

Сх № 122 ур від 06.09.15р

## ВІДГУК

### офіційного опонента

професора кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктора медичних наук, професора Дудки Петра Федоровича 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

Дисертація Биченко О.В присвячена актуальному питанню пульмонології — вивченню ефективності глюкокортикостероїдної терапії хворих на саркоїдоз органів дихання. Саркоїдоз із ураженням паренхіми легень у більшості країн світу займає перше місце в структурі інтерстиціальних захворювань легень. З 70-х років минулого століття спостерігається неухильне зростання захворюваності на саркоїдоз і смертності цього контингенту хворих.

Саркоїдоз — полісистемне захворювання невідомої етіології, що характеризується утворенням в уражених органах епітеліоїдноклітинних гранульом, що не казеїфікуються. Останніми роками значно зросли можливості променевих методів діагностики, зокрема комп'ютерної томографії. Це дозволило значно поліпшити діагностику саркоїдозу органів дихання і більш своєчасно призначати лікування. Проте питання підвищення ефективності лікування хворих залишається актуальним в пульмонології.

Для лікування хворих на саркоїдоз використовуються препарати різних фармакологічних груп. Проте основними лікувальними засобами залишаються глюкокортикостероїди, що показали свою ефективність у лікуванні багатьох

інтерстиціальних захворювань легень. Але поруч з високою ефективністю вони можуть також спричиняти розвиток серйозних побічних реакцій, які часом призводять навіть до відміни препарату.

Літературні дані про результати застосування ГКС-терапії мають суперечливий характер. Відсутні конкретні показники частоти розвитку тих чи інших побічних ефектів, протипоказань, що обмежує застосування кортикостероїдів. Не відомі також показники ефективності ГКС-терапії.

Наявність цих та інших невирішених питань, пов'язаних із глюкокортикостероїдною терапією саркоїдозу з ураженням паренхіми легень, обумовило необхідність виконання цієї дисертаційної роботи.

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

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).

### **Новизна дослідження та одержаних результатів**

У результаті проведених досліджень було отримано нові дані щодо найближчих та віддалених наслідків застосування глюкокортикостероїдів при лікуванні хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень з безсимптомним початком. При оцінці найближчих результатів лікування, виявлено, що ГКС мають високу ефективність, але разом з тим впродовж першого року після завершення терапії спостерігається висока частота (46,1 %) рецидивів саркоїдозу, достовірно вища ніж у пацієнтів, яким проводилось лікування ГКС

за показаннями після 3-місячного спостереження. Отримані результати підтверджують припущення, що тривалий прийом ГКС є фактором ризику рецидивів.

Вперше у репрезентативній групі хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень (185 пацієнтів) встановлена частота протипоказань до призначення ГКС (12 %), серйозних побічних ефектів, що вимагають відміни препарату (3 %), випадків резистентності до ГКС-терапії (17 %), проведеної в стандартизованому режимі. У зв'язку з протипоказаннями, серйозними побічними ефектами і випадками резистентності приблизно третині пацієнтів призначена друга лінія терапії.

Таким чином, повноцінний курс ГКС-терапії може бути завершеним у близько двох третин пацієнтів.

В даній роботі досліджено найбільш імовірні фактори несприятливого прогнозу щодо темпів регресії саркоїдозу. Вперше встановлено, що наявність в дебюті захворювання дисемінації високої щільності ( $> -800$  НУ) і / 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.

### **Теоретичне значення результатів дослідження**

Серед основних теоретичних здобутків наукового дослідження необхідно виділити виявлення відсутності кореляції між наявністю в дебюті саркоїдозу клінічних проявів (респіраторні симптоми, загальна слабкість), а також гіперкальціємії та тривалістю досягнення клінічного вилікування, що відображає темпи регресії захворювання. В той же час виявлено, що до факторів несприятливого прогнозу щодо темпів регресії саркоїдозу легень

варто віднести наявність КТ-ознак дисемінації паренхіми високої щільності (> -800 HU) і / або порушень вентиляційної функції легень, які достовірно збільшують час досягнення клінічного вилікування.

Також в ході роботи отримано дані, які підтверджують припущення про те, що однією з причин ранніх рецидивів саркоїдозу може бути неповне вилікування, яке візуально не фіксується на КТ на останньому візиті лікувального періоду.

