

**ВІДГУК
офіційного опонента**

**професора кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного
 медичного університету імені О. О. Богомольця, доктора медичних наук
 Дудки Петра Федоровича 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

Велика поширеність та зростання захворюваності на бронхіальну астму (БА) в Україні визначають її як одну із актуальних проблем у сучасній пульмонології.

Однією із важливих ланок патогенезу БА є порушення процесів адаптації з переважанням патологічних дезадаптаційних реакцій, що визначають тяжкість, контрольованість хвороби та ефективність проведення лікувально-профілактичних заходів. Своєчасна діагностика дезадаптаційних реакцій дозволяє оцінити ризики неконтрольованого перебігу захворювання і своєчасно попередити їхній розвиток та прогресування.

Розуміння того, що є адаптацією, а що переходом у патологію на підставі показників функціонального стану кардіореспіраторної системи хворих на БА, дає можливість прогнозувати їхню фізичну активність та оцінити ризики втрати контролю над захворюванням, навіть за відсутності клінічних симптомів та зниженої функції зовнішнього дихання. Так, якщо тяжкі загострення БА в анамнезі збільшують ризик неконтрольованого перебігу хвороби в 3,4 рази, то коморбідна патологія серцево-судинної системи - у 8,8 разів, знижений ОФВ₁ ≤ 60 % - у 6,8 разів, максимальна потужність виконаного навантаження < 70 % - у 5,5 разів, середньорічне зниження толерантності до фізичного навантаження ≥ 2 Вт на рік - у 4,2 рази.

Відомим є той факт, що легені – це найбільша біологічна мембрana організму, аерогематичний бар'єр якої забезпечується структурною організацією мембраних ліпідів. Перехід кисню із альвеолярного повітря у кров відбувається за допомогою дифузії газу через альвеолокапілярну мембрну клітин альвеолярного епітелію і ендотелію легеневих капілярів, що так само як і еритроцитарна мембрана, одними із перших сприймають інформацію про зміни у зовнішніх умовах і внутрішньому середовищі

організму. Дані щодо адаптаційних та дезадаптаційних змін мембраниного комплексу клітин, що входять до поняття альвеолокапілярної мембрани (як і еритроцитів крові) в залежності від тяжкості та контролльованості перебігу БА, на сьогодні залишаються невизначеними.

Багатьма світовими дослідженнями установлено, що в основі патогенезу БА також лежать і імунологічні механізми, адже саме вони відповідальні за ініціацію, розвиток та персистенцію запальних реакцій у дихальних шляхах, а їхня виразність формує ті чи інші варіанти перебігу захворювання – його фенотип, тяжкість та контролльованість. Тому з'ясування характеру імунологічних процесів у хворих на БА, їхня систематизація та розуміння особливостей імунорегуляції і функціонування залучених у ці процеси клітин адаптивного імунітету, гуморальних факторів, визначення адаптивних та патологічних дезадаптивних імунологічних реакцій мають важливe значення для прогнозування неконтрольованого перебігу БА та своєчасного проведення корегуючої терапії. Тяжкість перебігу БА – це не статичний стан пацієнта, а динамічний процес, який може змінюватися із плином місяців і років, а контроль – це фактор, що визначає ремісію. Гетерогенність захворювання диктує необхідність персоналізованого підходу щодо лікування пацієнта, в той час як лікування відповідно до рекомендацій, що використовуються на даний час, незважаючи на поетапний підхід, є уніфікованим і, внаслідок цього, малоефективним.

На сьогодні повного розуміння проблеми, що є адаптацією, а що відображенням дезадаптації імунної системи у хворих на БА різного ступеня тяжкості та контролльованості перебігу хвороби немає, а окремі дані суперечливі. Невизначенім є питання стосовно алгоритму трактування отриманих імунологічних показників, застосування їх з позиції прогнозу ризиків неконтрольованого перебігу БА та оцінювання ефективності від проведеного лікування.

Індивідуальна терапія, орієнтована на визначення факторів ризику неконтрольованого перебігу хвороби, сприятиме досягненню позитивних клінічних результатів, уникненню надмірного фармацевтичного навантаження і побічних ефектів медикаментозних засобів, а також оптимізації витрат на лікування, покращенню фізичної, соціальної активності та якості життя хворих на БА.

