

*Бх № 64 від 27.05.19р.*

## ВІДГУК

офіційного опонента завідувача кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, доктора медичних наук, професора Яременка Олега Борисовича на дисертаційну роботу Меренкової Євгенії Олександровни «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 вибраної теми дисертації

Дисертація Меренкової Євгенії Олександровни присвячена актуальній проблемі пульмонології — імуносупресивній терапії хворих на саркоїдоз легень. З 70-х років минулого століття спостерігається неухильне зростання захворюваності на саркоїдоз і смертності цього контингенту хворих.

Саркоїдоз належить до групи імунозалежних захворювань із нез'ясованою етіологією. Гранулеми можуть утворюватись в будь-яких органах та системах, однак найбільш часто вражаються легені, шкіра та очі. Лікування саркоїдозу легень швидко розвивається паралельно з поліпшенням діагностики захворювання і доступністю альтернативних варіантів терапії. З огляду на те, що саркоїдоз є одним з найпоширеніших хронічних інтерстиціальних захворювань легень і зазвичай вражає людей середнього віку, існує гостра необхідність в подальшому покращенні його виявлення і терапії. Лікування саркоїдозу легень є складним завданням, оскільки зберігається невизначеність щодо оптимальних протоколів лікування, а системний характер захворювання часто вимагає ефективної співпраці між командами досвідчених фахівців. Основними препаратами в лікуванні саркоїдозу є системні глюкокортикоїди (ГК), основу фармакодинаміки яких становить імуносупресивний ефект. Їх ефективність доведена в рандомізованих дослідженнях. Разом із тим у випадках резистентності до ГК-

терапії та розвитку серйозних побічних дій виникає потреба в альтернативній імуносупресивній терапії. За даними сучасної літератури, основна увага приділяється комбінованій терапії ГК разом із антиметаболітом.

Отже, проблема оптимізації імуносупресивної терапії, альтернативної традиційному лікуванню ГК, яка вивчається в дисертації, є також дуже важливою в веденні хворих на саркоїдоз легень.

### **Зв'язок роботи з державними чи галузевими науковими програмами**

Дисертація є фрагментом планових науково-дослідних робіт «Дослідити фізичний стан та якість життя в осіб, вилікуваних від саркоїдоzu 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 саркоїдоz органів дихання з резистентністю до терапії глюкокортикоїдами 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». Дисертант була відповідальним виконавцем цих робіт.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше отримано нові дані про частоту показань до проведення імуносупресивної терапії. Встановлено, що в якості стартової терапії лікування імуносупресантами потрібно 12% пацієнтів через протипоказання до призначення ГК. В подальшому потреба в лікуванні імуносупресантами зростає в зв'язку з серйозними побічними діями ГК та з причини резистентності до ГК-терапії. Загалом необхідність в альтернативній ГК терапії загалом становить 32 %.

Отримані нові дані, які свідчать про переваги метотрексату у хворих із протипоказаннями і серйозними побічними ефектами ГК-терапії як за рівнем

ефективності, так і за профілем безпеки порівняно з азатіоприном та лефлуномідом.

Вперше встановлено, що у пацієнтів із саркоїдозом, резистентним до ГК в низьких дозах, монотерапія метотрексатом в 71 % є неефективною, що обумовлює необхідність комбінованого застосування метотрексату і метилпреднізолону в середніх дозах, однак у 33 % хворих така комбінована терапія також є неефективною.

Встановлено, що частота серйозних побічних ефектів метотрексату в режимі низькодозової терапії (10 мг/тиждень), що вимагають його відміни, становить 6,1 %, що більше ніж в два рази перевищує аналогічний показник для метилпреднізолону (2,7 %).

Вперше проведено порівняльний аналіз віддалених результатів імуносупресивної і ГК-терапії. Встановлено, що у хворих після лікування метотрексатом частота рецидивів достовірно менше аналогічного показника у хворих після лікування метилпреднізолоном.

