній терапії хворих на БА антиоксидантів (етилгідроксиперидин сукцинат), препаратів на основі гінкголідів та білобалідів та полікомпонентних препаратів, до складу яких входять L – карнітин, γ–аміномасляна кислота, лізин, коензими вітаміну B_{12} та B_6).

Розділ 8 «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» містить змістовний аналіз даних досліджень та отриманих при цьому результатів, а також свідчить про вирішення важливої для пульмонології проблеми – визначення адаптаційних та дезаптаційних змін кардіореспіраторної, гемореологічної та імунної систем у хворих на бронхіальну астму, розробку алгоритму комплексної діагностики, визначення факторів ризику неконтрольованого перебігу захворювання та удосконалення методів попередження розвитку і прогресування патологічних змін у вищевказаних системах.

Цей розділ містить найсуттєвіші результати роботи, підкреслює комплексний та сучасний рівень проведених досліджень. Обговорення результатів власних досліджень підтверджує новизну і важливість отриманих автором результатів. Аналіз і узагальнення результатів дослідження відображає наукову новизну, найсуттєвіші результати і практичне значення роботи, комплексний та сучасний рівень проведених досліджень. Порівняння результатів власних досліджень з відомими науковими даними та їх обговорення підтверджує новизну проведених досліджень та отриманих висновків.

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

Практичні рекомендації розроблено та впроваджено в роботу закладів охорони здоров'я держави. Чіткість їх формулювання дозволяє рекомендувати їх до впровадження в практику охорони здоров`я.

Перелік літературних джерел оформлений згідно стандарту і нараховує 286 найменувань (із них 128 вітчизняних і 158 іноземних).

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

Дисертаційна робота Курик Л.М. виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі. Положення, висновки, рекомендації, що наведені в роботі, є обґрунтованими та достовірними, оскільки отримані у дослідженні, яке включило 480 хворих на бронхіальну астму різного ступеня тяжкості та контрольованості перебігу захворювання, які лікувались в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України». Методи досліджень, застосованих 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.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті

За матеріалами дисертації опубліковано 49 друкованих робіт, 1 зарубіжна монографія, 22 статті у провідних фахових журналах, 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. Отримано 5 патентів України на корисну модель розроблено та видано 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.). 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 оцінюючи дисертаційну роботу Курик Л.М в цілому, слід відмітити, що в роботі наявні окремі орфографічні та стилістичні помилки.

У ході аналізу дисертаційного дослідження виникли дискусійні запитання:

1. Як змінюється фізична активність у хворих при неконтрольованому перебігу бронхіальної астми і чи залежить вираженість змін від тяжкості хвороби?

2. Яке практичне значення методики визначення спонтанного та активаційного апоптозу лімфоцитів?

3. Які саме професійні шкідливості за Вашими даними впливають на збільшення шансів ризику втрати контрольованості хвороби?

4. Чи можете пояснити зниження адаптаційного потенціалу у хворих на бронхіальну астму і як це залежить від тяжкості та контрольованості хвороби?

Поставлені запитання та зауваження не носять принципового характеру і не знижують загального значення отриманих 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 бронхіальну астму. Матеріали дисертації можуть бути використані у процесі навчання студентів та лікарів-інтернів на кафедрах пульмонології і фтизіатрії.

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Курик Лесі Михайлівни «Механізми формування адаптаційних можливостей та підходи до корекції їх порушень у хворих на бронхіальну астму», яка виконана під керівництвом наукового консультанта академіка НАМН України, доктора медичних наук, професора Фещенка Юрія Івановича, є завершеною науково-дослідною роботою, що містить нове вирішення актуальної і важливої проблеми пульмонології – визначення адаптаційних та дезаптаційних змін кардіореспіраторної, гемореологічної та імунної систем у хворих на бронхіальну астму, розробку алгоритму комплексної діагностики, визначення факторів ризику неконтрольованого перебігу захворювання та удосконалення методів попередження розвитку і прогресування патологічних змін у вищевказаних системах. 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 Курик Л.М. відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів» щодо докторських дисертацій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня **доктора** медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія.

Завідувач відділу професійної патології
Державної установи «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва
Національної академії медичних наук України»,
член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор Басанець А. В.

З оригіналом згідно. Підпис засвідчую
т.в.о. ученого секретаря Мельник

Державна установа «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва Національної академії медичних наук України» Ідентифікаційний код 22946309 Україна м.Київ