

Вс №121 ср 05.09.18

ВІДГУК

офіційного опонента

завідувача відділу професійної патології ДУ « Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України» член-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора Басанець Анжели Володимирівни на дисертаційну роботу Биченко Олесі Валентинівни «Ефективність глюкокортикостероїдної терапії хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень», 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, незважаючи на більш ніж сторічну історію вивчення. Останніми роками спостерігається збільшення захворюваності на саркоїдоз в усьому світі, в тому числі, й в Україні. Слід відмітити, що за останні 15 років суттєво зросли можливості комп'ютерної томографії, яка на даний час успішно конкурує з патогістологічними методами за результатами морфологічної діагностики патологічних змін у легенях. Це дозволило значно поліпшити діагностику саркоїдозу органів дихання за допомогою променевиx методів і практично відмовитися від застосування методу хірургічної біопсії легень. Разом з тим, не відмічається суттєвих досягнень у терапії хворих на саркоїдоз, у зв'язку з чим проблема підвищення ефективності лікування залишається актуальною в пульмонології. Питання про лікування хворих на саркоїдоз дискутується з моменту визначення саркоїдозу як самостійної нозологічної форми. У зв'язку з тим, що етіологія захворювання до сьогодні залишається невідомою, усі концепції лікування викладаються в різних посібниках з граничною обережністю.

Глюкокортикостероїди є основними препаратами у лікуванні саркоїдозу органів дихання II та III стадії. Їх ефективність доведена в декількох рандомізованих дослідженнях. В той же час, відомості літератури про результати застосування ГКС-терапії мають суперечливий характер. Це обумовлено відсутністю чітких показань, уніфікованих схем і режимів терапії в чинному Положенні про саркоїдоз (Statement on Sarcoidosis), опублікованому в 1999 році.

Наукова новизна отриманих результатів.

Отримано нові дані про найближчі та віддалені результати ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень з безсимптомним дебютом. Автором вперше у репрезентативній вибірці хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень визначено частоту протипоказань до призначення ГКС (12 %), серйозних побічних ефектів, що вимагають відміни препарату (3 %), випадків резистентності до ГКС-терапії (17 %), у зв'язку з чим запропонована удосконалена схема терапії з залученням препаратів другої лінії, цитостатиків.

Встановлені найбільш імовірні фактори несприятливого прогнозу темпів регресії саркоїдозу. Доведено, що наявність в дебюті захворювання дисемінації високої щільності (> -800 NU) та/або порушень вентиляційної функції легень супроводжується уповільненням темпів регресії саркоїдозу в середньому на 1,4-1,75 місяця.

Розроблено рекомендації щодо оптимізації ведення хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень на підставі отриманих результатів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи «Розробити схеми лікування хворих на саркоїдоз органів дихання з резистентністю до терапії глюкокортикостероїдами або протипоказаннями до їх призначення»

(номер державної реєстрації 0116U000184), що виконувалась в Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (НІФП НАМНУ).

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

Мета та задачі представленої роботи є досить конкретними, а її методологія та використані методи дослідження дозволили отримати достовірні результати. Лабораторні та інструментальні методи дослідження, що були застосовані у дослідженні, виконані на високому технологічному рівні.

Спостереження за хворими проведено методично правильно. Аналіз кількості та 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 відповідних математичних методів обробки інформації, що свідчить про достовірність отриманих даних та їх актуальність.

Таким чином, дисертаційна робота Биченко О.В., яка присвячена оцінці ефективності глюкокортикостероїдної терапії хворих на саркоїдоз органів дихання, а також пошуку та використанню при веденні даних пацієнтів факторів прогнозування перебігу захворювання, є надзвичайно важливою і актуальною.

Структура та зміст дисертації

За своєю структурою дисертація виконана у традиційному стилі, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, переліку літературних джерел із 145 посиланнями. Загальний обсяг роботи складає 162 сторінки.

У **«Вступі»** чітко відображена актуальність теми дисертації, викладена характеристика стану проблеми і обґрунтування обраного напрямку дослідження, сформульовані мета та задачі, 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 аналіз сучасних наукових поглядів щодо етіопатогенезу, клінічної семіотики, методів діагностики та лікування саркоїдозу органів дихання. Особливу увагу приділено різноманітним аспектам глюкокортикостероїдної терапії. 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 розділі III **«Показання до застосування глюкокортикостероїдів у лікуванні хворих на саркоїдоз органів дихання з ураженням паренхіми**

легень» проаналізовано частоту і характер клінічних симптомів, порушень функції зовнішнього дихання у хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень. Також проведено аналіз частоти різних варіантів перебігу саркоїдозу у хворих з безсимптомним початком (регресія, стабілізація, прогресування). Отримані дані дозволили зробити висновок про високу ефективність ГКС-терапії. Крім того, в цьому розділі описані результати спостереження за пацієнтами, що пройшли курс ГКС-терапії, протягом 2-х років після її завершення. Отримано дані про частоту рецидивів у двох групах хворих з безсимптомним дебютом захворювання – в одній лікування було призначене вже з 1-го візиту, а в другій за показаннями після 3-місячного періоду спостереження. Одержаний результат свідчить про достовірне збільшення кількості рецидивів при призначенні ГКС-терапії з першого візиту.

