

ВІДГУК

офіційного опонента

Островського Миколи Миколайовича, професора, доктора медичних наук, завідувача кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України на дисертаційну роботу Курик Лесі Михайлівні «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) продовжує залишатися однією із домінантних глобальних проблем медицини нового тисячоліття. Згідно офіційної статистики розповсюдженість астми в світі складає від 1,0 % до 16,0 %. Велике епідеміологічне дослідження, яке проводилось за дорученням ВООЗ в 70 країнах світу показало, що поширеність верифікованої астми у дорослих становить в середньому до 4,3 %. Згідно останнім даним 2020 року провідних вчених НАМН України смертність від БА в Україні зменшується, що відповідає і світовим тенденціям, однак справжня причина смертності може бути замаскована ускладненнями захворювання з боку ендокринної, серцево-судинної систем та інших, а також від супутніх захворювань, які загострились при важкій бронхіальній астмі. Епідеміологічні дослідження демонструють, що в середньому половина пацієнтів з БА не можуть досягти або довгостроково підтримувати контроль БА. На думку Мостового Ю.М. та співавторів (2019) якщо при цьому врахувати високу поширеність БА і пов'язані з ним витрати, не викликає подиву той факт, що пошук нових ефективних методів діагностування факторів ризику втрати контролю над хворобою та розробка нових комплексних методів лікування є вкрай актуальною і надалі.

Все частіше в останні роки дискутують питання, що астма – не є єдиним діагнозом, а є клінічним синдромом, гетерогенним за своїми проявами, патофізіологічними механізмами, особливостями запалення. Гетерогенна природа БА сьогодні підкреслюється в керівництві GINA в новому визначенні захворювання, а в клінічну практику все більш активно впроваджується поняття фенотипу БА, який слід враховувати при виборі схеми лікування. Перспективним і об'єктивним методом ідентифікації фенотипів БА є кластерний аналіз – статистичний метод, який передбачає

розділ великої сукупності об'єктів на більш-менш однорідні групи. Радикальні зміни відбулися в поглядах що до ведення різної за ступенем тяжкості астми. Як доводить член-кореспондент НАМН України Перцева Т.О. (2021) легка, особливо інтермітуюча БА недооцінюється як пацієнтами, так і лікарями. Рідкі та не тяжкі симптоми не погіршують стан пацієнта, не обмежують його життєдіяльність, проте саме при такій формі виникають дуже тяжкі наслідки: більше, ніж у третини – тяжкі загострення, для 16,0 % – інвалідизація, у 15,0 –20,0 % – смерть.

Інший важливий аспект – диференційований підхід до діагностування та лікування астми 3–5 ступеню. БА може залишатись неконтрольованою, незважаючи на призначення терапії відповідно 3–5 сходинці лікування. У багатьох випадках астма виглядає як складна для терапії через вплив супутніх захворювань, модифікуючих факторів, які погано піддаються уточненню та корекції, незважаючи на проведення максимально оптимізованої терапії як самої астми, так і виявлених супутніх захворювань.

Власне тому закономірним та вкрай своєчасним було скерування уваги на дослідження адаптаційних та патологічних дезапатаційних змін кардіоресpirаторної, гемореологічної та імунної систем у хворих на БА різного ступеня тяжкості та контролльованості перебігу захворювання, розробку алгоритму комплексної діагностики, визначення факторів ризику неконтрольованого перебігу хвороби, розробку нових методів попередження розвитку і прогресування патологічних змін у вищевказаних системах що і зумовило актуальність вивчення цього питання Курик Лесею Михайлівною, визначило мету, завдання та предмет даного дисертаційного дослідження.

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

Авторкою вперше отримані нові наукові дані, що в основі патологічних дезадаптаційних процесів респіраторної системи у хворих на БА лежить її функціональне обмеження, а серцево-судинної системи – її функціональне виснаження. Вираженість прояву патологічних змін залежить від ступеня тяжкості, а їх прогресування – від контрольованості перебігу захворювання.

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

Промінентною окрасою дисертації є вперше розроблений економічно не обтяжливий алгоритм комплексного оцінювання фізичної активності хворих різного ступеня тяжкості та контрольованості перебігу БА, що полягає у визначенні кардiorespirаторного 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.

Приоритетними є дані щодо аспекту встановлення факту, що патологічні дезадаптаційні зміни біофізичних характеристик еритроцитів і сиворотки крові у хворих на БА, які виникають лише при перебігу хвороби середнього та тяжкого ступеня, погіршується із часом при втраті контрольованості над захворюванням і проявляється 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 сиворотки, наявністю більше 50,0 % дегенеративних морфоформ у периферій крові.