Тому дослідження адаптаційних реакцій, їхнього переходу у дезадаптаційні, проведення довготривалого моніторингу динаміки показників кардіореспіраторної, імунологічної, гемореологічної систем хворих на БА з визначенням основних факторів ризику втрати

контрольованості захворювання та удосконалення методів попередження розвитку та прогресування патологічних змін у вищевказаних системах і визначило мету, завдання та предмет дисертації.

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 мікромієтами 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

Вперше отримані нові наукові дані про те, що в основі патологічних дезадаптаційних процесів респіраторної системи у хворих на БА лежить її функціональне обмеження (вентиляційні порушення, ремодулляція дихальних шляхів), а серцево-судинної системи – її функціональне виснаження (постійне коливання із перевищенням фізіологічної норми систолічного та діастолічного артеріального тиску, зростання частоти та тривалості виникнення випадків депресії сегменту ST та інверсії зубця Т, 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 хворих на БА, вперше розроблено прогностичні математичні моделі із визначенням середньорічної зміни рівня виконуваної роботи (РВР), рівня фізичного навантаження (РФН) та максимальної аеробної витривалості (АВ) 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 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 контролюваність перебігу захворювання та своєчасно відкоригувати лікування.

Вперше установлено патологічні дезадаптаційні зміни біофізичних характеристик еритроцитів у сироватці крові у хворих на БА, які виникають лише при перебізі хвороби середнього та тяжкого ступеня, погіршуючись із часом при втраті контролюваності над захворюванням, і проявляються низькою сорбційною ємністю та осмотичною резистентністю еритроцитів, низьким z-потенціалом, 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, нейтрофільоз, моноцитоз, високі рівні Ig E і циркулюючих імунних комплексів, відсутність або пригнічення спонтанного та активаційного апоптозу лімфоцитів.

Вперше установлено, що при контролюованому 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 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.

Вперше було запропоновано для практичного застосування алгоритм прогнозування неконтрольованого перебігу БА на основі оцінки об'єктивних і суб'єктивних симптомів, аналізу результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження, а також прорахунку основних і додаткових факторів ризику розвитку неконтрольованого перебігу захворювання.

Вперше установлено ефективність застосування у комплексній терапії хворих на БА антиоксидантів для відновлення функціонального стану та попередження розвитку патологічних змін з боку кардіореспіраторної та гемореологічної систем. Застосування препаратів на основі гінкголідів та білобалідів 3-х місячним курсом сприяло активізації метаболічних процесів, рівня максимально можливого виконаного навантаження, а також ефективності споживання кисню при виконанні максимального навантаження та кисневого пульсу. Додаткове призначення етилметилгідроксиперидин сукцинату сприяло нормалізації рівня систолічного і діастолічного артеріального тиску, зниженню середньодобової амплітуди його коливання вище фізіологічної норми при повсякденній фізичній активності, підвищенню рівня виконаної роботи, збільшенню кисневої вартості виконаної роботи та покращенню показника максимального споживання кисню на піку навантаження, нормалізації максимальної частоти серцевих скорочень на висоті фізичного навантаження, а також відновленню Z-потенціалу еритроцитів, зниженню гіпоксичної анізотропії сироватки крові. 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 сприяв зниженню випадків виникнення шлуночкових і передсердних ектопій, хронотропної реакції серця на фізичне навантаження, попередженню втрати Z-потенціалу еритроцитів у відповідь на фізичне навантаження.

Практичне значення і впровадження результатів роботи

Визначення функціонального стану кардіореспіраторної системи та прорахунок середньорічної динаміки рівня виконуваної роботи і фізичного навантаження, а також максимальної аеробної витривалості дозволяє провести оцінку фізичної активності, прогнозувати контролюваність перебігу захворювання та дати вітальний прогноз пацієнту на БА.

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, проконтрлювати 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 контролюваність перебігу захворювання навіть за відсутності клініко-функціональних її проявів.

