

## **ВІДГУК**

### **офіційного опонента**

**професора кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктора медичних наук, професора Дудки П.Ф. на дисертаційну роботу Шадріної О.В. “Захворюваність на саркоїдоз органів дихання в південному і північному регіонах України, клінічні форми та стадії, результати лікування” представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 — пульмонологія.**

#### **Актуальність обраної теми**

Дисертаційна робота Шадріної О.В присвячена актуальній проблемі клінічної пульмонології— вивченню важливих аспектів саркоїдозу органів дихання.

Незважаючи на проведення всебічних наукових досліджень щодо різних аспектів саркоїдозу, етіологічні його чинники залишаються невідомими. В міжнародній угоді, прийнятій Американським і Європейським товариствами та Всесвітньою асоціацією саркоїдозу та інших гранульоматозних уражень, відсутні чіткі рекомендації щодо застосування протизапальних засобів, зокрема глюкокортикостероїдів, не визначені їх оптимальні дози, що може бути причиною рецидивуючого перебігу та прогресування захворювання.

На сьогодні в Україні відсутні статистичні докази щодо впливу на показники епідеміології саркоїдозу географічного чинника. Залишається дискусійним питання щодо значення вікового та статевого чинника в розвитку цієї патології. Так, за даними зарубіжних наукових публікацій, рівень захворюваності на саркоїдоз органів дихання має суттєву різницю в групах за віковими та статевими ознаками. Варто зазначити, що в Україні до теперішнього часу відсутня доказова база щодо залежності захворюваності та поширеності саркоїдозу від географічного чинника.

Несвоєчасна діагностика саркоїдозу та проведення неадекватної

терапії, як правило супроводжуються посиленням фіброзного процесу в легенях, порушенням легеневої вентиляції і дифузійної спроможності, що негативно позначається на рівні фізичної активності та якості життя пацієнтів.

В цьому зв'язку є актуальним з'ясування та наукове обґрунтування найважливіших чинників, що сприяють збільшенню захворюваності на саркоїдоз органів дихання. Не менш важливим залишається питання щодо проведення адекватної терапії, що включає глюкокортикостероїди та імуносупресивні препарати, спрямовані на профілактику розвитку пневмофіброзу, попередженню екстрапульмональних уражень та покращенню рівня якості життя пацієнтів.

Автор дисертаційної роботи вирішує важливі наукові та практичні завдання – вивчення захворюваності й поширеності саркоїдозу органів дихання на теренах України та визначає основні причини незадовільних результатів лікування, що сприятиме забезпеченню проведення оптимізуючої протизапальної терапії при цій патології.

Усе це становило передумови для виконання даної роботи, визначило мету і завдання дослідження.

### **Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами**

Матеріали дисертаційної роботи є фрагментом планової НДР Державної установи “Національний Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України”, і є фрагментом науково-дослідної роботи “Дослідити фізичний стан та якість життя в осіб, вилікованих від саркоїдозу органів дихання, вивчити фактори ризику несприятливого перебігу захворювання та розробити нову технологію диференційованого лікування хворих” ( № держреєстрації: 0113U000260).

## Наукова новизна отриманих результатів

Уперше отримано статистичні докази впливу на показники епідеміології саркоїдозу географічного чинника – збільшення захворюваності в напрямку з півдня на північ. На основі застосування кореляційно-регресійного аналізу встановлено пряму залежність захворюваності на саркоїдоз у країнах Євразійського регіону від середнього значення їх географічної широти ( $r = 0,827$ ;  $p = 6,295 \times 10^{-6}$ ; кордону 95 % довірчого інтервалу: 0,636–0,923).

На підставі виявлення хворих на саркоїдоз органів дихання в АР Крим та Житомирській області вперше досліджено показники захворюваності та поширеності саркоїдозу органів дихання у південному й північному регіонах України, які відповідають рівню південноєвропейських країн.

За матеріалами амбулаторних карт та історій хвороби 1776 хворих за 5-річний період уперше в Україні проведено ретроспективне вивчення структури хворих за віком, статтю, стадіями захворювання з оцінкою частоти й характеру незадовільних результатів лікування.

Установлено, що найбільша частота незадовільних результатів лікування спостерігається у хворих на саркоїдоз органів дихання III стадії, що обумовлено несвоєчасним призначенням глюкокортикостероїдів у зв'язку з помилковим діагнозом і хіміотерапією дисемінованого туберкульозу легень (у середньому в 40 % хворих), а також невідповідністю якості специфічної терапії сучасним стандартам (у середньому в 70 % хворих).

Одержано нові дані про стан осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу III стадії, перебіг якого характеризувався прогресуванням на фоні терапії або відсутністю позитивної динаміки через 6 міс спостереження та лікування, рецидивами, а також формуванням інтерстиціального фіброзу в легенях. Відзначено високу (80 %) частоту залишкових змін у легенях у вигляді пневмофіброзу, виявлено порушення легеневої вентиляції (40 % пацієнтів) зі зменшенням дифузійної здатності легень та розвитком артеріальної

гіпоксемії, зниження рівня фізичної активності та якості життя.