Авторкою чітко встановлено, що проявами дезадаптації імунної системи у хворих на БА є лейкоцитоз, лімфоцитоз, еозинофілія, гранулоцитоз, нейтрофільоз, моноцитоз, високі рівні Ig E і циркулюючих

імунних комплексів, відсутність або пригнічення спонтанного та активаційного апоптозу лімфоцитів.

На увагу заслуговує вперше уточнено факт, що при контролюваному 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.

Приоритетним в даній науковій роботі є проведений аналіз імунологічних факторів ризику розвитку неконтрольованого перебігу БА та установлено, 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.

Також вперше 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. Особливо цінним для практики охорони здоров'я є вперше доведена ефективність препаратів на основі гінкголідів та білобалідів 3-х місячним курсом, що 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, підвищуючи рівень виконаної роботи у 92,9 % пацієнтів, збільшує кисневу вартість виконаної роботи у 92,3 % обстежуваних та покращуючи 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 сиворотки крові у 68,2 % обстежуваних.

Комплексний препарат, до складу якого входять L – карнітин, γ -аміномасляна кислота, лізин, коензими вітаміну В₁₂ та В₆ 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 і впровадження результатів роботи

Визначення функціонального стану кардіореспіраторної системи та прорахунок середньорічної динаміки рівня виконуваної роботи, рівня фізичного навантаження та максимальної аеробної витривалості дозволяє оцінити фізичну активність хворих на БА, прогнозувати контролюваність захворювання та дати вітальний прогноз для пацієнтів.

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, проконтрлювати ефективність лікування персоналізовано для кожного хворого. Необхідно всім хворим на БА 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 обґрунтованим 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).

Дисертанткою запропоновано застосування алгоритму прогнозування контролюваності 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 проконтрлювати в подальшому перебіг хвороби в процесі комплексного лікування.

Доцільним є курсове, раз на рік 3-х місячне комплексне лікування хворих на БА 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 В₁₂ та В₆), 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.

Результати дослідження впроваджені в практику роботи 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 отримано п'ять патентів України, 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.).

Зміст та побудова дисертації

Дисертаційна робота Курик Л. М. побудована відповідно до сучасних вимог до докторських дисертацій і має класичну структуру. Рукопис обсягом 410 сторінок 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.

Розділ «Вступ» написаний за встановленою для дисертаційних робіт формою і дає повне уявлення про актуальність проблематики, що вирішується в дисертації, розкриває новизну роботи, практичне значення, впровадження в практику. Надана достатня інформація про впровадження, доповіді і публікації по темі роботи. Сформульований автором підсумок підкреслює актуальність обраної теми та дає обґрунтування та напрямок для проведення власних досліджень.

У першому розділі «Огляд літератури» авторка висвітлює інформацію про функціональний стан кардіореспіраторної системи, біофізичні та морфофункціональні характеристики еритроцитів та сиворотки крові, функціональний резерв кардіореспіраторної системи та адаптаційний потенціал хворих на БА, окреслює основну проблему із визначення прогнозу та прорахунок ризиків неконтрольованого перебігу захворювання, адаптаційні та дезадаптаційні імунологічні механізми у розвитку та прогресуванні неконтрольованого перебігу БА. Слід підкреслити, що в даному розділі суттєво розвертається необхідність поглиблого вивчення представленого питання відповідно до вимог сучасної наукової літератури, адже питання механізмів формування адаптаційних можливостей корекція їх порушень у хворих на БА залишається мало вивченим, а представлені результати досліджень – суперечливі. Аналіз літературних даних обґруntовує актуальність обраного автором напрямку дослідження. Підсумовуючи хочу відзначити, що розділ чітко унаочнює актуальність проблеми та необхідність глибокого вивчення клініко-патогенетичних особливостей і удосконалення методів діагностики й комплексного лікування хворих на БА.

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

Обсяг клінічного матеріалу та застосовані методи дослідження є достатніми та адекватними для вирішення поставлених задач, обрані методи повністю відповідають нормативним документам. Для обробки результатів дослідження застосовані статистичні методи, що обґрунтують необхідне для медичних досліджень рівень достовірності відмінностей між показниками у різних групах обстежених.

У третьому розділі дисертаційної роботи висвітлено результати дослідження функціонального стану кардіореспіраторної системи у хворих на БА в залежності від ступеня тяжкості та контролюваності перебігу захворювання із визначенням функції зовнішнього дихання, функціонального стану серцево-судинної системи, фізичної активності та працездатності,

адаптаційні можливості кардiorespirаторної системи та довготривала динаміка вищевказаних параметрів.