### **Практичне значення результатів дослідження**

В результаті проведених досліджень встановлено, що оптимальним за ефективністю та профілем безпеки препаратом імуносупресивної терапії є метотрексат. При цьому рекомендується призначити його у монотерапії хворих на саркоїдоз легень при наявності протипоказань або серйозних побічних ефектів ГК в дозі 10 мг/тиждень. У разі відсутності ефекту від терапії метотрексатом (прогресування процесу) або недостатньої ефективності (стабілізація) дозу метотрексату рекомендується збільшити до 15 мг/тиждень і додати препарат першої лінії пентоксифілін в дозі 1200 мг/добу.

Встановлено, що у випадках резистентності до ГК-терапії рекомендується застосування комбінованої терапії метотрексату (15

мг/тиждень) і метилпреднізолону дозі 0,2 мг/кг/добу, які взаємно підсилюють один одного.

Розроблено алгоритм персоніфікованої терапії хворих на саркоїдоз легень, в якому враховано характер відповіді на проведене лікування в кожному окремому випадку.

### **Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Положення, висновки та практичні рекомендації, що наведені у роботі, є обґрунтованими та достовірними, отримані на достатній кількості хворих (202 хворих на саркоїдоз легень). Методи досліджень, які застосовані у роботі, є стандартними, інформативними й адекватними щодо поставленої мети та завдань.

Висновки і рекомендації, що сформульовані у дисертації, логічно випливають з результатів досліджень та віддзеркалюють суть проведеної роботи.

### **Структура та зміст дисертації**

За своєю структурою дисертація виконана у традиційному стилі, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 9-ти розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, що налічує 297 джерел. Загальний об'єм роботи складає 327 сторінок.

У «*Вступі*» проаналізовано актуальність теми, викладені мета та завдання дослідження, об'єкт та предмет дослідження, використані методи. Крім того, у цьому розділі представлено свідчення наукової новизни і практичної цінності роботи, впровадження її результатів в практику охорони здоров'я, особистий внесок здобувача, публікації за темою дисертації.

**«Огляд літератури»** викладено змістовно, він розкриває сучасні погляди щодо патогенезу, клініки, діагностичних методів та способів лікування саркоїдозу легень. Докладно висвітлено імуносупресивну терапію, препарати, режими їх застосування. Розглянуто віддалені результати лікування хворих на саркоїдоз легень.

У *другому розділі* описано матеріали і методи досліджень. Висвітлено особливості клініко-лабораторних, функціональних, інструментальних методів досліджень, які дозволили отримати достовірні результати та вирішити поставлені завдання. Використані методи дослідження є достатніми й адекватними. Для статистичної обробки отриманих даних використовувались відповідні статистичні методи, хоча бажано було б ширше застосовувати методи непараметричної статистики.

У *третьому розділі* «Показання до застосування імуносупресивної терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз легень» проаналізовано частоту протипоказань до призначення ГК, серйозних побічних дій і випадків резистентності до ГК-терапії у хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легень. Отримані дані дозволили зробити висновок про високу ефективність ГК-терапії. Однак 32 % хворим у зв'язку з протипоказаннями до призначення, серйозними побічними діями і резистентністю до лікування ГК була застосована імуносупресивна терапія, при цьому у 12 % хворих вона була стартовою.

У *четвертому розділі* представлено результати роботи по вивченню ефективності монотерапії азатіоприном хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГК. Отримані дані не дозволяють рекомендувати застосування азатіоприну в якості монотерапії хворим на саркоїдоз легень, що має важливе значення при виборі препарату другої лінії.

Однією з задач дослідження було вивчення ефективності та переносимості монотерапії лефлуномідом хворих на саркоїдоз легенів із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГК,

чому був присвячений *п'ятий розділ* дисертації. Встановлено, що препарат характеризується задовільною переносимістю та ефективністю у 50 % пацієнтів.

*Шостий розділ* дисертації присвячено вивченю ефективності та переносимості метотрексату у хворих із протипоказаннями до застосування і серйозними побічними ефектами ГК. Доведено, що монотерапія метотрексатом у цієї групи хворих є ефективною: досягнення клінічного вилікування або регресії процесу спостерігалось у 73 % хворих. В цьому ж розділі проведено порівняння ефективності застосування ГК (метилпреднізолону) та імуносупресивної терапії (метотрексату) у хворих на вперше виявлений саркоїдоз із ураженням паренхіми легень. Отримані нові дані, що застосування метотрексату в якості монотерапії не поступається за ефективністю терапії метилпреднізолоном. При порівнянні трьох імуносупресантів, які застосовуються для лікування саркоїдозу, встановлено, що тримісячна терапія метотрексатом має найкращу ефективність та відрізняється сприятливішим профілем безпеки порівняно з азатіоприном та лефлуномідом, що дає підставу вважати його препаратом вибору в лікуванні хворих на саркоїдоз легень із протипоказаннями до призначення або серйозними побічними діями ГК.