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 своєчасної корекції лікування.

Необхідним є визначення хворим на БА основних та додаткових критеріїв ризику неконтрольованого перебігу захворювання, на підставі яких визначається високий, помірний або низький рівень такого ризику.

Запропоновано алгоритм 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 характер перебігу хвороби в процесі комплексного лікування.

У комплексному лікуванні хворих на БА (особливо середнього та тяжкого ступеня важкості) доцільно застосування у комплексній терапії препаратів на основі гінкголідів та білобалідів, етилметилгідроксиперидин сукцинату або комплексного препарату, до складу якого входять L – карнітин, γ -аміномасляна кислота, лізин, коензими вітаміну В₁₂ та В₆), які ефективно відновлюють функціональний стан кардіореспіраторної системи, запобігають розвитку у ній патологічних змін та попереджують зниження фізичної працездатності і 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 на корисну модель, опубліковано 6 інформаційних листів, 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 науковометричних баз даних (7 статей одноосібних), 26 робіт у вигляді матеріалів з'їзду, конгресів і науково-практичних конференцій. Ці роботи повністю відображають основні положення і матеріали дисертації.

Зміст та побудова дисертації

Дисертаційна робота Курик Л. М. оформлена з урахуванням сучасних вимог до докторських дисертацій 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.

«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 за темою роботи. Сформульований підсумок визначає актуальність обраної теми, обґрунтування та напрямок проведення власних досліджень.

В першому розділі «Огляд літератури» висвітлено інформацію щодо функціонального стану кардіореспіраторної системи, біофізичної та морфофункціональної характеристики еритроцитів та сироватки крові, функціонального резерву кардіореспіраторної системи та адаптаційного потенціалу хворих на БА. Окреслено основну проблему із визначення прогнозу та ризиків неконтрольованого перебігу захворювання, адаптаційних та дезадаптаційних імунологічних механізмів у розвитку та прогресуванні неконтрольованого перебігу БА. Варто зауважити, що в даному розділі представлені наукові дані щодо механізмів формування адаптаційних реакцій та можливостей корекції їх порушень у хворих на БА. На сьогодні це питання залишається мало вивченим, а представлені результати досліджень є суперечливими. Поглиблений аналіз літературних джерел засвідчує про актуальність обраного автором напрямку дослідження.

У розділ 2 «Матеріали і методи дослідження» представлений дизайн дослідження, наведені групи обстежених, надана загальна характеристика хворих. Пошуковцем 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 отриманих результатів дослідження використані сучасні статистичні методи.

Третій розділ дисертаційної роботи присвячено дослідженню 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 пацієнтів, газообмінної ефективності кардiorespirаторної системи і адаптаційної її можливості, а також даних довготривалої динаміки вищезазначених параметрів.

Науково обґрунтовано, що ознакою дезадаптаційних процесів кардiorespirаторної системи у хворих на БА є як функціональне обмеження легеневої (вентиляційні порушення, гіперінфляція, ремодуляція дихальних шляхів), так і функціональне виснаження серцево-судинної системи (постійні коливання систолічного та діастолічного артеріального тиску, збільшення частоти та тривалості депресії сегменту ST та інверсії зубця Т, частоти суправентрикулярних і шлуночкових ектопій), що сприяє прогресуючому зниженню фізичної активності пацієнта. Встановлено, що на інтенсивність дезадаптаційних процесів впливає ступінь тяжкості астми, а на її прогресування – контролюваність захворювання. Розроблений алгоритм оцінки кардiorespirаторного резерву, аеробної витривалості, максимального споживання кисню, фізичної активності, індексу фізичного стану та адаптаційного потенціалу хворих на БА різного ступеня тяжкості та контролюваності перебігу захворювання дозволяє провести ранню діагностику патологічних змін функціонального стану кардiorespirаторної системи, а отже і фізичної активності та оцінити ефективність отриманого лікування.

Розроблена прогностична математична модель середньорічної зміни фізичної активності у хворих на БА на основі визначення рівня максимального фізичного навантаження, виконаної роботи та аеробної витривалості. Встановлено, що зниження фізичної активності спостерігається лише у пацієнтів з середнім і тяжким ступенем перебігу захворювання. Достовірне його погіршення відзначено лише при неконтрольованому перебізі захворювання.