Із представлених матеріалів третього розділу було зроблено висновок, що авторкою установлено, що до патологічних дезадаптаційних процесів кардiorespirаторної системи у хворих на бронхіальну астму належать як функціональне обмеження легеневої системи (вентиляційні порушення, гіперінфляція, ремоделяція дихальних шляхів), так і функціональне виснаження серцево-судинної (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) а отже – прогресуюче зниження фізичної активності хворого. При цьому, на інтенсивність дезадаптаційних процесів впливає ступінь тяжкості астми, а на їхнє прогресування – контрольованість захворювання: (середньорічне прогресування патологічних змін функціонального стану кардiorespirаторної системи лише 1,5 %), то вже при неконтрольованому – до 7,8 %). На основі отриманих даних розроблений алгоритм оцінки кардiorespirаторного 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 кардiorespirаторної системи, а отже і фізичної активності та оцінити ефективність отриманого лікування у даної категорії хворих.

Авторка описала розроблену прогностична математична модель середньорічної зміни фізичної активності у хворих на БА на основі визначення рівня максимального фізичного навантаження, виконаної роботи та аеробної витривалості та довела отриманими результатами, що знижений рівень фізичної активності лише при хворобі середнього та тяжкого ступеня, а достовірне його погіршення – лише при неконтрольованому перебігу захворювання.

У четвертому розділі представленої роботи висвітлено результати дослідження морфологічних, біофізичних особливостей еритроцитів та сироватки крові, їхньої динаміки у хворих на БА в залежності від ступеня тяжкості та контрольованості перебігу захворювання. Згідно даних, авторкою було установлено, 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 мембрани еритроциту. При перебігу БА середнього ступеня тяжкості, не залежно від того, контрольований перебіг захворювання чи ні, відбуваються достовірні зміни морфологічних показників еритроцитів крові у бік зменшення відсотку дискоцитів, наростання умовно-патологічних форм, а також появи дегенеративних форм, які є функціонально не активними формами еритроцитів і в нормі деструктуруються. Виявлено достовірно занизькі показники деформаційного коефіцієнта еритроцитарної мембрани зі зниженням деформаційної здатності та осмотичної стійкості еритроциту, зменшення його діаметру із появою мікроцитів, втрата заряду на еритроцитарній мембрани та зростанням градієнтного мембранного потенціалу, поява гіпоксичної анізотропії сироватки крові, Причому після проведеного кардiorespirаторного тестування достовірні зміни в оцінюваних показниках були достовірно гіршими порівняно із початковими даними не залежно від контролюваності перебігу захворювання.

При тяжкому перебігу астми, усі вищевказані зміни в оцінюваних параметрах також достовірно відрізнялися від групи здорових, проте зміни в них були більш деструктивними, із достовірним погіршенням після тестування, знову ж таки не залежно від того, контрольований це перебіг захворювання чи ні: всі показники однаково достовірно погіршувались як при контролі, так і при втраті контролю над захворюванням.

У п'ятому розділі дисертаційної роботи описано результати дослідження особливостей адаптивного імунітету та клітинних факторів неспецифічної резистентності у хворих на БА в залежності від ступеня тяжкості та контролюваності перебігу захворювання.

В результаті проведеного дослідження авторкою установлено, що при контролюованому перебігу БА зміни з боку лейкограми були мінімальні і характеризуються підвищенням абсолютноного вмісту лімфоцитів, у 33,3 % випадків зменшенням абсолютноного вмісту моноцитів і гранулоцитів, у 44,4 % обстежених спостерігалась еозинофілія, у 44,8 % пацієнтів виявлено адаптаційне зменшення відносного вмісту пан-Т-клітин переважно за рахунок Т-хелперної субпопуляції та збільшення відносної кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів, без збільшення їх абсолютноого 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. Зміни клітинних факторів природної резистентності характеризуються зменшенням абсолютної кількості фагоцитуючих гранулоцитів, у 2,6 рази зростанням продукції активних форм кисню гранулоцитами та у 2 рази – моноцитами, що забезпечує достатній протиінфекційний захист. Адаптаційними змінами Т – системи імунітету є зниження вмісту пан-Т-клітин, Т-хелперів, імунорегуляторного індексу, проліферативної відповіді Т-лімфоцитів на мітоген, підвищення вмісту цитотоксичних Т-клітин. Механізмами адаптації В-системи імунітету та клітинних факторів природної резистентності є 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, а також виразна інгібіція дексаметазоном проліферативної відповіді Т-клітин на ФГА (75,0 % та вище) та індукція дексаметазоном активаційного апоптозу Лф.

