

6x №64ер від 28.05.19р.

ВІДГУК

офіційного опонента

завідувача відділу професійної патології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», член-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора Басанець Анжели Володимирівни на дисертаційну роботу Меренкової Євгенії Олександровні «Імуносупресивна терапія хворих на саркоїдоз легень: показання, режими, ефективність, переносимість та алгоритм застосування» виконану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія

Актуальність теми дисертаційної роботи

Саркоїдоз є системним запальним захворюванням невідомої етіології, що характеризується утворенням в різних органах і тканинах епітеліоїдноклітинних гранулем. Численні епідеміологічні дослідження показують, що саркоїдоз поширений у всьому світі, причому переважно в географічних зонах із помірним і холодним кліматом. У більшості країн світу, в тому числі й в Україні, саркоїдоз займає перше місце в структурі інтерстиціальніх захворювань легень. Протягом останніх двох десятиліть показники смертності хворих на саркоїдоз збільшуються на 3,0 % в рік. Найбільш поширеними причинами смерті були прогресуючий саркоїдоз легень та саркоїдоз серця.

Протягом тривалого часу основними препаратами для лікування саркоїдозу були і залишаються глюкокортикоїди (ГКС). Проте, у випадках неефективності ГКС або розвитку серйозних небажаних явищ у процесі ГКС-терапії, хворі на саркоїдоз потребують альтернативного лікування. Препаратами другої лінії терапії є імуносупресанти, основне місце серед яких займають – азатіоприн, лефлуномід та метотрексат. На даний час проведені нечисленні дослідження з вивчення ефективності імуносупресантів в лікуванні хворих на саркоїдоз. Експертами Всесвітньої асоціації саркоїдозу та інших гранулематозних уражень (WASOG) проведено аналіз відомостей літератури про ефективність метотрексату в обмежених серіях спостережень і розроблені

загальні рекомендації щодо його застосування. Дослідження ефективності азатіоприну та лефлуноміду проводилися в групах хворих із обмеженим числом пацієнтів, при цьому препарати застосовувалися в поєднанні з ГКС, що не дозволило встановити їх справжню ефективність

В зв'язку з чим, проблема підвищення ефективності лікування хворих на саркоїдоз легень шляхом оптимізації імуносупресивної терапії, якій присвячена дисертаційна робота Меренкової Євгенії Олександровни є актуальною та своєчасною.

Наукова новизна одержаних результатів

Доповнені та вперше систематизовані наукові дані щодо характеру та частоти показань до проведення імуносупресивної терапії у хворих на саркоїдоз легень.

Вперше встановлено, що лікування азатіоприном є неефективним у більшості хворих, що не дозволяє рекомендувати його застосування в якості монотерапії хворих на саркоїдоз легень. Вперше проведений аналіз ефективності та переносимості монотерапії азатіоприном, лефлуномідом і метотрексатом, результати якого дають підставу вважати метотрексат препаратором вибору в лікуванні хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС.

Доповнені та вперше систематизовані наукові дані щодо профілю безпеки метотрексату в режимі низькодозової терапії (10 мг/тиждень). Встановлено, що імуносупресивна терапія хворих на саркоїдоз легень характеризується задовільною переносимістю

Вперше встановлено, що у пацієнтів із саркоїдозом, резистентним до ГКС в низьких дозах, монотерапія метотрексатом в більшості випадків (71,0 %) є неефективною. Автором показано, що в середньому у 66,7 % хворих із ГКС-резистентним саркоїдозом, комбінована терапія метилпреднізолоном разом із метотрексатом є успішною.

Отримано нові наукові дані, що частота рецидивів у хворих на саркоїдоз легень після проведення імуносупресивної терапії достовірно менша (13,3 %) у порівнянні із аналогічним показником після закінчення ГКС-терапії (45,0 %).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом планових науково-дослідних робіт ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»: «Дослідити фізичний стан та якість життя в осіб, вилікуваних від саркоїдозу органів дихання, вивчити фактори ризику несприятливого перебігу захворювання та розробити нову технологію диференційованого лікування хворих» та «Розробити схеми лікування хворих на саркоїдоз органів дихання з резистентністю до терапії глюкокортикоїдами або протипоказаннями до їх призначення». Здобувач була відповідальним виконавцем цих робіт.