В наступному, *сьомому, розділі* представлено результати оцінки ефективності метотрексату в якості монотерапії у хворих із резистентністю до попереднього лікування ГК. Показано, що в цій групі хворих монотерапія метотрексатом у 71 % хворих є неефективною.

У *восьмому розділі* в якості терапії хворих із резистентністю до попереднього лікування ГК запропоновано комбіноване застосування метотрексату та метилпреднізолону. Результати показали досить високу ефективність комбінованої терапії протягом 12 місяців: у 67 % пацієнтів досягнуто клінічне вилікування з нормалізацією КТ-даних. Разом із тим, у 33 % пацієнтів відзначалася резистентність до метотрексату. Цих пацієнтів можна віднести до категорії хворих із рефрактерним саркоїдозом, які

потребують лікування антицитокіновими препаратами, які пригнічують TNF-  
а.

*У наступному розділі* проведено аналіз частоти і характеру побічних дій метотрексату у хворих на саркоїдоз органів дихання. Встановлено, що метотрексат в дозі 10 мг/тиждень характеризується задовільною переносимістю.

*Десятий розділ* присвячено основній задачі роботи: розробці алгоритму лікування хворих на саркоїдоз легень на основі вивчення частоти протипоказань до призначення, серйозних побічних дій і випадків резистентності до ГК. Застосування розробленого алгоритму терапії дозволило оптимізувати та індивідуалізувати терапію та досягти клінічного вилікування в абсолютної більшості хворих на саркоїдоз легень (97 %).

*Одинадцятий розділ* дисертації «Частота рецидивів в осіб, які клінічно вилікувані від саркоїдозу легень» містить доповнену статистично достовірну інформацію про те, що що ГК-терапія є фактором ризику рецидивів саркоїдозу. Висока частота рецидивів у хворих із безсимптомним дебютом саркоїдозу обумовлює необхідність її призначення тільки у випадках прогресування або відсутності позитивної динаміки після тримісячного наглядового періоду, оскільки у групі хворих, яким проводилася ГК-терапія, рецидиви спостерігаються в середньому у 43 % пацієнтів, що багаторазово перевищує аналогічний показник у групі хворих зі спонтанною регресією (3,7 %). Проведене порівняння частоти рецидивів після проведення імуносупресивної та ГК-терапії. Встановлено, що після імуносупресивної терапії вона була достовірно менше (13 %) аналогічного показника у хворих на саркоїдоз легень після закінчення ГК-терапії (45 %).

Розділ «*Аналіз та узагальнення результатів*» відтворює основний зміст і суть роботи, досягнуті результати, їх інтерпретацію і значення, а також дозволяє зіставити отримані дисертантом результати із аналогічними літературними даними.

За отриманими результатами дослідження автор формулює 13 висновків, які відповідають поставленим меті, завданням та назві дисертації. Висновки викладені зрозуміло та лаконічно.

Практичні рекомендації, що випливають з досліджень, інформативні, конкретні, базуються на результатах проведеного дисертантом дослідження.

«Список використаних джерел» містить в достатньому обсязі публікації останніх років.

Дисертаційна робота достатньо ілюстрована, містить 35 таблиць та 42 рисунки, що полегшує сприйняття інформації. Назва дисертації відповідає її змісту.

### **Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях**

Матеріали дисертації знайшли повне висвітлення у публікаціях. За матеріалами дисертації опубліковано 33 друковані роботи: 2 монографії, 21 стаття у фахових наукових журналах, 10 робіт у матеріалах науково-практичних конференцій та міжнародних конгресів, отримано патент України на корисну модель.