До проявів дезадаптації у хворих на БА відносяться лейкоцитоз, лімфоцитоз, еозинофілія, гранулоцитоз, нейтрофільоз та моноцитоз, а також високі рівні Ig E і циркулюючих імунних комплексів, відсутність чи пригнічення спонтанного та активаційного апоптозу лімфоцитів. До дезадаптаційних змін належить відсутність інгібіції дексаметазоном проліферативної відповіді Т-клітин на ФГА та відсутність індукції дексаметазоном активаційного апоптозу Лф, що притаманні стероїдорезистентним хворим на БА. Ознаки резистентності лімфоцитів до глукокортикоїдів мали місце у 25,0 % хворих на бронхіальну астму: у т.ч. у 5,8 % випадків резистентність була абсолютною, відносною – у 19,2 %. В результаті роботи було окреслено ступені ризику переходу захворювання в неконтрольований стан: якщо сума дезадаптаційних показників імунограми < 20,0 % – ризик низький, від 20,0 % до 35,0 % – помірний, > 35,0 % – високий.

У шостому розділі дисертаційної роботи представлені дані щодо нового способу прогнозування неконтрольованого перебігу БА шляхом визначення стероїдорезистентності лімфоцитів *in vitro*. Встановлено, що при контролюваному перебігу БА відбувається адаптаційне посилення спонтанного апоптозу Лф переважно за рахунок зростання його на ранніх та уповільнення на пізніх етапах апоптозу. При неконтрольованому перебігу БА частота підвищення раннього апоптозу Лф не перевищувала 18,8 %, а його виразність була у 2,7 разів меншою.

Розроблено та оцінено ефективність способу прогнозування неконтрольованого перебігу бронхіальної астми шляхом прорахунку індексу інгібіції дексаметазоном (ДМ) проліферативної відповіді лімфоцитів на фітогемаглютинін (ФГА) із розрахуванням індексу (ІДМ). При ІДМ менше 0,40 інгібуючий вплив ДМ на проліферативну відповідь лімфоцитів на ФГА вважався високим, при ІДМ від 0,40 до 0,75 – помірним, і низьким – при ІДМ понад 0,75.

Установлено, що у 70,0 % випадків БА середньої тяжкості виявляється резистентність Лф до ДМ (неконтрольований перебіг хвороби), в 30,0 % встановлена чутливість (контрольований перебіг). За клінічними даними резистентність до стероїдів при БА тяжкого перебігу виявляється у 78,6 % випадків і в 21,4 % встановлено чутливість.

У сьому розділі авторкою висвітлено основні предиктори ризику не контролюваного перебігу БА зі сторони функціонального стану кардіореспіраторної системи, біофізичних показників еритроцитів та сироватки крові, даних про стан системи імунітету.

Установлено, що основними факторами, що достовірно збільшують вірогідність не контролюваного перебігу БА є: тривалість захворювання більше 10 років, тривала 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 активності більше 0,5 % рік, енергодіяльності $> 1 \text{ мл/рік}$, 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 морфоформ еритроцитів в циркулюючій крові, вдвічі підвищення сорбційної ємності еритроцитів крові та вдвічі зниження їхньої осмотичної стійкості, комбінація патологічних дезадаптаційних показників $> 35,0 \%$.

Визначено збільшення шансів ризику втрати контролюваності над захворюванням дає жіноча стать, анамнестична профшкідливість, тяжкі загострення в анамнезі, позитивні алергопроби, наявність коморбідної патології серцево-судинної та ендокринної систем, метаболічний синдром, гіперінфляція та ремоделяція легень, зниження максимального споживання кисню на висоті навантаження та виведення вуглекислого газу, зростання

анаеробної фракції роботи, функціональні порушення серцево-судинної системи, біофізичних показників еритроцитарної мембрани та кристалооптичних характеристик сироватки крові, імунологічні патологічні дезантакційні показники від 21,0 %.

Для практичного застосування здобувачкою запропоновано результати розробленого алгоритму прогнозування та попередження неконтрольованого перебігу БА, 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 за даними імунограми та корекція терапії.

У восьмому розділі дисертаційної роботи представлено результати дослідження ефективності препаратів, що відновлюють функціональний стан кардіореспіраторної системи, запобігають розвитку у ній патологічних змін, попереджують зниження фізичної працездатності та сприяють відновленню фізичної активності у відновленні функціонального стану серцево – судинної системи.

В результаті проведених досліджень авторкою 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 сироватки крові у 68,2 % обстежуваних.