Отримано нові дані щодо ефективності ГКС-терапії хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень, частоти протипоказань, серйозних побічних ефектів та резистентності до ГКС-терапії.

### **Практичне значення результатів дослідження**

На основі отриманих в результаті дисертаційного дослідження результатів сформульовано практичні рекомендації щодо оптимізації ведення хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірність положень, висновків**

#### **і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Достовірність досліджень, сформульованих узагальнень і висновків не викликає сумніву та визначається використанням сучасних методів дослідження, які включають загально-клінічні, лабораторні, рентгенологічні, функціональні методи дослідження, та застосуванням адекватних методик статистичного аналізу результатів і їх методично-наукової інтерпретації.

Наукові положення та висновки дисертації базуються на достатній кількості матеріалу: обстежено 185 хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень. Аналіз кількості і якості використаних літературних джерел свідчить достатнє вивчення питання здобувачем .

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. Методичні підходи при виконанні дисертаційної роботи використовують сучасні досягнення медицини, цілком інформативні та дозволяють зробити аргументовані висновки та практичні рекомендації.

### Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота Биченко О.В. побудована за стандартною схемою і складається із вступу, огляду літератури, чотирьох розділів (в тому числі матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень), аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних літературних джерел, який містить 145 джерел.

Робота викладена на 162 сторінках друкованого тексту, містить 14 таблиць та ілюстрована 30 рисунками.

У вступі дисертації окреслено стан проблеми, актуальність і мета, наукова новизна і практичне значення роботи, особистий внесок автора у проведене дослідження.

У **першому розділі** поданий аналітичний огляд літератури, висвітлено проблему саркоїдозу з ураженням легеневої паренхіми та її сучасний стан. Проаналізовано питання застосування глюкокортикостероїдів, зокрема і при саркоїдозі органів дихання.

У **другому розділі** наведена характеристика матеріалу і методів дослідження, представлена характеристика хворих, включених у дослідження, описано методики обстежень, що проводились.

**Третій розділ** містить результати вивчення частоти і характеру клінічних симптомів, порушень функції зовнішнього дихання у хворих на легеневої саркоїдоз. Представлено дані про частоту рецидивів у двох групах хворих з безсимптомним дебютом захворювання – з негайним початком ГКС-терапії, та після тримісячного періоду спостереження. Також проведено аналіз частоти різних варіантів перебігу саркоїдозу у хворих з безсимптомним початком (регресія, стабілізація, прогресування).

Наступний, **четвертий розділ**, присвячений вивченню частоти протипоказань до застосування, розвитку серйозних побічних дій, що вимагали відміни ГКС-терапії та застосування препаратів другої лінії, та резистентності до ГКС-терапії. Відзначено, що лише у 68% пацієнтів може бути проведена ГКС-терапія з дотриманням відповідних доз і режимів для лікування саркоїдозу з ураженням легеневої паренхіми.

У **5-му розділі** представлено 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 і настання клінічного вилікування.

Завершує роботу «**Аналіз та обговорення результатів дослідження**», у якому міститься порівняння результатів власних досліджень із даними літератури. Висновки та практичні рекомендації сформульовані чітко. Вони в повній мірі відповідають поставленій меті і завданням.

### **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». Оpubліковано 15 наукових праць, в тому числі 11 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України. Основні положення дисертаційної роботи повідомлені та обговорені на 4-х науково-практичних конференціях.

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

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

В дисертаційній роботі зустрічаються поодинокі орфографічні помилки, на що було звернуто увагу пошукача.

### **В порядку дискусії хотілося б почути відповідь на такі запитання:**

1. У хворих із стероїдною резистентністю або наявністю побічних ефектів до ГКС-терапії та у разі відсутності прямих показів до застосування препаратів другої лінії, яка повинна бути подальша тактика ведення саме цих пацієнтів?
2. У кожного третього обстеженого Вами пацієнта на саркоїдоз були виявлені екстрапульмональні прояви. Чи проводився порівняльний аналіз впливу глюкокортикостероїдної та імуносупресивної терапії саме на ці прояви?

## ВИСНОВОК

Дисертація Биченко О.В. «Ефективність глюкокортикостероїдної терапії хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень», яка виконана під керівництвом професора В.К. Гаврисюка, 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 впливають 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 робота 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.

Професор кафедри внутрішньої медицини №3  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця,  
д-р мед. наук, професор



П.Ф. Дудка

10.06.2013  
30.06.2013