Практичне значення результатів дослідження

Автором розроблений алгоритм персоніфікованої терапії хворих на саркоїдоз легень з урахуванням протипоказань до призначення, серйозних побічних ефектів глюкокортикоїдів і резистентності до ГКС-терапії, а також характеру відповіді на проведену терапію в кожному окремому випадку.

У дисертаційній роботі апробована і рекомендована для впровадження в практику уніфікована схема монотерапії метотрексатом хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями чи серйозними побічними ефектами ГКС, а також принципи комбінованого лікування хворих із резистентністю до ГКС-терапії з використанням метотрексату і метилпреднізолону в середніх дозах.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертaciї

Одержані результати повністю відповідають меті та завданням дослідження. Мета та завдання роботи є конкретними, а її методологія та використані методи дослідження дозволяють отримати достовірні результати.

Дисертаційна робота виконана в повному обсязі та на сучасному науково-методичному рівні із застосуванням адекватних статистичних методів обробки інформації, що свідчить про достовірність та актуальність отриманих даних. Під час проведення досліджень використовувались методи, які адекватні до поставлених завдань.

Висновки і рекомендації, що сформульовані у дисертації науково обґрунтовані й логічно випливають з результатів досліджень.

Структура та зміст дисертації

Дисертація викладена на 327 сторінках друкованого тексту і складається із переліку умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів, вступу, 11 розділів, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел.

Перелік умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів включає всі скорочення, які використовуються в тексті дисертації.

У Вступі викладена актуальність, мета і задачі дослідження, зв'язок з науковими програмами, методи дослідження, наукова новизна, обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, наукове і практичне значення, особистий внесок здобувача.

У розділі 1 "Огляд літератури" у 9 підрозділах висвітлено відомості про захворюваність на саркоїдоз у світі, розглянуті імунологічні механізми патогенезу захворювання. Описані клінічні прояви та радіологічна семіотика саркоїдоzu легень, зміни вентиляційної функції і дифузійної здатності легень при ураженні дихальної системи. Висвітлені біомаркери активності саркоїдоzu. Розглянуті можливості бронхоскопії та значення біопсії і гістологічних методів дослідження в діагностиці саркоїдоzu легень. Детально викладені сучасні принципи лікування хворих на саркоїдоз. Описані показання та протипоказання до призначення ГКС-терапії, можливі побічні ефекти ГКС. Розглянуті основні препарати імуносупресивної терапії: механізм їх дії, дози та режими терапії хворих на саркоїдоз. Висвітлені віддалені результати фармакотерапії хворих на саркоїдоз.

Огляд літератури в цілому написаний достатньо чітко. В ньому віддзеркалені проблеми, з яких випливає дисертаційна робота, а також доводить, що дисертант вміє аналізувати літературу.

У другому розділі, «Матеріал та методи дослідження», представлені дані про клініко-лабораторні, функціональні, інструментальні методи досліджень, які дозволили отримати достовірні результати та вирішити поставлені задачі та методи статистичної обробки отриманих результатів.

Методи дослідження сучасні й відповідають поставленим задачам.

Розділ 3 складається з трьох підрозділів, в яких розглядаються показання до призначення імуносупресивної терапії хворим на вперше виявлений саркоїдоз легень.

Автором вперше визначено, що найбільш частою причиною призначення антиметаболітів є резистентність до ГКС-терапії (17,3 %). У 12,4 % хворих на вперше виявлений саркоїдоз II–III стадії були виявлені протипоказання до призначення ГКС у зв'язку з чим в якості стартової терапії було призначено імуносупресивну терапію. Серйозні побічні дії ГКС розвинулися у 2,7 % пацієнтів, що стало причиною відміни метилпреднізолону і призначення метотрексату.

Таким чином, 32,4 % хворих на саркоїдоз легень потребують призначення імуносупресивної терапії.

Отримані результати обумовлюють актуальність розробки оптимальних за ефективністю і безпекою режимів імуносупресивної терапії хворих на саркоїдоз легень.

Розділ 4 присвячений вивченням ефективності азатіоприну у лікуванні хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями або серйозними побічними діями ГКС. Встановлено, що монотерапія азатіоприном була успішною тільки у 2 із 10 пацієнтів, у 2 випадках вона була відмінена через серйозні побічні дії препарату, в 6 випадках – внаслідок прогресування захворювання. Отримані результати привели до передчасного припинення дослідження. Автором вперше доведено,

що застосування азатіоприну в якості монотерапії хворих на саркоїдоз легень є недоцільним.