### **Практичне значення отриманих результатів, впровадження їх у практику**

У зв'язку з тим, що кліматичний фактор є одним із визначальних в епідеміології саркоїдозу, показники захворюваності й поширеності в південному і північному регіонах з великою часткою імовірності можна вважати крайніми для областей України. Це дало підставу розрахувати щорічну кількість нових випадків саркоїдозу (700) та загальну кількість хворих з активним саркоїдозом (2500) у цілому по Україні, що має важливе значення для пульмонологічної служби країни. Одержані результати епідеміологічного дослідження включено до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз», затвердженого наказом МОЗ України № 634 від 08.09.2014.

Розроблено рекомендації для поліпшення результатів лікування хворих на саркоїдоз органів дихання III стадії, які включають удосконалення диференційної діагностики дисемінованого туберкульозу легень з метою уникнення помилкових діагнозів туберкульозу у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень і контроль проведення ГКС-терапії відповідно до стандартних вимог дозування й тривалості курсу лікування, використання препаратів другої лінії у випадках резистентності до ГКС.

Результати роботи впроваджено у лікувальну роботу відділення інтерстиціальних та бронхообструктивних захворювань легень НІФП, в пульмонологічних відділеннях Чернівецької, Житомирської та Хмельницької обласних лікарень.

### **Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації**

Лабораторні та інструментальні методи дослідження, що були застосовані у дослідженні, виконані на високому технологічному рівні. Обрані методики відповідали поставленим задачам і викликам сучасної медичної науки.

Спостереження за хворими проведено методично правильно. Аналіз кількості і якості використаної літератури свідчить про те, що здобувач у достатній мірі опанував проблему.

Статистична обробка отриманих результатів виконана за допомогою адекватних ліцензованих статистичних програмних продуктів. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації логічно витікають із результатів дослідження та їх узагальнення і обговорення.

Отримані результати повністю відповідають меті та задачам дослідження. Робота виконана в повному обсязі та на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням адекватних математичних методів обробки інформації, що свідчить про достовірність отриманих даних та їх актуальність.

Слід зазначити, що мета та задачі представленої роботи є досить конкретними, а її методологія та використані методи дослідження дозволяють отримати достовірні результати.

### **Структура та зміст дисертації**

Дисертаційна робота оформлена у вигляді рукопису і має класичну структуру. За своєю структурою дисертація виконана у традиційному стилі, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, заключення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел із 167 посиланнями.

Загальний обсяг роботи складає 148 сторінок, містить 21 таблицю та 32 рисунок, які сприяють кращому висвітленню результатів дослідження.

У розділі I «Огляд літератури» проведено ретельний аналіз сучасних

даних по захворюваності та поширеності саркоїдозу органів дихання, принципах виявлення та лікування хворих.

У розділі II «Матеріали і методи дослідження» представлені дані про клініко-лабораторні, функціональні, інструментальні методи досліджень, які дозволили отримати достовірні результати та вирішити поставлені задачі.

У розділі «Захворюваність на саркоїдоз органів дихання: частота нових випадків залежно від географічної широти» проведено вивчення залежності захворюваності на саркоїдоз у різних країнах Євразійського регіону від їхньої географічної широти на основі застосування кореляційно-регресійного аналізу. В роботі представлено графічне зображення величин захворюваності у різних країнах, ранжованих за збільшенням середнього значення географічної широти цих країн і характер представлених кривих дає змогу припустити наявність зв'язку між захворюваністю і географічною широтою.

Розділ «Захворюваність на саркоїдоз органів дихання в південному і північному регіонах України в 2011 році» ґрунтувався на порівняльному вивченню захворюваності та поширеності саркоїдозу органів дихання в південному ( АР Крим) та північному ( Житомирська область) регіонах України за даними кількості звертань та результатами профілактичного рентгенологічного дослідження в 2011 році. У зв'язку із тим, що кліматичний фактор є одним із визначальних в епідеміології саркоїдозу, показники захворюваності та поширеності в південному та північному регіонах із значною вірогідністю можна вважати крайніми для областей України.

У розділі «Структура хворих на саркоїдоз органів дихання та результати лікування за даними ретроспективного дослідження» проведено ретроспективне вивчення структури хворих на саркоїдоз органів дихання залежно від статі, віку, форми та стадії захворювання, частоти екстрапульмональних уражень на основі аналізу матеріалів амбулаторних карт та історій хвороби 1776 хворих , які обстежувалися та лікувалися в НІФП в період з 2008 по 2012 роки. Серед обстежених переважали жінки (56,5 %). Установлений факт надзвичайно низького рівня захворюваності на

саркоїдоз підлітків та молоді віком від 18 до 20 років, що має важливе значення в диференційній діагностиці медіастинальних лімфаденопатій. Також відзначений досить низький рівень захворюваності серед осіб віком 60 років і старших, що має важливе значення в диференційній діагностиці саркоїдозу III, IV стадій та ідіопатичного легеневого фіброзу.

