

ОТЗЫВ

**официального оппонента д.м.н. Терпигорева Станислава Анатольевича
на диссертацию Листопадовой Марии Валентиновны
«Совершенствование мониторинга больных саркоидозом в условиях
амбулаторно-стационарного наблюдения», представленной на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.25 – пульмонология.**

Актуальность проблемы

Необходимость разработки методов слежения за течением саркоидоза и выявление признаков его неблагоприятного развития определяют важность изучения патогенеза этого заболевания и разработки алгоритмов, позволяющих оценить перспективы планируемого лечения. Наблюдаемый в настоящее время рост заболеваемости саркоидозом сопровождается увеличением числа пациентов, страдающих тяжелыми формами болезни, частоты ее рецидивов и сокращением случаев спонтанных регрессий. При этом остаются неясными как причины развития резистентных к лечению форм болезни, так и причины ее самопроизвольной ремиссии.

Проведенные исследования у больных саркоидозом органов дыхания позволили выявить важную роль нейро-эндокринной системы для мониторинга течения заболевания и оценки ответа на противовоспалительную терапию. Большое внимание при этом уделяется и изучению процессов перекисного окисления липидов и роли компонентов антиоксидантной защиты. Кроме того, многие исследователи указывают на необходимость оценки качества жизни, психо-эмоциональной устойчивости, психологического состояния больных саркоидозом. Результаты опубликованных исследований демонстрируют различные особенности психо-эмоциональных нарушений у таких пациентов, поэтому дальнейшее изучение этой проблемы является также актуальной задачей.

Научная новизна

В данном исследовании впервые продемонстрировано влияние изменений функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, тиреоидной систем и уровня прогестерона на прогноз саркоидоза органов дыхания. Было показано, что уровень кортизола плазмы крови является прогностически значимым фактором вне зависимости от пола пациента, а значение прогестерона

– у женщин и мужчин репродуктивного возраста. Эти данные указывают на формирование гормонального дисбаланса у этой категории больных и определяют перспективу дальнейшего исследования влияния нарушений функции эндокринной системы на течение саркоидоза.

Автором установлена важная роль гидроперекисей липидов и системы антиоксидантной защиты, как в течении болезни, так и в реализации эффектов противовоспалительной терапии у больных саркоидозом органов дыхания. Так, было показано, что при активном течении саркоидоза значительно повышается уровень гидроперекисей в плазме крови и снижения ее антиокислительной емкости, что определяет перспективу разработки новых методов контроля за течением саркоидоза и оценки результатов терапии заболевания системными глюкокортикоидами.

Результаты проведенного исследования указывают на появление тревоги и депрессии у пациентов с саркоидозом органов дыхания различной степени выраженности, что может снижать эффективность лечения, следовательно, требует активного выявления уже на этапе диагностики заболевания. Автором сделан вывод о том, что симптомы тревоги и депрессии доминируют в группе женщин старше 40 лет со второй стадией болезни, а назначение системных глюкокортикостероидов может способствовать их усилению.

Практическая значимость

Полученные автором результаты имеют значение для практической работы. Усовершенствованный автором способ оценки течения болезни при помощи исследования уровня кортизола и прогестерона в динамике на фоне проводимой терапии позволяет повысить надежность выявления тенденций развития заболевания. Дополнительное назначение антиоксидантов при терапии системными стероидами позволяет улучшить результат лечения благодаря увеличению антиокислительной емкости крови, контроль за которой следует осуществлять 1 раз в 3 месяца. Для практической работы оказывается важным проведение скринингового анкетирования пациентов 1 раз в 3 месяца с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии во время проведения медикаментозной терапии, что позволяет своевременно выявлять и корректировать нарушения психологического статуса.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов

Используемые автором методы современны и в полной мере позволяют решить задачи, исходящие из поставленной цели. Выводы и основные

положения диссертации базируются на обработке достаточного клинического материала, их обоснованность и достоверность подтверждена статистически.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Листопадовой М.В. изложена на 129 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав с изложением материалов и результатов проведённых исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа иллюстрирована 62 рисунками и документирована 30 таблицами. Список цитируемых литературных данных содержит 182 источника литературы (75 работ отечественных и 107 работы зарубежных авторов).

Основные положения диссертации отражены в 17 публикациях, из них 6 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней. Имеется 2 патента на изобретение.

В главе *«Введение»* полностью раскрыта актуальность выполненного автором исследования, определяется его цель, задачи, отражена научная новизна и научно-практическая значимость. Имеются данные об апробации работы. Сформулированы положения, выносимые на защиту.

В главе *«Литературный обзор»* приводятся современные сведения об этиологии, диагностике саркоидоза органов дыхания, освещаются проблемы классификации, излагаются существующие данные о возможностях прогнозирования течения заболевания. Обзор литературы в целом отражает современные представления об участии эндокринной системы в патогенезе саркоидоза, формировании эндокринных нарушений при этом заболевании, роли свободных радикалов при саркоидозе, особенностях психологического статуса, изменении качества жизни у этой категории больных, что обосновывает целесообразность и важность настоящей работы. Автором проанализированы результаты многих исследований в области предмета диссертации, цитированные данные всегда сопровождаются ссылками на соответствующий источник.

