

Вх №65 зр Вг 29.05.19 р.

ВІДГУК

офіційного опонента

завідувача кафедри внутрішньої медицини 1

Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», доктора медичних наук, професора Конопкіної Людмили Іванівни на дисертаційну роботу Меренкової Євгенії Олександрівни «Імуносупресивна терапія хворих на саркоїдоз легень: показання, режими, ефективність, переносимість та алгоритм застосування», представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія

Актуальність теми дисертаційної роботи

На сьогоднішній день відомо, що саркоїдоз є одним із найрозповсюдженіших гранульоматозів. Протягом останніх років у всьому світі відмічається нестримний ріст захворюваності на цю патологію. Перебіг саркоїдозу може бути різноманітним – від безсимптомного стану до прогресуючого захворювання, яке іноді може бути завершуватись летально. Традиційно глюкокортикостероїди вважаються препаратами першої лінії терапії хворих на саркоїдоз, за винятком нейросаркоїдозу, для лікування якого застосовують комбіновану терапію. Однак, вибір тактики терапії саркоїдозу проблематичний з багатьох причин. По-перше, лікування часто пов'язане зі значними побічними ефектами. Таким чином, прийом препаратів може заподіяти більше шкоди, ніж саме захворювання, тим більше що саркоїдоз може перебігати без симптомів. По-друге, незважаючи на те, що саркоїдоз в основному добре контролюється кортикостероїдами, але при тривалому їх застосуванні розвивається багато побічних ефектів. Таким чином, навіть коли саркоїдоз добре контролюється кортикостероїдами, з часом може виникнути потреба у альтернативній терапії. По-третє, за даними Schutt A. C. Bullington W. M., Judson M. A., 2010, якщо для лікування саркоїдозу необхідна підтримуюча доза ГКС, що перевищує 10 мг добового преднізолонowego еквівалента, то такі випадки розцінюються як резистентність до ГКС-терапії і в таких ситуаціях слід призначати додаткові лікарські засоби. По-четверте, лікування саркоїдозу залежить, в деякій мірі, від органу або органів, які залучені в процес.

Обґрунтування вибору альтернативного ГКС лікарського засобу для лікування саркоїдозу є проблематичним, оскільки ці дані обмежені, і, зазвичай, складаються з неконтрольованих повідомлень про випадки або серій випадків і майже ніколи не включали порівняння один на один або рандомізовані контрольовані дослідження.

Таким чином, дисертаційна робота Меренкової Євгенії Олександрівни, яка присвячена розробці алгоритму персоналізованої терапії хворих на саркоїдоз легень з урахуванням ефективності і переносимості цитотоксичних засобів та визначення оптимального препарату імуносупресивної терапії, є надзвичайно актуальною та своєчасною не лише для розбудови медичної науки в Україні, а й поза її межами.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертація є фрагментом планових науково-дослідних робіт «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» (номер державної реєстрації 0113U000260) та «Розробити схеми лікування хворих на саркоїдоз органів дихання з резистентністю до терапії глюкокортикостероїдами або протипоказаннями до їх призначення» (номер державної реєстрації 0116U000184), що виконувались в Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». Здобувач була відповідальним виконавцем цих робіт.

Ступінь обґрунтованості основних наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота Меренкової Євгенії Олександрівни виконана на сучасному науково-методичному рівні. З урахуванням поставленої мети та задач, автором використані високочутливі, інформативні, вірогідні методи досліджень, які цілком відповідають сучасному науковому рівню.

Дисертаційна робота базується на достатній кількості клінічних спостережень. Обстежено 202 хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легень. Діагноз саркоїдозу був встановлений відповідно до положень Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Саркоїдоз» (наказ МОЗ України № 634 від 08.09.2014). Усім хворим проводилося загально-клінічне обстеження, дослідження вентиляційної функції та дифузійної здатності легень, комп'ютерна томографія органів грудної порожнини

Усі проведені дослідження надали авторові змогу розробити алгоритм лікування хворих на саркоїдоз органів легень для використання його у закладах первинної, спеціалізованої і високоспеціалізованої медичної допомоги.

Статистична обробка матеріалу проведена з використанням високоінформативних адекватних методів, що забезпечило отримання автором достовірних результатів.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що сформульовані у дисертаційній роботі, є науково обґрунтованими й логічно пов'язаними з отриманими фактичними даними.