У четвертому розділі дисертаційної роботи приведено результати скринінгового дослідження морфологічних, біофізичних особливостей еритроцитів та сироватки крові, їхньої динаміки у хворих на БА в залежності від ступеня тяжкості та контролюваності перебігу захворювання. Встановлено, що при легкому перебізі БА морфологічні, біофізичні показники еритроцитів та сироватки крові достовірно не відрізняються від здорових, що свідчить про достатні адаптаційні процеси на рівні мембрани еритроциту. При середньому ступені тяжкості, незалежно від

контрольованості чи не контролюваності перебігу захворювання, встановлені достовірні зміни з боку морфологічних та біофізичних показників еритроцитів та сироватки крові. З прогресуванням захворюваності вищезазначені показники достовірно погіршувались як при контролі, так і при втраті контролю над захворюванням.

У п'ятому розділі дисертаційної роботи проводились дослідження щодо особливостей адаптаційного імунітету та клітинних факторів неспецифічної резистентності у хворих на БА в залежності від ступеня важкості та контролюваності перебігу захворювання.

Установлено, що до адаптаційних процесів належить зниження вмісту пан-Т-клітин, переважно за рахунок Т-хелперної субпопуляції та збільшення відносної кількості цитотоксичних Т-лімфоцитів. У 88,9 % обстежених спостерігалось 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 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, відсутність інгібіції дексаметазоном проліферативної відповіді Т-клітин на ФГА та індукції дексаметазоном активаційного апоптозу Лф, що притаманні стероїдорезистентним хворим на БА.

У шостому розділі представлені дані щодо нового способу прогнозування неконтрольованого перебігу БА шляхом визначення стероїдорезистентності лімфоцитів *in vitro*. Встановлено, що при

контрольованому перебізі БА відбувається адаптаційне посилення спонтанного апоптозу Лф переважно за рахунок зростання його на ранніх та уповільнення на пізніх етапах апоптозу. При неконтрольованому перебізі БА встановлено уповільнення раннього апоптозу Лф, а його виразність була у 2,7 разів меншою. Розроблено та оцінено ефективність способу прогнозування неконтрольованого перебігу БА шляхом прорахунку індексу інгібіції дексаметазоном (ДМ) проліферативної відповіді лімфоцитів на фітогемаглутинін (ФГА) із розрахуванням індексу (ІДМ).

У сьомому розділі «Предиктори ризику неконтрольованого перебігу бронхіальної астми» висвітлено основні предиктори майбутнього ризику неконтрольованого перебігу БА з боку функціонального стану кардiorespirаторної системи, біофізичних показників еритроцитів і сироватки крові та даних стану системи імунітету.

Визначені основні фактори, що достовірно збільшують вірогідність неконтрольованого перебігу БА, серед яких: тривалість захворювання і персистенції умовнопатогенної мікрофлори у верхніх дихальних шляхах, наявність позитивного алергологічного анамнезу, низька прихильність до прийому базисної терапії, хронічний бронхоспазм, тощо.

Розроблено алгоритм визначення збільшення шансів ризику втрати контролюваності над захворюванням. Розроблено алгоритм прогнозування та попередження неконтрольованого перебігу БА для його практичного застосування.

У восьмому розділі представлені результати дослідження ефективності препаратів, що відновлюють функціональний стан кардiorespirаторної системи, запобігають розвитку у ній патологічних змін, попереджують зниження фізичної працездатності та сприяють відновленню фізичної активності.

Доведена ефективність застосування у комплексній терапії хворих на БА антиоксидантних препаратів, що сприяють відновленню функціонального стану, попередженню розвитку та прогресуванню патологічних змін кардiorespirаторної та гемореологічної систем. Застосування курсу препаратами на основі гінкголідів та білобалідів підвищує метаболічну вартість виконаної роботи, рівень максимально можливого виконаного навантаження, кисневу вартість роботи, ефективність споживання кисню при виконанні максимального навантаження.

