

ВІДГУК

офіційного опонента

завідувача відділу професійної патології ДУ « Інститут медицини праці НАМН України» доктора медичних наук, професора Басанець А.В. 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

Саркоїдоз органів дихання і на початку ХХІ століття залишається важливою медико-соціальною проблемою. В Україні епідеміологічні дослідження стосовно саркоїдозу органів дихання не проводилися. У зв'язку з цим не встановлено рівнів захворюваності та поширеності саркоїдозу, не відома структура хворих залежно від форми і стадії захворювання, частота екстрапульмональних уражень.

Питання про лікування хворих на саркоїдоз дискутується з моменту визначення саркоїдозу як самостійної нозологічної форми. У зв'язку з тим, що етіологія саркоїдозу до сьогодні залишається невідомою, усі концепції лікування викладаються в різних посібниках з граничною обережністю.

Безсумнівний вплив на захворюваність на саркоїдоз чинить кліматичний фактор – у країнах Африки, Азії та Центральної Америки показники захворюваності на саркоїдоз найнижчі, а в країнах з помірним і холодним кліматом – найвищі. Разом з тим численні відомості літератури про вплив географічного чинника на рівень захворюваності на саркоїдоз досі не мали статистичних доказів.

В Україні епідеміологічні дослідження стосовно саркоїдозу органів дихання не проводилися. У зв'язку з цим не встановлено рівнів захворюваності та поширеності саркоїдозу, не відома структура хворих залежно від форми і стадії захворювання, частота екстрапульмональних уражень.

Питання про лікування хворих на саркоїдоз дискутується з моменту визначення саркоїдозу як самостійної нозологічної форми. У зв'язку з тим, що етіологія саркоїдозу до сьогодні залишається невідомою, усі концепції лікування викладаються в різних посібниках з граничною обережністю.

У 1999 році Американським торакальним товариством (ATS) разом із Європейським респіраторним товариством (ERS) і Всесвітньою асоціацією саркоїдозу та інших гранульоматозних уражень (WASOG) була прийнята міжнародна угода з діагностики і лікування саркоїдозу, відповідно до якої необхідність призначення протизапальної терапії, вибір гормонального препарату та його доза повинні бути індивідуальними. При цьому угода не містить чітких показань для призначення протизапальних препаратів, а рекомендовані дози ГКС і строки лікування наведено в досить широкому діапазоні.

В угоді відсутні відомості про частоту і причини незадовільних результатів протизапальної терапії хворих рецидивів, випадків прогресування захворювання на фоні лікування, грубих залишкових змін у легенях.

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

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 Євроазійського 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.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи «Дослідити фізичний стан та якість життя в осіб, вилікуваних від саркоїдозу органів дихання, вивчити фактори ризику несприятливого перебігу захворювання та розробити нову технологію диференційованого лікування хворих», номер державної реєстрації 0113U000260, що виконувалася в Державній установі «Національний інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».

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

За своєю структурою дисертація виконана у традиційному стилі, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел із 167 посиланнями. Загальний обсяг роботи складає 148 сторінок.

У «Вступі» чітко відображена актуальність теми дисертації, викладена характеристика стану проблеми і обґрунтування вибраного напрямку дослідження, сформульовані мета та задачі дослідження, об'єкт та предмет дослідження, використані методи. У розділі також представлені свідчення наукової новизни і практичної цінності роботи, впровадження її результатів в практику охорони здоров'я, особистий внесок здобувача, публікації за темою дисертації.

У **розділі I** «Огляд літератури» проведено ретельний аналіз сучасних даних по захворюваності на саркоїдоз органів дихання, принципи виявлення та лікування хворих . Розділ є достатнім за обсягом, містить аналіз літератури останніх років, що дозволило дисертанту адекватно оцінити стан проблеми та досягнуті напрацювання у цьому напрямку, визначити й обґрунтувати напрямки власних досліджень.

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. Загальний обсяг матеріалу та застосовані методи дослідження можна вважати достатніми й адекватними для вирішення поставлених задач. Для статистичної обробки отриманих даних використовувалися методи статистики, реалізовані в різних пакетах програм статистичного аналізу.

У чотирьох розділах власних досліджень автором узагальнено теоретичні передумови і нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретне наукове завдання щодо вивчення захворюваності й поширеності саркоїдозу органів дихання у двох регіонах України, ретроспективної оцінки частоти й основних причин незадовільних результатів лікування з метою оптимізації ведення хворих.

