

В. К. Гаврисяк 19.01.2018

ВІДГУК

офіційного опонента

доцента кафедри фтизіатрії і пульмонології НМАПО ім. П.Л. Шупика, кандидата медичних наук, Юдіної Людмили 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

Дисертаційна робота Биченко О.В, яка виконана під керівництвом член-кореспондента Національної академії медичних наук України, доктора медичних наук, професора В. К. Гаврисяка, вирішує актуальну задачу пульмонології — розробити рекомендації щодо покращення надання медичної допомоги хворим на саркоїдоз органів дихання шляхом вивчення ефективності глюкокортикостероїдної терапії у цієї категорії пацієнтів.

Саркоїдоз – один із найпоширеніших системних гранулематозів нез'ясованої етіології, який характеризується формуванням неказеїфікуючих гранульом в різних органах і системах. Саркоїдоз зустрічається в усьому світі, у людей різного віку, статі та раси, проте з різною частотою. На жаль, в останні десятиліття захворюваність та розповсюдженість даної недуги зростає як в Україні, так і в усьому світі.

У терапії пацієнтів із саркоїдозом застосовуються різні фармакологічні засоби. І все ж глюкокортикостероїди залишаються препаратами першої лінії. Проте режими та схеми застосування їх значно варіюють. Так, згідно з рекомендаціями щодо діагностики та лікування інтерстиціальних захворювань легень торакальних товариств деяких країн, зокрема Великобританії, Австралії, тривалість лікування кортикостероїдами

коливається від 6 до 24 міс. Такі значні відмінності в тривалості терапії ускладнюють аналіз результатів лікування.

Крім того, не слід забувати, що даний потужний лікарський засіб чинить вплив на весь організм, і не всі аспекти цього впливу є позитивними. Перелік протипоказань, можливість розвитку серйозних побічних дій, накладають обмеження на застосування глюкокортикостероїдів, а також впливають на показники ефективності ГКС-терапії.

Недостатнє висвітлення питання ефективності застосування кортикостероїдів у хворих на саркоїдоз обумовило необхідність виконання даної 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 ході дисертаційних досліджень було отримано нову інформацію стосовно результатів застосування глюкокортикостероїдів у терапії хворих на вперше виявленій саркоїдоз органів дихання за відсутності симптомів в момент постановки діагнозу. Встановлено, що найближчі результати лікування демонструють високу ефективність використання ГКС у лікуванні даної категорії пацієнтів. Проте, достовірно підвищує частоту рецидивів саркоїдозу, у порівнянні з пацієнтами, яким було розпочато лікування ГКС за показаннями

після 3-місячного періоду спостереження. Вище викладене свідчить на користь припущення, що тривале застосування ГКС збільшує ризик розвитку рецидивів.

Вперше у великій, представницькій групі хворих на саркоїдоз з ураженням легеневої паренхіми (185 пацієнтів) було встановлено частоту протипоказань до призначення ГКС (12 %), серйозних побічних ефектів, що призвели до припинення прийому препаратів (3 %), а також резистентності до ГКС-терапії (17 %), що проводилась за стандартизованою схемою. Внаслідок вище згаданих факторів 32-м відсоткам хворих не вдалося завершити курс лікування ГКС. Їм було призначено цитостатичні засоби.

Особливістю даної роботи стало також дослідження значущості чинників несприятливого прогнозу стосовно темпів регресії саркоїдозу. Вперше встановлено, що наявність на початку захворювання легеневої вузликової дисемінації високої щільності (> -800 HU) і / або порушень вентиляційної функції легень супроводжується уповільненням темпів регресії саркоїдозу в середньому на 6-7,5 тижня пізніше.

Внаслідок проведення даної роботи розроблено рекомендації щодо покращення ведення хворих на вперше виявлений саркоїдоз з ураженням паренхіми легень з урахуванням отриманих результатів.

Теоретичне значення результатів дослідження

Важливе теоретичне значення має оцінка ролі різноманітних факторів несприятливого прогнозу щодо темпів регресії саркоїдозу. Зокрема, з'ясовано, що достовірне збільшення часу досягнення клінічного вилікування спостерігається при наявності КТ-ознак дисемінації паренхіми високої щільності (> -800 HU) і / або порушень вентиляційної функції легень в дебюті захворювання.

