

Вх №29 ср Виг 25.04.19

## ВІДГУК

офіційного опонента професора кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України, доктора медичних наук Гуменюк Галини Львівни на дисертаційну роботу Швеця Костянтина Вікторовича «Саркоїдоз органів дихання на Прикарпатті: захворюваність, поширеність, коморбідність, клінічні форми, стадії та результати лікування», подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія

### Актуальність теми дисертаційної роботи

Саркоїдоз органів дихання продовжує привертати увагу науковців та практичних лікарів усєї світової громадськості, що обумовлено зростаючою з року в рік захворюваністю та поширеністю даної недуги.

Незважаючи на проведення всебічних наукових досліджень щодо різних аспектів саркоїдозу, його етіологічні чинники невідомі. Залишається дискусійним питання щодо значення кліматичного, вікового та статевого чинника в розвитку цієї патології.

На даний час відсутні дані щодо структури хворих залежно від стадії захворювання, екстрапульмональних уражень, поширеності та захворюваності на саркоїдоз на Прикарпатті, а результати вище згаданих спостережень свідчать про необхідність проведення таких досліджень.

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 (ГКС), не визначені їх оптимальні дози, що може бути причиною рецидивуючого перебігу та прогресування захворювання.

Несвоєчасна діагностика резистентності до ГКС 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 та у наслідку призводить до дихальної недостатності і легеневої гіпертензії з формуванням хронічного легеневого серця та безальтернативною втратою працездатності

У зв'язку з усім вищезазначеним, дисертаційна робота Швеця Костянтина Вікторовича «Саркоїдоз органів дихання на Прикарпатті: захворюваність, поширеність, коморбідність, клінічні форми, стадії та результати лікування» є актуальною і своєчасною, її результати суттєво розширюють дані про

епідеміологію саркоїдозу органів дихання на теренах України, основні причини незадовільних результатів лікування та демонструють динаміку клінічних проявів, показників локальної і системної імуннозапальної відповіді у хворих на саркоїдоз органів дихання в процесі лікування.

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

Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи «Підвищення ефективності лікування захворювань органів дихання при дії екзо- та ендогенних факторів на підставі вивчення їх патогенетичних ланок розвитку, прогресування та обґрунтування фармакологічної корекції», номер державної реєстрації 0116U066777, що виконується в ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

### **Ступінь обґрунтованості основних положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Наукові положення, висновки, рекомендації, сформульовані в дисертації, отримані на достатньому клінічному матеріалі з використанням сучасних інформативних методів дослідження та детальній статистичній обробці матеріалу, що в цілому дозволило здобувачу обґрунтувати ряд положень, що мають важливе теоретичне і практичне значення. Результати роботи відповідають запланованій меті й завданням дослідження.

Для об'єктивності судження про достовірність результатів дослідження використовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів за допомогою персонального комп'ютера та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Office Excel 2010. Статистичну обробку матеріалу здійснювали методами парної статистики, а також використовуючи метод відмінності, із використанням t-критерію Ст'юдента, кореляційного та дисперсного аналізу за допомогою пакету "STATISTICA 6.1" ("StatSoftInc", серійний номер AGAR909E415822FA).

### **Наукова новизна та теоретичне значення результатів дослідження**

Вперше проведено вивчення епідеміологічних показників саркоїдозу органів дихання на Прикарпатті – середній показник захворюваності склав 2,8 на 100 тис. дорослого населення, а кількість хворих із активним саркоїдозом

становила 5,0 на 100 тис. дорослого населення, що значно перевищує дані показники як у південних так і в північних регіонах України.

Встановлено, що частіше хворіють жінки (53,2 %). Виявлено, що серед чоловіків найбільша кількість хворих у віці 20-29 років, а серед жінок – у віці 40–49 років. У понад 80 % випадків зареєстровано ураження паренхіми легень (II–IV стадії), що у 64 (23,0 %) хворих призвело до порушення вентиляційної здатності легень, і, як наслідок, погіршило працездатність та якість життя пацієнтів. Більшість хворих 82,6 % не курять і ніколи не курили, тому не прослідковується ніякого зв'язку між тютюнопалінням та захворюваністю на саркоїдоз.

Визначено, що у північній частині Прикарпаття частота захворювання в 1,6 рази вище в порівнянні з південними районами, а на територіях із підвищеним техногенним навантаженням показники захворюваності і поширеності в 2,5 та 1,9 рази відповідно, перевищують середні по області.