Розділ «Стан бронхолегеневої системи, фізична активність і якість життя осіб, клінічно вилікованих від саркоїдозу органів дихання III стадії». З метою вивчення найбільш імовірних причин незадовільних результатів лікування та оцінці стану бронхолегеневої системи, фізичної активності та якості життя в умовах відділення інтерстиціальних захворювань легенів НІФП було обстежено 25 пацієнтів, що перенесли саркоїдоз органів дихання III стадії, перебіг якого мав рецидивуючий характер з переходом у IV стадію захворювання або характеризувався прогресуванням на фоні терапії, відсутністю позитивної динаміки через 6 місяців спостереження та лікування, рецидивами, а також формуванням інтерстиціального фіброзу в легенях.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» відтворює основний зміст і суть роботи, досягнуті результати, їх інтерпретацію і значення, а також дозволяє зіставити отримані дисертантом результати із аналогічними літературними даними. Результати проведених досліджень дозволяють зробити висновок, що для підвищення якості лікування хворих на саркоїдоз органів дихання III стадії, профілактики розвитку фіброзу в легенях, порушень легеневої вентиляції і дифузії, зниження рівня фізичної активності та якості життя, необхідне удосконалення діагностики та диференційної діагностики дисемінованого туберкульозу легень з метою уникнення помилкових діагнозів туберкульозу у хворих на саркоїдоз. Також важливим є своєчасне призначення ГКС-терапії.

Виходячи з наслідків дослідження, автор формулює 9 висновків, які відповідають поставленим меті, задачам та назві дисертації. Вони написані лаконічно та зрозуміло.

Практичні рекомендації інформативні, конкретні, базуються на результатах проведеного дисертантом дослідження.

«Список літератури» містить публікації останніх 10 років і викладений повно.

До висновків дисертації та практичних рекомендацій принципових зауважень немає.

Анотування написаний у відповідності із змістом дисертаційної роботи і відображає її суть. У ньому викладені основні положення і висновки дисертації. Він написаний грамотно і відповідає сучасним вимогам Міністерства освіти і науки України.

Роботу подано до офіційного захисту вперше.

### **Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях**

За матеріалами досліджень опубліковано 12 наукових праць, із них 5 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, опубліковано 7 тез доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій, отримано патент України на корисну модель № 97971 від 10.04.2015 р. «Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на саркоїдоз легень II-III стадії системними кортикостероїдами».

### **Недоліки дисертації і анотування щодо змісту і оформлення**

Дисертація в цілому заслуговує позитивної оцінки, принципових зауважень щодо змісту дисертації немає, проте є окремі недоліки, а саме: у роботі зустрічаються окремі стилістичні та орфографічні помилки.

В порядку дискусії та уточнення окремих положень хотілося б отримати відповідь на наступні запитання:

1. За результатами Вашого дослідження, частота рецидивів саркоїдозу



легень становить у середньому 5 %, але за даними літератури відзначається значно вищий рівень частоти рецидивів. Чим Ви можете це пояснити?

2. В оцінці стану легень в осіб, клінічно вилікуваних від саркоїдозу, в Вашій роботі використані в основному дані комп'ютерної томографії легень. Чи означає це, що метод рентгенографії легень втрачає своє значення в діагностиці саркоїдозу?

3. У частини хворих на саркоїдоз органів дихання виявляються порушення легеневої вентиляції переважно за обструктивним типом. Які на Вашу думку основні механізми бронхіальної обструкції при саркоїдозі?

Варто підкреслити, що вказані зауваження, які виникли в процесі рецензування даної дисертаційної роботи, не носять принципового характеру і в цілому не знижують загальної цінності дисертації.

## **ВИСНОВОК**

Дисертація Шадріної О.В. «Захворюваність на саркоїдоз органів дихання в південному і північному регіонах України, клінічні форми та стадії, результати лікування», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Гаврисюка Володимира Костянтиновича, містить нові рішення актуального завдання пульмонології — вивчення епідеміології саркоїдозу органів дихання та віддалених результатів лікування. Уперше отримано статистичні докази впливу на показники епідеміології саркоїдозу географічного чинника – збільшення захворюваності в напрямку з півдня на північ, розроблено рекомендації щодо поліпшення результатів лікування хворих на саркоїдоз органів дихання III стадії.

Основні положення, висновки та практичні рекомендації логічно випливають з отриманих результатів, науково-обґрунтовані і чітко сформульовані. Достовірність отриманих даних підтверджена коректною статистичною обробкою. Зміст дисертації відповідає спеціальності 14.01.27 – пульмонологія. Основні результати дисертаційної роботи добре апробовані, опубліковані в науковій пресі.

За актуальністю, науковою новизною та практичним значенням робота Шадріної О.В. повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Професор кафедри внутрішніх хвороб  
стоматологічного факультету  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця,  
д-р мед. наук, професор



П.Ф. Дудка