Наукова новизна та теоретичне значення результатів дослідження

Особливістю представленої дисертаційної роботи є проведення вперше у репрезентативної групи хворих на саркоїдоз легень із респіраторними

симптомами і/або порушеннями функції зовнішнього дихання дослідження характеру і частоти показань до проведення імуносупресивної терапії.

Вперше проведене порівняльне вивчення ефективності та переносимості азатиоприну, лефлуноміду і метотрексату та отримані нові дані, які свідчать про переваги метотрексату у хворих із протипоказаннями і серйозними побічними ефектами ГКС-терапії як за рівнем ефективності, так і за профілем безпеки.

На основі проведених автором досліджень було доведено, що у пацієнтів із саркоїдозом, резистентним до ГКС в низьких дозах, монотерапія метотрексатом в більшості випадків (71 %) є неефективною, що обумовлює необхідність комбінованого застосування метотрексату і метилпреднізолону в середніх дозах. Також автором було встановлено, що можливості комбінованої терапії у хворих із ГКС-резистентним саркоїдозом є досить обмеженими, оскільки у 33 % хворих комбінована терапія неефективна, що обумовлює необхідність пошуку нових підходів до фармакотерапії рефрактерного саркоїдозу.

Вперше проведений порівняльний аналіз віддалених результатів імуносупресивної і глюкокортикостероїдної терапії. Попередні результати показали, що у хворих після лікування метотрексатом частота рецидивів достовірно менше аналогічного показника у хворих після лікування метилпреднізолоном.

Практичне значення результатів дослідження

Одним із основних значущих результатів дисертаційної роботи є розроблений алгоритм лікування хворих на саркоїдоз легень, в якому враховані протипоказання до призначення, серйозні побічні ефекти ГКС і резистентність до ГКС-терапії, а також характер відповіді на проведену терапію в кожному окремому випадку. Алгоритм включений до методичного посібника «Лікування хворих на саркоїдоз легень» (м. Київ, 2018). Отримано патент України на корисну модель «Спосіб лікування хворих на саркоїдоз органів дихання при наявності протипоказань до глюкокортикостероїдної терапії».

Автором проведене порівняльне вивчення ефективності та переносимості імуносупресивних препаратів азатиоприну, лефлуноміду та метотрексату у хворих із протипоказаннями чи серйозними побічними ефектами ГКС, яке дозволило встановити, що оптимальним за ефективністю і профілем безпеки препаратом імуносупресивної терапії є метотрексат.

Апробована й рекомендована для впровадження у практику уніфікована схема монотерапії метотрексатом хворих 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.

Загальна характеристика дисертаційної роботи

Дисертація Меренкової Є. О. є завершеним науковим дослідженням, що написано за традиційним планом: вона викладена на 327 сторінках

машинопису, складається із вступу, аналітичного огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», дев'яти розділів з викладенням результатів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення отриманих результатів», а також висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота містить 35 таблиць та ілюстрована 42 рисунками.

У вступі чітко висвітлена актуальність теми, сформульовані мета й завдання дослідження, перелічені застосовані методи дослідження, представлена наукова новизна одержаних результатів та практичне значення роботи, висвітлені результати апробації матеріалів дисертації.

В огляді літератури дана коротка історична справка стосовно саркоїдозу, висвітлені питання про захворюваність у різних регіонах світу, про можливі причини розвитку й патогенез, а також про клінічні прояви і радіологічну семіотику саркоїдозу. Висвітлені можливості бронхоскопії, біопсії, а також вентиляційній і дифузійній здатності легень при саркоїдозі. Особлива увага приділена сучасним принципам лікування хворих на саркоїдоз легень. Ретельно розглянуті препарати імуносупресивної терапії, що застосовуються для лікування саркоїдозу.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» описана клінічна характеристика хворих, представлені характеристики груп обстежених. У цьому ж розділі описані основні методики, використані у дисертаційній роботі, а також методи статистичної обробки одержаних результатів.

Третій розділ – «Показання до застосування імуносупресивної терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень» присвячений вивченню частоти протипоказань до призначення ГКС, серйозних побічних дій препаратів і випадків резистентності до ГКС-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легень. Автором встановлено, що 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 імуносупресанти. Серйозні побічні дії ГКС розвинулися у 2,7 % пацієнтів, що стало причиною відміни метилпреднізолону і призначення метотрексату. Найбільш частою причиною призначення препарату другої лінії була резистентність до ГКС-терапії (17,3 %).