Вперше отримані наукові дані щодо динаміки показника щільності легеневої дисемінації за даними комп'ютерної денситометрії легень, маркера гострої фази запалення СРБ і прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  і ІЛ-2 у бронхоальвеолярному вмісті і периферичної крові після 3-місячної ГКС-терапії. Отримані результати дослідження склали основу щодо розробки алгоритму обстеження пацієнтів із саркоїдозом органів дихання, який поряд із оцінкою загально клінічних методів обстежень, результатів комп'ютерної томографії органів грудної клітки, включає визначення концентрацій С-реактивного білка, ІЛ-2 та TNF- $\alpha$ , що дає змогу визначити критерії прогресування саркоїдозу органів дихання та вчасно діагностувати резистентність до ГКС-терапії.

Аналіз висновків, а також співставлення їх з існуючими постулатами у пульмонології дозволяють вважати їх за нові.

### **Практичне значення результатів дослідження**

Результати дисертаційного дослідження Швеця К.В. дозволяють підвищити ефективність лікування хворих на саркоїдоз органів дихання, своєчасно виявляти резистентність до ГКС-терапії, удосконалити оцінку даних функціонального обстеження пацієнтів, оцінити ступінь вираженості локального і системного запалення.

Для своєчасної діагностики резистентності до ГКС-терапії і прогресування саркоїдозу органів дихання необхідно, поряд із оцінкою динаміки об'єктивної клінічної картини, даних загальноклінічних обстежень, моніторувати рівень доступного для широкої практики показника – С-реактивного білка у сироватці периферійної крові, та при його значеннях ( $55,2 \pm 2,7$ ) мг/л і більше, розглядати

необхідність позапланового контрольного КТ-дослідження з оцінкою динаміки щільності дисемінації легеневої паренхіми. При відсутності позитивної динаміки КТ-змін або при збільшенні щільності легеневої дисемінації пацієнтам необхідно призначити альтернативну імуносупресивну терапію.

### **Послідовність викладу та оцінка змісту 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 227 посиланням. Загальний обсяг роботи складає 161 сторінку, містить 16 таблиць та 17 рисунків, 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, обстеження 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.

Розділі «Захворюваність та поширеність саркоїдозу органів дихання на Прикарпатті» проведено вивчення рівня захворюваності та поширеності саркоїдозу органів дихання в Івано-Франківській області зважаючи на кліматичні та геоіндустріальні фактори на основі відомостей районних та міських пульмонологів, фтизіатрів і терапевтів Івано-Франківської області про вперше виявлених хворих на саркоїдоз і пацієнтів з активною формою захворювання, матеріалів медичних амбулаторних карт та карт стаціонарних хворих направлених в Івано-Франківський обласний фтизіопульмонологічний центр, кількості звертань та результатами профілактичного рентгенологічного дослідження у 2011–2015 роках. Проведено ретроспективне вивчення структури хворих на саркоїдоз органів дихання залежно від статі, віку, форми та стадії захворювання, частоти екстрапульмональних уражень і супутньої патології на основі аналізу матеріалів медичних амбулаторних та стаціонарних карт 450 хворих, які обстежувалися та лікувалися в Івано-Франківському обласному фтизіопульмонологічному центрі. Серед обстежених переважали жінки (53,2 %). Установлений факт надзвичайно низького рівня захворюваності на саркоїдоз 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 «Клінічна характеристика пацієнтів із саркоїдозом органів дихання II–III стадії». Подано результати проведеного первинного клініко-лабораторного та інструментального обстеження 68 хворих на саркоїдоз органів дихання II-III стадії на час поступлення в лікувальний заклад та після 3-х місячного курсу лікування. Верифікацію діагнозу саркоїдоз та його формулювання проводили згідно матеріалів Наказу МОЗ України № 634 від 08.09.2014 р. "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при саркоїдозі". З метою пошуку можливих причин незадовільних результатів лікування оцінювались такі фактори як вік, стать, рентгенологічна стадія захворювання, наявність позалегенових проявів саркоїдозу та супутня патологія.