У розділі IV «Частота протипоказань, серйозних побічних ефектів та резистентності до ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень» отримано актуальні дані про частоту протипоказань до застосування, розвиток серйозних побічних дій, що вимагали призначення пацієнту альтернативної схеми лікування, та резистентності до ГКС-терапії. Відзначено, що лише у близько двох третин пацієнтів може бути проведена ГКС-терапія з дотриманням адекватних доз і режимів для лікування саркоїдозу з ураженням паренхіми легень.

Розділ V «Темпи регресії саркоїдозу легень в процесі глюкокортикостероїдної терапії і можливі фактори їх прогнозу» містить нову статистично достовірну інформацію про те, що наявність в дебюті саркоїдозу клінічних проявів та гіперкальціємії не впливає на час настання вилікування, тоді як порушення ФЗД та висока щільність легеневої дисемінації на КТ ОГП спричиняють уповільнення темпів регресії та настання клінічного вилікування. Отримані дані відкривають нові можливості до призначення персоніфікованих курсів хіміотерапії захворювання з метою досягнення позитивного клінічного ефекту у найкоротші терміни.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» відтворює основний зміст і суть роботи, досягнуті результати, їх інтерпретацію і значення, а також дозволяє зіставити отримані дисертантом результати з даними наукової літератури за даним напрямом.

Виходячи з результатів дослідження, автор формулює 7 висновків, які відповідають поставленим меті, задачам та назві дисертації. Вони викладені лаконічно та зрозуміло.

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

Перелік джерел літератури містить публікації останніх років і викладений в достатньому обсязі.

Дисертація добре ілюстрована, містить 14 таблиць та 30 рисунків. Написана зрозуміло, літературною українською мовою. Назва дисертації відповідає її змісту.

Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях

За результатами дослідження отримано 2 патенти на корисну модель: «Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на саркоїдоз легень II-III стадії системними кортикостероїдами» та «Спосіб лікування хворих на саркоїдоз легень II-III стадії при наявності протипоказань до терапії глюкокортикостероїдами». Опубліковано 15 наукових праць, в тому числі 11 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України. Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на 4-х науково-практичних конференціях.

Дисертація в цілому заслуговує позитивної оцінки. Разом з тим, слід зазначити деякі недоліки, на які авторів слід звернути увагу:

1. У Розділах 3 та 4 автором описано 5 клінічних випадків. Кількість клінічних спостережень можна було би скоротити.

2. У розділі «Узагальнення результатів дослідження» недоцільне викладення методик дослідження, що вже викладені у розділі «Матеріали та методи дослідження», завдання дослідження, що викладені у Вступі та дані огляду літератури.

В порядку дискусії автору пропонуються запитання:

1. У Розділі 5 автор стверджує, що зниження показнику $VC < 80\%$ свідчить про наявність рестриктивних змін у обстежених. Чи підтверджено це показниками легневих об'ємів за даними бодіплетизмографії?
2. Який, на Вашу думку патогенез формування обструктивних змін легеневої функції у хворих на саркоїдоз II-III стадії та рестриктивних – у пацієнтів з IV стадією захворювання?
3. Чи маєте Ви свідчення більш успішного лікування пацієнтів з саркоїдозом з застосуванням запропонованої удосконаленої схеми та урахуванням прогностичних факторів регресії захворювання у клініках, де це було впроваджено?

ВИСНОВОК

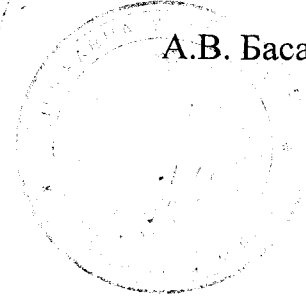
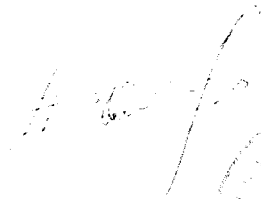
Дисертація Биченко О.В. «Ефективність глюкокортикостероїдної терапії хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень», містить нове рішення актуального завдання пульмонології з вивчення ефективності глюкокортикостероїдної терапії хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень.

Основні положення, висновки та практичні рекомендації логічно випливають з отриманих результатів, науково обгрунтовані і чітко сформульовані. Достовірність отриманих даних підтверджена репрезентативністю груп та коректною статистичною обробкою.

За актуальністю, науковою новизною та практичним значенням дисертація Биченко О.В. повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку

присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія.

Завідувач відділу професійної
патології ДУ «Інститут медицини праці
ім. Ю.І. Кундієва НАМН України»,
член-кор. НАМН України,
д-р мед. наук, професор



А.В. Басанець