У наступному (IV) розділі представлені результати вивчення ефективності монотерапії азатіоприном хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС. Отримані дані не дозволяють рекомендувати застосування азатіоприну в якості монотерапії хворих на саркоїдоз легень. Так як, регресія процесу на фоні лікування азатіоприном спостерігалась лише у 2 із 10 хворих. У 2 пацієнтів лікування азатіоприном було припинено в зв'язку з серйозними побічними діями препарату, у 6 пацієнтів – внаслідок прогресування захворювання.

П'ятий розділ дисертації присвячений вивченню ефективності та переносимості монотерапії лефлуномідом хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС. В

ньому показано, що лефлуномід характеризується задовільною переносимістю: частота побічних ефектів препарату склала 42,8 %, при цьому в одному випадку (7,1 %) побічний ефект лефлуноміду вимагав відміни препарату. Також доведено, що монотерапія лефлуномідом хворих із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС була успішною у 50,0 % хворих, прогресування захворювання спостерігалось у 28,6 % пацієнтів.

У розділі 6 «Результати застосування метотрексату у хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями та серйозними побічними ефектами ГКС-терапії» представлено вивчення ефективності та переносимості метотрексату у 33 хворих на саркоїдоз із ураженням паренхіми легень. Всім пацієнтам був призначений метотрексат у дозі 10 мг 1 раз на тиждень. Результати лікування оцінювали з урахуванням клінічних і функціональних даних, за результатами комп'ютерної томографії, яку проводили перед початком терапії, через 3 (візит 2 – V2) і 6 (візит 3 – V3) місяців лікувального періоду. Встановлено, що застосування метотрексату дозволяє досягти до кінця 6-го місяця лікувального періоду клінічного виліковування або регресії процесу в середньому у 73 % хворих. При проведенні порівняльного аналізу якості ГКС-терапії (на прикладі метилпреднізолону) та імуносупресантів (метотрексату) доведено, що застосування метотрексату в якості монотерапії хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легень не поступається за ефективністю терапії метилпреднізолоном. Отримані результати порівняльного вивчення ефективності та переносимості азатиоприну, лефлуноміду і метотрексату протягом 3 міс терапії у хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГКС дають підставу вважати метотрексат препаратом вибору в лікуванні даної групи хворих.

У сьомому розділі дисертації представлені результати застосування метотрексату у хворих на саркоїдоз легень із резистентністю до ГКС-терапії. Доведено, що монотерапія метотрексатом в дозі 10 мг на тиждень у більшості випадків (71,0 %) є неефективною.

Восьмий розділ 8 присвячений вивченню ефективності комбінованої терапії метотрексатом та метилпреднізолоном у хворих на саркоїдоз легень із резистентністю до ГКС-терапії. Хворим призначали метотрексат у дозі 10 мг/тиждень та метилпреднізолон в дозі 0,2 мг/кг/добу, що становить 50. % стартової дози при традиційній ГКС-терапії. Результати проведення 12-місячного курсу лікування хворих із відносною резистентністю до ГКС-терапії показали досить високу ефективність комбінованого лікування, оскільки у 66,7 % пацієнтів було досягнуто клінічне виліковування з нормалізацією даних комп'ютерної томографії органів грудної порожнини.

У розділі 9 «Побічна дія метотрексату у лікуванні хворих саркоїдоз легень» проведений моніторинг небажаних явищ, які виникали при застосуванні монотерапії метотрексатом в дозі 10 мг/тиждень протягом 12 місяців лікування. Автором показано, що побічні дії метотрексату спостерігалися у 30,3 % хворих, а серйозні побічні дії метотрексату, що

вимагали відміни препарату – у 6,1 % пацієнтів. Таким чином, доведено, що імуносупресивна терапія хворих на саркоїдоз органів дихання з використанням метотрексату в дозі 10 мг/тиждень характеризується задовільною переносимістю.

У розділі 10 представлений алгоритм лікування хворих на саркоїдоз легень. Алгоритм побудований на врахуванні протипоказань до призначення, серйозних побічних ефектів ГКС і резистентності до ГКС-терапії, а також характеру відповіді на проведене лікування в кожному окремому випадку. Застосування алгоритму терапії дозволило досягти клінічного вилікування у абсолютної більшості хворих на саркоїдоз легень (97%).