В главе *«Материалы и методы»* описан дизайн исследования, представлены методы исследования, приводится характеристика пациентов и методы их лечения. Число пациентов, включенных в исследование и рандомизированных в группы, является репрезентативным для полноценной статистической оценки и выводов.

Глава 3 посвящена анализу распространенности саркоидоза органов дыхания в г. Смоленске, который выявил увеличение случаев регистрации саркоидоза органов дыхания с 0,63 до 5,4 на 100000 населения за период с 1981 года по 2012 год. В структуре выявленных случаев на долю саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов приходится 53% случаев, у 43,3% пациентов выявляется II стадия заболевания. Выявляемость по обращаемости составляет 86,3%, а по результатам профилактических осмотров - 13,7%. Эти данные существенно дополняют имеющиеся сведения об эпидемиологии саркоидоза в России.

В *главе 4* отражены результаты оценки гормонального статуса больных с впервые выявленным саркоидозом органов дыхания. Полученные данные продемонстрировали важность оценки уровня кортизола плазмы крови для всех пациентов независимо от пола, а также оценки уровня прогестерона у мужчин и женщин репродуктивного возраста, что позволяет оценивать перспективы течения заболевания. Наблюдаемые автором изменения гормонального статуса пациентов позволяют сделать вывод о сочетании признаков неблагоприятного течения заболевания с низким уровнем кортизола и прогестерона крови у женщин репродуктивного возраста - 13,35 (7,6-22,9) нмоль/л, и у мужчин - 2 (1,3-5,7) нмоль/л. Приведенные в главе клинические случаи подтверждают полученные результаты.

Глава 5 посвящена изучению состояния антиоксидантной системы у пациентов с саркоидозом. Автором продемонстрировано, что наличие неблагоприятных факторов течения болезни сочетается с дисбалансом оксидативной и антиоксидантной систем в виде повышения уровня гидроперекисей липидов (67 (58-91) отн.ед.) и снижения антиокислительной ёмкости (30 (26-40) отн.ед.). Кроме того, назначение системных стероидов увеличивает выраженность дисбаланса, а добавление альфа-токоферола в дозе 600 мг в сутки приводит к ее уменьшению, снижая уровень ГПЛ на 25%. Полученные результаты соответствуют имеющимся данным о возможности прогрессирования заболевания даже на фоне терапии системными стероидами.

В *главе 6* изучен психологический статус больных с саркоидозом органов дыхания. Оказалось, что у 72% пациентов наблюдается высокий уровень тревоги (ДИ 66,56 - 86,49), у 45,3% - депрессии (ДИ 32,29 - 55,91). Продemonстрировано, что особенно подвержены тревоге женщины старше 40 лет со второй стадией заболевания. Показано, что проведение лечения с использованием системных стероидов более значимо повышает уровень тревоги и депрессии, чем нестероидная терапия, что также необходимо учитывать при назначении этого класса препаратов. Приведены данные о

том, что динамические разъяснительные беседы с пациентами снижают уровень тревоги на 36% (ДИ 27,27 – 45,76), депрессии - на 54,5% (ДИ 45,24 – 64,38).

Заключение отражает основные научные положения, которые изложены в главах диссертации, с одновременным обсуждением полученных результатов.

Цель исследования достигнута, что характеризует завершенность диссертационного исследования.

Выводы логично вытекают из проделанной работы, соответствуя поставленным в диссертации задачам, достоверность их не вызывает сомнений. Автореферат диссертации в полной мере соответствует основным положениям представленной работы.

Имеются стилистические и смысловые погрешности в изложении. Так, общепринятый термин «перекисное окисление липидов» может быть заменен на «пероксидазное окисление» только тогда, когда описываемый процесс связан с действиями исключительно пероксидаз. Термин «антиокислительная емкость» при использовании в контексте описания работы биологических систем требует дополнительного разъяснения смысла.

Непринципиальное замечание касается предварительной оценки гормонального статуса у всех пациентов с саркоидозом органов дыхания перед началом патогенетической терапии. Экономическая целесообразность такого подхода представляется сомнительной. Кроме того, указанная в положениях, выносимых на защиту, возможность персонификации диагностики саркоидоза с учетом данных уровня кортизола и прогестерона, также требует уточнения, поскольку диагностика саркоидоза является в первую очередь морфологической задачей, а поражение эндокринных органов следует рассматривать в контексте распространенности и тяжести проявлений болезни.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе М.В. Листопадовой нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Листопадовой Марии Валентиновны на тему «Совершенствование мониторинга больных саркоидозом в условиях амбулаторно-стационарного наблюдения» является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи мониторинга течения и прогноза саркоидоза органов дыхания, имеющей существенное значение для пульмонологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Листопадовой Марии Валентиновны на тему «Совершенствование мониторинга больных саркоидозом в условиях амбулаторно-стационарного наблюдения» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, а сам автор Листопадова Мария Валентиновна достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук,
профессор кафедры терапии
факультета усовершенствования врачей,
руководитель отделения профпатологии и
врачебно-трудовой экспертизы
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского



Станислав Анатольевич Терпигорев

Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.
Тел.: 8-903-979-6110, 8-495-681-55-85,
e-mail: smith42@yandex.ru, moniki@monikiweb.ru.

Дата 14 08 15