Підтверджено клінічну ефективність етилметилгідроксиперидин сукцинату у комплексному лікуванні хворих на БА на зниження середньодобової амплітуди коливання АТ, підвищення рівня виконаної

роботи, збільшення показника максимального споживання кисню, нормалізацію частоти серцевих скорочень та відновлення Z-потенціалу еритроцитів.

Доведено позитивний вплив комплексного препарату, до складу якого входять L – карнітин, γ -аміномасляна кислота, лізин, коензими вітаміну B_{12} та B_6 на електричну стабільність міокарда, хронотропну реакцію серця на фізичне навантаження та Z-потенціал еритроцитів у відповідь на фізичне навантаження.

Розділ «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» містить змістовний аналіз даних проведення відповідних досліджень та отриманих при цьому результатів, вирішення важливої для пульмонології проблеми – дослідження адаптаційних та дезадаптаційних змін кардіореспіраторної, гемореологічної та імунної систем у хворих на БА, розробки алгоритму комплексної діагностики, визначення факторів ризику неконтрольованого перебігу захворювання та удосконаленню методів попередження розвитку і прогресування патологічних змін у вищевказаних системах.

В розділі проведено узагальнення результатів власних досліджень, підтверджено новизну і важливість проведених та отриманих автором результатів дослідження. Аналіз і узагальнення отриманих результатів відображає актуальність вибраної теми, наукову новизну та її практичне значення. Проведене порівняння результатів власних досліджень з даними інших авторів та їх обговорення підтверджує новизну проведених досліджень та отриманих наукових 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 України.

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

Ступінь обґрутованості 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 обґрутованими та достовірними, оскільки отримані у дослідженні, яке включило 480 хворих на БА різного ступеня тяжкості та контролюваності перебігу захворювання,

які лікувались в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». Методи дослідень, які застосовані в роботі, є стандартизованими, інформативними та відповідають поставленій меті і завданням роботи. Верифікація діагнозів та призначення лікування хворим здійснено згідно сучасних рекомендацій та уніфікованих клінічних протоколів. Усі положення та висновки спираються на статистично оброблені дані. Первинна документація оформлена згідно з існуючими вимогами, змістовна і повністю підтверджує отримані автором результати роботи.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті

За матеріалами дисертації опубліковано 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 науковометрических баз даних (7 статей одноосібних), 26 робіт у вигляді матеріалів з'їзду, конгресів і науково-практических конференцій. За матеріалами дисертаційної роботи отримано 5 патентів на корисну модель та видано 6 інформаційних листів. Автореферат містить всі основні положення дисертаційної роботи.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу Курик Л.М в цілому, варто зазначити, що в роботі наявні окремі орфографічні та стилістичні помилки.

При аналізі дисертаційної роботи виникли дискусійні запитання, на які хотілося б отримати відповіді:

1. Чому саме визначення апоптозу лімфоцитів проводилось з метою відокремлення адаптаційних процесів від дезадаптаційних?
2. Чим можна пояснити зростання Z-потенціалу еритроцитарної мембрани і чому поглибується деструктуризація сироватки крові у хворих із однаковим ступенем тяжкості та різною контролюваністю перебігу захворювання?
3. Як стероїдорезистентність хворих на БА відображається у імунологічних показниках?

Поставлені запитання та зроблені зауваження, які виникли в процесі рецензування дисертаційної роботи, 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 БА. 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 НАН України, доктора медичних наук, професора Фещенко Юрія Івановича, є завершеною науково-дослідною роботою, що містить нове вирішення актуальної і важливої проблеми пульмонології – дослідження адаптаційних та дезадаптаційних змін кардіореспіраторної, гемореологічної та імунної систем у хворих на БА, розробку алгоритму комплексної діагностики, визначення факторів ризику неконтрольованого перебігу захворювання, удосконалення методів попередження розвитку і прогресування патологічних змін у вищевказаних системах. Результати дисертації мають важливе 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.

**Доктор медичних наук,
професор кафедри
ви внутрішньої медицини № 3,
Національного медичного
університету ім. О. О. Богомольця**



Дудка П.Ф.