У розділі 11 «Частота рецидивів в осіб клінічно вилікованих від саркоїдозу легень» представлені результати вивчення частоти рецидивів саркоїдозу легень у 116 пацієнтів після завершення періоду спостереження (хворі зі спонтанною регресією) або лікування з досягненням клінічного вилікування, підтвердженого даними КТ. Встановлено, що у групі хворих, яким проводилася ГКС-терапія, рецидиви спостерігаються в середньому у 43 % пацієнтів, що багаторазово перевищує аналогічний показник у групі хворих зі спонтанною регресією. Частота рецидивів після проведення лікування метотрексатом в середньому складає 13 %, що достовірно менше аналогічного показника у хворих після лікування метилпреднізолоном.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» докладно проаналізовані усі отримані дисертантом результати. Розділ написаний вдало, хорошою літературною мовою, з використанням літературних джерел.

Тринадцять висновків роботи ґрунтуються на отриманих результатах, логічно випливають із змісту роботи, є об'єктивними, мають наукову новизну та відповідають поставленим завданням дослідження.

Шість практичних рекомендацій чітко сформульовані, апробовані та впроваджені не лише у лікувальну роботу цілої низки лікувально-профілактичних закладів України, а й в учбовий процес як студентів, так і лікарів-курсантів. Останнє є надзвичайно важливим для збереження послідовності у сприйнятті та засвоєнні цього досить нового для нашої країни наукового матеріалу. Чіткість формулювання практичних рекомендацій, простота їх виконання дозволяють рекомендувати їх до широкого використання у закладах охорони здоров'я на різних рівнях надання медичної допомоги.

Список використаних у дисертаційній роботі джерел налічує 297 джерела (9 вітчизняних та 288 іноземних).

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та в авторефераті

За матеріалами дисертації опубліковано 33 наукові праці: 2 монографії, 21 стаття у виданнях, атестованих ДАК України, та у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз даних (з них одноосібних 4 статті), 10 □ у вигляді тез доповідей на науково-практичних конференціях та міжнародних конгресах.

У представленому авторефераті повністю висвітлені основні положення дисертації. Зміст автореферату ідентичний змісту матеріалу дисертаційної роботи.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення

У дисертації зустрічаються стилістичні та орфографічні помилки, дещо невдалі вислови з огляду на літературну українську мову. Крім того, варто було б навести дизайн дисертаційного дослідження у вигляді алгоритму задля кращого сприйняття інформації, наведеної у дисертації. Однак, ці недоліки не впливають на загальну надзвичайно позитивну оцінку роботи.

У плані дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання.

1. З огляду на проведену Вами роботу, скажіть, будь ласка, коли необхідно оцінювати серйозні побічні ефекти ГКС, після чого вже вирішувати питання, чи вони є, чи ні?
2. Чи використовували хворі фолієву кислоту наступного дня після прийому метотрексату?
3. У тексті дисертації використовується фраза «атипові зміни внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і паренхіми легень при КТ». Поясніть, будь ласка, що мається на увазі?

В цілому експертна оцінка дисертаційної роботи позитивна.

Поставлені запитання та зроблені зауваження, які виникли у процесі рецензування дисертаційної роботи, не носять принципового характеру та не знижують значення одержаних дисертантом результатів.

ВИСНОВОК

За актуальністю теми, обсягом, якістю та глибиною проведених досліджень дисертація Меренкової Є. О. «Імуносупресивна терапія хворих на саркоїдоз легень: показання, режими, ефективність, переносимість та алгоритм застосування», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія, є завершеною самостійною роботою, в якій узагальнені нові надзвичайно важливі для науки положення та практичні рекомендації, що у сукупності вирішують важливу наукову проблему сучасної пульмонології – вивчення ефективності імуносупресивної терапії та розроблений оптимальний алгоритм лікування хворих на саркоїдоз із ураженням паренхіми легень.

За теоретичним і практичним значенням, науковою новизною, достовірністю отриманих результатів, обґрунтованістю висновків дисертаційна робота Меренкової Є.О. відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, а її автор заслуговує на

присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю
14.01.27 – пульмонологія.

Завідувач кафедри
внутрішньої медицини І
Державного закладу
«Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»,
доктор медичних наук, професор


Л. І. Конопкіна