Вперше одержано конкретні дані про ефективність використання глюкокортикостероїдів у лікуванні хворих на саркоїдоз органів дихання II-III стадії, частоту протипоказань, серйозних побічних ефектів та резистентності до ГКС-терапії.

Також результатом роботи стало підтвердження припущення про те, що однією з причин ранніх рецидивів саркоїдозу може бути неповне вилікування, яке візуально не фіксується на КТ на момент завершення терапії.

Практичне значення результатів дослідження

Практичним результатом даного дисертаційного дослідження стали 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

При виконанні даної роботи використовувались сучасні методи досліджень, відповідні методики статистичного аналізу результатів і їх методично-наукової інтерпретації. Статистична обробка результатів досліджень виконана за допомогою ліцензованих статистичних програмних продуктів. Клінічний матеріал цілком достатній – 185 хворих на саркоїдоз з ураженням паренхіми легень. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації є логічним підсумком отриманих в ході дослідження даних, їх узагальнення та обговорення.

Аналіз переліку використаних літературних джерел свідчить достатнє вивчення проблеми здобувачем .

Одержані результати відповідають меті та задачам дослідження. Методичні підходи, застосовані при виконанні дисертаційної роботи сучасні,

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, опису 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 168 сторінках друкованого тексту, містить 14 таблиць та ілюстрована 30 рисунками.

У вступі подано актуальність питання, мета, наукова новизна і практичне значення роботи, особистий внесок автора у проведене дослідження.

Перший розділ містить ґрунтовний огляд літератури, присвяченої сучасній ситуації щодо саркоїдозу органів дихання.

Другий розділ присвячений опису матеріалу і методів дослідження, характеристики пацієнтів, включених у дослідження, методик проведених обстежень.

У третьому розділі представлені результати вивчення частоти різних клінічних симптомів, порушень функції зовнішнього дихання у хворих на саркоїдоз органів дихання II-III стадії. Представлено нові дані про частоту рецидивів у двох групах хворих без клінічних проявів – з призначенням ГКС-терапії одразу при встановленні діагнозу, та після тримісячного періоду спостереження. Також проаналізовано частоту різного перебігу саркоїдозу у хворих з відсутністю скарг на момент встановлення діагнозу (регресія, стабілізація, прогресування).

Головним здобутком, висвітленим у **четвертому розділі**, є частота протипоказань до застосування, розвитку серйозних побічних ефектів, що вимагали відміни ГКС-терапії, та резистентності до ГКС-терапії. Відзначено, що третина пацієнтів потребує використання альтернативних схем лікування.

П'ятий розділ присвячений новій статистично достовірній інформації щодо значущості різних факторів прогнозу темпів регресії саркоїдозу. Зокрема, відзначено уповільнення темпів регресії і настання клінічноговилікування за наявності порушення вентиляційної функції легень та легеневої дисемінації високої щільності на КТ ОГП на початку захворювання.

На завершення, у розділі **«Аналіз та обговорення результатів дослідження»** міститься порівняння результатів власних досліджень із даними літератури. Висновки та практичні рекомендації 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». Опубліковано 16 наукових праць, в тому числі 10 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:

1. В роботі подекуди зустрічаються орфографічні та друкарські помилки.

2. Огляд літератури можна було б зробити дещо коротшим за рахунок загальновідомих даних.

В порядку дискусії хотілося б почути відповідь на такі запитання:

1. Ви називаєте як одну із проблем лікування хворих на саркоїдоз резистентність до глюкокортикостероїдної терапії. Деталізуйте, будь ласка, що Ви маєте на увазі під цим терміном?

2. Чи дозволяють результати Вашої роботи зробити висновок щодо переваги використання методу комп'ютерної томографії легень в оцінці стану клінічного вилікування над іншими методами?

Одночасно хочу підкреслити, що вказані зауваження, які виникли в процесі рецензування поданої дисертаційної роботи, не носять принципового характеру і в цілому не знижують загальної цінності дисертації.

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 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 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.

Доцент кафедри фтизіатрії і пульмонології
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика,
канд. мед. наук

Л.В. Юдіна

Л.В. Юдіна
В.В. Терещук