У розділі 5 проведене вивчення ефективності і переносимості лефлуноміду у хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями чи серйозними побічними діями глюокортикостероїдів. В результаті роботи встановлено, що монотерапія лефлуномідом була успішною у 50,0 % пацієнтів, у 14,3 % хворих спостерігалася стабілізація процесу, а у 28,6 % пацієнтів на фоні терапії лефлуномідом було прогресування захворювання. Встановлено, що лефлуномід характеризується задовільною переносимістю: частота побічних ефектів препарату складає 42,8 %, при цьому у 7,1 % хворих побічний ефект лефлуноміду вимагав відміни препарату.

У розділі 6 розглянуті результати застосування метотрексату у хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями або серйозними побічними ефектами ГКС-терапії. Встановлено, що прийом метотрексату у дозі 10 мг на тиждень, дозволяє досягти до кінця 6-го місяця лікувального періоду клінічного вилікування або регресії процесу в середньому у 73 % хворих. Вперше, проведене порівняльне дослідження ефективності застосування ГКС і імуносупресивної терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легень. Доведено, що застосування метотрексату в якості монотерапії хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легень не поступається за ефективністю терапії метилпреднізолоном. В цьому ж розділі представлені результати порівняльного вивчення ефективності та переносимості азатіоприну, лефлуноміду і метотрексату протягом 3 місяців терапії у хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС. Автором показано, що використання азатіоприну (50 мг/добу з подальшим підвищенням дози на 25 мг / добу кожні 2 тижні до досягнення дози 150 мг/добу) є неефективним у більшості хворих. Лефлуномід (у дозі 20 мг/добу), в порівнянні з азатіоприном, більш ефективний – частота регресії саркоїдозу через 3 місяця терапії спостерігалася в половині випадків. На відміну від азатіоприну і лефлуноміду, метотрексат (10 мг/тиждень) був ефективним у більшості пацієнтів (78,8 %). Метотрексат також

відрізняється і більш сприятливим профілем безпеки. Таким чином, отримані результати дають підставу вважати метотрексат препаратором вибору в лікуванні хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС.

Розділ 7 присвячений проблемі лікування хворих із резистентністю до ГКС-терапії. Пацієнтам із саркоїдозом, резистентним до ГКС, призначали метотрексат у дозі 10 мг/тиждень. В результаті через 6 місяців терапії у 71,4 % хворих лікування було неефективним: спостерігались стабілізація та прогресування процесу. Автором доведено, що у хворих на саркоїдоз легень, який резистентний до ГКС-терапії, монотерапія метотрексатом у більшості випадків є неефективною.

В наступному розділі (восьмому) вивчена ефективність комбінованого застосування метотрексату та метилпреднізолону у хворих на саркоїдоз легень із резистентністю до ГКС-терапії. Метотрексат призначали в дозі 10 мг на тиждень, метилпреднізолон в дозі 0,2 мг/кг/добу, що становить 50,0 % стартової дози при традиційній ГКС-терапії. Результати показали досить високу ефективність комбінованої терапії – у 66,7 % пацієнтів досягнуто клінічне одужання з нормалізацією КТ-даних. Разом із тим, у 33,3 % пацієнтів ефекту від проведеного лікування не спостерігалося. Автор описав важливу сучасну проблему лікування хворих на прогресуючий саркоїдоз легень (Advanced pulmonary sarcoidosis), який є рефрактерним до терапії.

Розділ 9 «Побічна дія метотрексату у лікуванні хворих на саркоїдоз легень». Переносимість метотрексату вивчалась у хворих із вперше виявленим саркоїдозом легень із наявністю протипоказань до призначення ГКС-терапії. Препарат призначався в дозі 10 мг/тиждень. Побічні дії метотрексату спостерігалися у 30,3 % пацієнтів. Серйозні побічні дії метотрексату, що вимагали відміни препарату (лікарсько-індукований пневмоніт) або тимчасової відміни (більш ніж чотирикратне підвищення рівня АлАТ в крові) спостерігалися у 6,1 % пацієнтів. Автором доведено, що імуносупресивна терапія хворих на саркоїдоз

легень із використанням метотрексату в дозі 10 мг/тиждень характеризується задовільною переносимістю.