Основні положення дисертаційної роботи повідомлені та обговорені на IX Конгресе Євро-Азиатського респіраторного общества (г. Ташкент, 2016), науково-практичній конференції із міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики ХХІ століття» (м. Харків, 2017), на міжнародному конгресі Європейського респіраторного товариства «ERS Annual Congress» (Мілан, Італія, 2017), на міжнародному конгресі «WASOG 2017 International conference on Sarcoidosis and Interstitial Lung Diseases» (Пекін, Китай, 2017), на VII національному конгресі ревматологів України (Київ, 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Складний пацієнт в практиці педіатра» (м. Київ, 2018), на міжнародному конгресі WASOG 2018 International conference on Sarcoidosis and Interstitial Lung Diseases (Кріт Греція, 2018), на міжнародному конгресі Європейського респіраторного товариства «ERS Annual Congress»

(Паріж, Франція, 2018), на І Національному конгресі пульмонологів України (Київ, Україна, 2018).

### **Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці**

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені в практичну діяльність як загальної лікувальної мережі, так і в протитуберкульозних закладах як на стаціонарному, так і амбулаторному етапах лікування. Матеріали дисертації можуть використані у процесі навчання студентів, лікарів-інтернів на кафедрах фтизіатрії і пульмонології.

### **Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення**

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. Оцінюючи дисертаційну роботу Меренкової Е.О. загалом позитивно, слід зупинитись на деяких несуттєвих недоліках чи дискусійних питаннях. 1. Дисертантом застосувались в роботі як параметричні, так і непараметричні методи статистичного аналізу, при цьому видавалося б доцільним ширше застосовувати непараметричні методи, особливо в невеликих групах хворих, при прогнозуванні результату лікування. 2. Важко погодитись з категоричністю формулювання «остеопороз є протипоказанням для подальшого застосування ГК», що має бути мотивом для змін лікувальної стратегії. Як протипоказання для застосування ГК в інструкціях фігурує тільки тяжкий остеопороз, під яким розуміють остеопороз з вже наявними низькоенергетичними переламами кісток в анамнезі незалежно від мінеральної щільності кісткової тканини. До того ж - це відносне протипоказання, в необхідних випадках просто додається антиosteопоротична терапія. 3. На мою думку, в практичні рекомендації не варто виносити положення, які не були предметом дослідження і не випливають з результатів дисертаційної роботи, як, наприклад, застосування пентоксифіліну чи парентеральної форми метотрексату. Наведені зауваження

не знижують значущості виконаної дисертантом роботи, не є принциповими та можуть бути предметом дискусії.

В порядку дискусії хотілося б почути відповіді на такі запитання:

- 1) Чому, на Вашу думку, у хворих на саркоїдоз метотрексат виявився ефективнішим за інші цитостатистичні імуносупресанти, зокрема лефлуномід – досить близький до метотрексата за впливом на імунну систему лікарський засіб?
- 2) Чому Ви вважаєте, що фолієву кислоту слід призначати лише після розвитку шлунково-кишкових розладів, а не для їх профілактики – від самого початку лікування метотрексатом, як це робиться при застосуванні метотрексату в інших галузях внутрішньої медицини?
- 3) Чи спостерігали Ви якісь особливості реакції на застосовані схеми лікування, у т.ч. щодо частоти рецидивів, у хворих із синдромом Лефгрена, іншими позалегеневими проявами саркоїдоzu?

## ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Меренкової Є.О. «Імуносупресивна терапія хворих на саркоїдоз легень: показання, режими, ефективність, переносимість та алгоритм застосування», подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, є завершеною, самостійною, виконаною на сучасному науково-методичному рівні роботою.

Виконана дисертація відповідає спеціальності 14.01.27 – пульмонологія та профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01

Автором отримано нові науково обґрунтовані результати, які у сукупності розв'язують конкретну наукову проблему – оптимізацію імуносупресивної терапії хворих на саркоїдоз легень.

Основні результати дослідження відображені у публікаціях, кількість яких відповідає вимогам МОН України.

За практичною цінністю, актуальністю та науковою новизною отриманих результатів дисертація відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 р. «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів», а здобувач заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія.

Завідувач кафедри

внутрішньої медицини №3

Національного медичного університету

імені О. О. Богомольця,

доктор медичних наук, професор

О. Б. Яременко



Башчарова Р.С.  
05.09.2019