У розділі 5 «Можливості використання концентрацій С-реактивного білка, інтерлейкіну-2 та TNF- $\alpha$  для оцінки активності запального процесу» описано стан ендобронхіальних факторів неспецифічної резистентності, оцінено локальні та системні імунологічні порушення у пацієнтів із активним саркоїдозом органів дихання до моменту початку терапії та в динаміці: хворим проведено фібробронхоскопію зі взяттям бронхоальвеолярного змиву для дослідження ІЛ-2, СРБ та TNF- $\alpha$ . Паралельно, усім хворим проводили визначення рівня цих прозапальних цитокінів у сироватці периферійної крові. На основі комплексної оцінки результатів лікування розроблено рекомендації щодо оптимізації діагностики загрози прогресування саркоїдозу органів дихання.

Виходячи з наслідків дослідження, автор формулює 6 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, в основному, публікації останніх 10 років і викладений повно.

До висновків дисертації та практичних рекомендацій принципових зауважень немає.

### **Повнота викладу матеріалу в опублікованих працях та авторефераті**

За темою дисертаційної роботи опубліковано 12 друкованих праць, у тому числі 4 статті у фахових медичних наукових виданнях, рекомендованих МОН України (з яких 2 статті у журналах, зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах), 2 статті в закордонному виданні (Індія) та 6 робіт у матеріалах наукових конгресів і конференцій, а також 1 методичні рекомендації,

1 патент України. В усіх виданнях широко та повно представлені основні положення дисертаційної роботи.

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

Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу К. В. Швеца, слід відмітити, що в роботі містяться деякі стилістичні та граматичні помилки. Загалом дані зауваження дозволяють дати позитивну оцінку дисертаційному дослідженню.

Оцінюючи в цілому роботу позитивно, хотілося б у порядку дискусії та уточнення окремих положень одержати відповідь на такі питання:

1. Ви у своїй роботі стверджуєте, що «На територіях із підвищеним техногенним навантаженням показник захворюваності на саркоїдоз в 2,5 рази перевищує середній по області, а поширеності – у 1,9 рази».

Питання: Чи є в літературі подібна статистика по захворюваності та поширеності саркоїдозу в інших країнах і регіонах з подібними промисловими шкідливостями?

2. Ви у своїй роботі отримали дані, що «Саркоїдоз органів дихання найчастіше поєднується з патологією системи кровообігу (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба) – 30,5 %, дихальної системи (хронічні бронхіти, ХОЗЛ) – 15,0 %».

Питання: чи не являється ця супутня патологія проявом саркоїдозу? Як Ви це диференціювали?

3. У розділі «Характеристика пацієнтів із саркоїдозом органів дихання» ви констатуєте, що в обстеженій Вами групі пацієнтів з саркоїдозом органів дихання «Частими ознаками були загальна слабкість та швидка втомлюваність, які виявлялись у 41,2 % хворих».

Питання: Яким чином Ви визначали і оцінювали слабкість і втому у пацієнтів? Чи використовували Ви у своїй роботі «Шкалу оцінки рівня втоми (Fatigue Assessment Scale (FAS))» в будь-якому вигляді (PDF або онлайн-версію), які розміщені на сайті WASOG з 2004 року (на 20 мовах), а українська версія її перекладу з 2017 року?

Наведені запитання та зауваження, які виникли в процесі розгляду дисертації, не є принциповими та не впливають негативно на загальну високу оцінку результатів дослідження.

### **Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційну роботу Швеца Костянтина Вікторовича «Саркоїдоз органів дихання на Прикарпатті: захворюваність, поширеність, коморбідність,

клінічні форми, стадії та результати лікування», подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія, слід кваліфікувати як завершену, самостійну, виконану на сучасному науково-методичному рівні науково-дослідну роботу, що містить нове рішення актуальної задачі сучасної пульмонології – вивчення захворюваності, поширеності, структури незадовільних результатів лікування саркоїдозу органів дихання в Івано-Франківській області та розробка додаткових лабораторних критеріїв оцінки активності гранульоматозного процесу.

Результати дисертації мають суттєве науково-практичне значення. Висновки і практичні рекомендації дисертації науково обгрунтовані, достовірні та містять нові важливі науково-практичні положення. Результати досліджень широко апробовані та опубліковані в наукових виданнях.

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

Дисертаційна робота відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 щодо кандидатських дисертацій, а її автор Швець Костянтин Вікторович заслуговує на присудження йому наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія.

Професор кафедри фтизіатрії  
і пульмонології Національної медичної  
академії післядипломної освіти  
ім. П. Л. Шупика МОЗ України,  
доктор медичних наук



Г.Л. Гуменюк

*Г.Л. Гуменюк*  
6.08.19