У розділі 10 представлений «Алгоритм лікування хворих на саркоїдоз легень». Даний алгоритм заснований на врахуванні протипоказань до призначення, серйозних побічних ефектів ГКС і резистентності до ГКС-терапії. Застосування даного алгоритму терапії дозволило досягти клінічного лікування у абсолютної більшості хворих на саркоїдоз легень (97 %).

У розділ 11 «Частота рецидивів у осіб клінічно вилікуваних від саркоїдозу легень» проведений аналіз частоти рецидивів саркоїдозу легень у 131 пацієнта. Віддалені результати оцінювали на підставі результатів клінічного обстеження і КТ-даних через 6, 12 і 24 місяця після досягнення стану клініко-рентгенологічного вилікування. У осіб зі спонтанною регресією тільки в одному випадку (3,7 %) спостерігався рецидив саркоїдозу через 24 місяця після клінічного вилікування. У групі хворих, яким проводилася ГКС-терапія, рецидиви спостерігаються в середньому у 43 % пацієнтів.

У групи хворих, які отримували імуносупресивну терапію (метотрексат, 10 мг/тиждень) з першого візиту у зв'язку з наявністю протипоказань до призначення ГКС, частота рецидивів склала 13,3 %.

Отримані результати підтверджують відомості літератури про те, що ГКС-терапія є фактором ризику рецидивів саркоїдозу, і дозволяють зробити висновок, що висока частота рецидивів у хворих із безсимптомним початком саркоїдозу обумовлює необхідність призначення ГКС тільки у випадках прогресування або відсутності позитивної динаміки після 3-місячного періоду спостереження.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів» проведено узагальнення отриманих результатів дослідження. Узагальнення результатів дозволяє краще обґрунтувати отримані висновки.

«Висновки» випливають із поставлених задач та мети дослідження. Вони достатньо підкріплені цифровим матеріалом.

«Практичні рекомендації» відповідають результатам проведеного дослідження.

«Перелік літературних джерел» включає найменування кирилицею і латиницею, використані сучасні джерела.

Оцінка ілюстративного матеріалу. Дисертація достатньо ілюстрована інформативними таблицями та рисунками. Приведено наглядні клінічні випадки з детальним описом даних комп'ютерної томографії, що має важливе практичне значення. Весь використаний ілюстративний матеріал дозволяє краще зрозуміти суть дисертаційної роботи.

Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 33 наукові праці: 2 монографії, 21 стаття у виданнях, атестованих ДАК України, та у виданнях, що входять до міжнародних науковометрических баз даних (4 статті – одноосібних), 10 – у вигляді тез доповідей на науково-практических конференціях та міжнародних конгресах. В опублікованих працях автором достатньо докладно висвітлені питання, поставлені в дисертаційній роботі. Автореферат вичерпано, стисло і грунтовно відображує зміст дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на IX Конгресі Євроазіатського респіраторного товариства (м. Ташкент, 2016 р.), науково-практическій конференції із міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики ХХІ століття» (м. Харків, 2017 р.), на міжнародному конгресі Європейського респіраторного товариства «ERS Annual Congress» (м. Мілан, Італія, 2017 р.), на міжнародному конгресі «WAGOS 2017 International conference on Sarcoidosis and Interstitial Lung Diseases» (м. Пекін, Китай, 2017 р.), на VII національному конгресі ревматологів України (м. Київ, 2017 р.), науково-практическій конференції з міжнародною участю «Складний пацієнт в практиці педіатра» (м. Київ, 2018 р.), на міжнародному конгресі WAGOS 2018 International conference on Sarcoidosis and Interstitial Lung Diseases (Крит, Греція, 2018 р.), на міжнародному конгресі Європейського респіраторного товариства «ERS Annual Congress» (м. Париж, Франція, 2018 р.), на I Національному конгресі пульмонологів України (м. Київ, 2018 р.).

Д 26.552.01

Дисертаційне дослідження є актуальним та виконане на сучасному науково-методичному рівні, в якому вирішена конкретна наукова проблема – поліпшення лікування хворих на саркоїдоз легень шляхом оптимізації імуносупресивної терапії.

За актуальністю, практичним значенням та науковою новизною дисертація Меренкової Євгенії Олександровни відповідає вимогам п. 9 та п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затверженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія.

Офіційний опонент,
член-кореспондент НАМН України,
професор, доктор медичних наук,
завідувач відділу професійної патології ДУ
«Інститут медицини праці НАМН України»


А. В. Басанець