Застосування комплексного препарату, до складу якого входять L – карнітин, γ -аміномасляна кислота, лізин, коензими вітаміну В₁₂ та В₆ 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.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» представлений змістовний аналіз даних проведення відповідних досліджень та отриманих при цьому результатів, а також свідчить про вирішення важливої для пульмонології проблеми – дослідженю адаптаційних та дезаптацийних змін кардіореспіраторної, гемореологічної та імунної систем у хворих на бронхіальну астму, розробці алгоритму комплексної діагностики, визначення та факторів ризику неконтрольованого перебігу захворювання та удосконаленню 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 проведених досліджень та отриманих автором результатів. Аналіз і узагальнення результатів дослідження відображає актуальність, мету, завдання, наукову новизну, найсуттєвіші результати і практичне значення роботи, комплексний та сучасний рівень проведених досліджень. Порівняння результатів власних досліджень з відомими даними та їх обговорення підтверджує новизну проведених досліджень та отриманих висновків.

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

Практичні рекомендації розроблено, апробовано та впроваджено у роботу лікувально-профілактичних закладів держави. Чіткість їх формулювання дозволяє їх рекомендувати до впровадження в практику охорони здоров'я.

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

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

Дисертаційна робота Курик Лесі Михайлівни виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтуються 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 контролюваності перебігу захворювання, які лікувались в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». Методи досліджень, які застосовані в роботі, є стандартизованими, інформативними та відповідають поставленій меті і завданням роботи. Верифікація діагнозів та призначення лікування хворим здійснено згідно сучасних рекомендацій та уніфікованих клінічних протоколів. Усі положення та висновки спираються на статистично оброблені дані. Первинна документація оформлена згідно з існуючими вимогами, змістовна і повністю підтверджує отримані автором результати роботи.

Відсутність (наявність) порушень академічної добросердісті. Рукопис дисертації Курик Лесі Михайлівни перевірено на ознаки плагіату та у ході аналізу фрагментів подібного тексту встановлено окремі співпадіння з власними публікаціями, посиланнями на літературні джерела та загальновживаними фразами. Дисертаційна робота та публікації за нею є оригінальними текстами. Під час рецензування матеріалів дисертації, аналізу наукових публікацій пошукача ознак порушення академічної добросердісті, а саме академічного плагіату, самоплагіату, фабрикування та фальсифікації даних, виявлено не було. Дисертаційна робота є самостійною оригінальною працею та не містить порушень академічної добросердісті.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті

За матеріалами дисертації опубліковано 49 друкованих робіт, у тому числі 1 зарубіжна монографія, 22 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих Міністерством освіти і науки України, та у виданнях, що входять до міжнародних наукометрических баз даних (7 статей одноосібних), 26 робіт у вигляді матеріалів з'їзду, конгресів і науково-практических конференцій. Ці роботи повністю відображають основні положення і матеріали дисертації.

За матеріалами дисертаційної роботи отримано 5 патентів на корисну модель та видано 6 інформаційних листів. Автореферат містить всі основні положення дисертаційної роботи, що свідчить на користь повноти викладення в ньому матеріалів дослідження.

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 та внутрішньої медицини.

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. Що лежить в основі патологічних дезадаптаційних змін еритроцитарної мембрани при бронхіальній астмі та як це впливає на фізичну активність хворих ?
2. За рахунок чого відбувається зниження фізичної активності при неконтрольованому перебізі БА, незалежно від ступеня тяжкості захворювання ?
3. Чи збільшуються імунологічний ризик неконтрольованого перебігу БА із часом? Які саме показники імунограми треба визначати ? Які, можливо, інші обстеження необхідні?

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

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Курик Лесі Михайлівні «Механізми формування адаптаційних можливостей та підходи до корекції їх порушень у хворих на бронхіальну астму», яка виконана під керівництвом наукового консультанта провідного фахівця в галузі патології легень академіка НАМН України, доктора медичних наук, професора Фещенка Юрія Івановича, є завершеною науково-дослідною роботою, що містить нове вирішення актуальної і важливої проблеми пульмонології – дослідженю адаптаційних та дезаптаційних змін кардiorespirаторної, гемореологічної та імунної систем у хворих на бронхіальну астму, розробці алгоритму комплексної діагностики, визначення та факторів ризику неконтрольованого перебігу захворювання та удосконаленню 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.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології
з курсом професійних хвороб
Івано-Франківського національного
медичного університету МОЗ України,
Заслужений діяч науки і техніки України,
доктор мед. наук, професор



ПІДПРИЙАТСТВО		
ЗАСТУПНИК РЕКТОРА ПО ВІДДІЛУ КАДРІВ:		
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ		
05	04	2021
Підпис		
Прізвище		

Oleksandr Ostrivskyi