У **розділі III** «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. Встановлено, що саркоїдоз з ураженням паренхіми легень у більшості країн світу займає перше місце в структурі інтерстиціальних захворювань легень, а з 70х років минулого століття спостерігається зростання захворюваності і смертності внаслідок саркоїдозу. Представлені результати аналізу захворюваності у різних країнах, надали автору можливість припустити наявність зв'язку між захворюваністю і географічною широтою.

Розділ IV «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. Відомості про нові випадки саркоїдозу були отримані від пульмонологічної, терапевтичної , фтизіатричної служб лікувально-профілактичних закладів міського, районного , обласного та державного рівнів. Також отримані відомості були доповнені матеріалами аналізу медичної документації консультативної поліклініки НІФП. 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. Отримані автором дані про зростання захворюваності і поширеності саркоїдозу в північних регіонах України порівняно з південними співпадають з результатами епідеміологічних досліджень закордонних науковців. Автор робить висновок, що в цілому по Україні захворюваність на саркоїдоз органів дихання становить від 1,1 до 2,6 на 100000 дорослого населення, а поширеність-від 4,6 до 7,9. Щорічно в Україні діагностується близько 700 нових випадків захворювання.

У **розділі V** «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 VI «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 оцінки 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.

Дослідженням встановлено, що саме у хворих III стадії саркоїдозу спостерігається найбільша частота незадовільних результатів лікування у вигляді відсутності позитивної динаміки перебігу хвороби, рецидивів та ускладнень внаслідок пізнього призначення специфічної терапії, невідповідності схем лікування сучасним стандартам.

Автором визначені особливості функціональних порушень системи органів дихання при саркоїдозі, а також проаналізовані показники фізичної активності та якості життя пацієнтів.

Розділ VI «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.

Дисертація добре ілюстрована, містить 21 таблицю та 32 рисунка. Написана дохідливо, гарною літературною українською мовою. Назва дисертації відповідає її змісту.

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 автореферату щодо змісту і оформлення

Принципові зауваження щодо дисертаційної роботи Шадріної О.В. відсутні. Під час рецензування виникли наступні дискусійні питання та рекомендації:

1. У роботі отримані дані про істотні відмінності частоти саркоїдозу в залежності від географічної широти. Відомо, що поняття « географічна широта» є умовним і не може вважатись фактором детермінації. Які етіологічні чинники в даному випадку на Вашу думку можуть бути визначальними при формуванні таких відмінностей?

2. У міжнародному положенні з ведення саркоїдозу 1999 р. верифікація діагнозу методом біопсії легені є обов'язковою. Зважаючи на високу частоту помилкового діагнозу туберкульозу у хворих на саркоїдоз III стадії в Україні, чи вважаєте Ви, що застосування цього діагностичного заходу призведе до суттєвого покращення якості діагностики захворювання?

3. Відмінність вогнищевих змін у вигляді вузлів і консоліцій при активному саркоїдозі від вогнищевих фіброзних змін часто становлять труднощі. Які об'єктивні критерії диференціальної діагностики цих утворень використовувались в дослідженні ?

Вказані дискусійні питання не носять принципового характеру та не знижують загальної науково- практичної цінності дисертації.

ВИСНОВОК

Дисертація Шадріної О.В. «Захворюваність на саркоїдоз органів дихання в південному і північному регіонах України, клінічні форми і стадії, результати лікування», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 — пульмонологія, є закінченою самостійною науково-дослідною роботою, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати і вирішується важлива

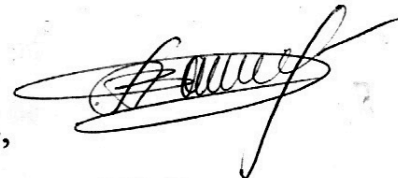
задача пульмонології — вивчення захворюваності на саркоїдоз органів дихання в Україні, частоти, характеру та основних причини незадовільних результатів терапії з наданням пропозицій щодо удосконалення системи діагностики та лікування патології.

Основні положення, висновки та практичні рекомендації логічно впливають з отриманих результатів, науково обґрунтовані і чітко сформульовані. Достовірність отриманих даних підтверджена коректною статистичною обробкою.

Дисертація Шадріної О.В. відповідає спеціальності 14.01.27 – пульмонологія і профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01.

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, є щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Завідувач відділу професійної
патології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»,
д-р мед. наук, професор



А.В. Басанець

Підпис А.В. Басанець

Учений секретар А.В. Басанець

