

ВІДГУК

офіційного опонента, директора ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України», доктора медичних наук, професора

Галини Дмитрівни Фадєєнко на дисертаційну роботу

Толопко Соломії Ярославівни

«Синтропічні ураження дихальної системи у хворих на цироз печінки: діагностика; патогенетичні механізми; характеристика та принципи лікування» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність теми дослідження

Дисертаційна робота Толопко Соломії Ярославівни присвячена найбільш складному для лікування та невтішному за кінцевим прогнозом захворюванню печінки – цирозу з ураженням дихальної системи.

Проблемам з підвищення діагностики, лікування та прогнозу хворих на цироз печінки присвячено значну кількість досліджень, у тому числі – й дисертаційних. Не мало робіт з вивчення різних позапечінкових проявів цирозу. Проте саме дихальним порушенням, які досить часто супроводжують перебіг цирозу печінки присвячені лише поодинокі роботи, переважно експериментальні та закордонні.

Встановлено, що легенева недостатність при цирозі печінки зумовлена порушенням системного кровообігу з виникненням гіпоксемії, що є наслідком портальної гіпертензії.

Крім того, до цього часу існуючі національні протоколи та настанови з цирозу печінки не передбачають окремого виділення гепатопульмонального синдрому у цієї категорії хворих та не містять конкретних рекомендацій щодо його раннього діагностування, зменшення проявів дихальної недостатності, або її усунення.

Саме тому дисертаційна робота Толопко Соломії Ярославівни, яка присвячена підвищенню лікування порушення дихальної системи при цирозі

печінки на основі вивчення окремих патогенетичних ланок розвитку гепатопульмонального синдрому є своєчасною, важливою для клінічної медицини та безумовно – актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до тематичного плану Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України та є складовою частиною науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 «Стан гепатобіліарної системи у хворих терапевтичного профілю» (номер державної реєстрації 012u000160), співвиконавцем якої є здобувач.

Здобувач приймала участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретуванні одержаних результатів, написанні наукових праць, впровадження результатів дослідження в практику охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовано у дисертації, їхня вірогідність.

Достовірність наукових результатів, які отримані дисертантом, не викликає сумнівів. В основу роботи покладено багатостадійний процес рандомізації пацієнтів, які були включені в дослідження - 332 хворих на цироз печінки, серед яких 205 хворих мали порушення функції дихальної системи. Детально оброблені та ретельно проаналізовані результати дослідження 97 хворих з ознаками синтропічного гепатопульмонального синдрому (ГПС). За тяжкістю перебігу ГПС, віком і статтю групи були репрезентативними, що дозволило отримати адекватні статистичні дані.

Робота відрізняється широким використанням сучасних методів дослідження. Для досягнення вирішення поставлених задач використовувалися визначення газового складу крові з оцінкою таких показників як парціальний тиск кисню і вуглекислого газу, загальний вміст кисню і вуглекислого газу, насичення крові киснем, рН, бікарбонат, стандартний бікарбонат, показники надлишку основ у крові та позаклітинній рідині, альвеолярно-артеріальний градієнт за киснем.

Насичення артеріального гемоглобіну киснем визначено за допомогою пульсоксиметрії, функції зовнішнього дихання - за допомогою комп'ютерної спірометрії, ступенів важкості ГПС за допомогою власної запатентованої методики «Спосіб діагностики ступенів тяжкості гепатопульмонального синдрому у хворих на цироз печінки».

Досліджування ендотеліальної функції, стану ренін-альдостеронової системи, а також рівнів ендотеліну -1, цГМФ, ТНФ- α та натрійуретичного пептиду, проведено на сучасному високоінформативному обладнанні за стандартними методиками.

Всі дослідження та їх статистична обробка проводилися на сучасному високоінформативному обладнанні за стандартними методиками.

В цілому, означене вище дає можливість вважати, що дисертація виконана на високому методичному рівні, а сформульовані в ній положення, висновки та рекомендації є науково обґрунтованими.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше з'ясовано характер і частоту позапечінкових синтропічних ко- та поліморбідних уражень інших органів і систем у хворих на цироз печінки з різною важкістю ГПС.

Визначені несприятливі комбінації поліморбідних позапечінкових синтропічних уражень при ЦП, які залежать від важкості ГПС та формують вагомий внесок у патогенетичні ланки цирозу печінки та ГПС.

Отримані принципово нові наукові дані щодо розуміння особливостей розвитку поліморбідних позапечінкових синтропічних синдромів і нозологій по мірі зростання важкості ГПС, а також ролі вегетативної нервової системи у патогенезі виникнення й наростання важкості ГПС .

Науково обґрунтовано застосування модифікованою методики комплексного патогенетично обґрунтованого лікування хворих на цироз печінки з ГПС з додатковим призначення до стандартної терапії електролітного комбінованого ізотонічного розчину, пентоксифіліну, карведілолу, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та

антагоністів рецепторів до ангіотензину II.

Розроблено оригінальну методику «Спосіб діагностики ступенів тяжкості гепатопульмонального синдрому у хворих на цироз печінки» та комп'ютерну програму «Гепатопульмональний синдром».

Наукова новизна роботи підтверджена 1 державним патентом України на корисну модель.

Практичне значення отриманих результатів

Дослідження автор спрямувала на підвищення ефективності лікування хворих на цироз печінки завдяки виявленню і визначенню важкості синтропічних уражень органів дихання, на підставі з'ясування деяких патогенетичних механізмів їх виникнення.

Розроблено спосіб діагностики порушень вегетативної нервової системи у пацієнтів з цирозом печінки та комп'ютерну програму «Гепатовега» у досліджуваних хворих на підставі визначення показників варіабельності серцевого ритму.

Запропонований спосіб лікування обстежених хворих сприяє оптимізації корекції патологічних проявів зазначених захворювань при їх полі- та коморбидності.

Тобто, підсумком цієї роботи стало створення універсального інструменту, який дозволяє практичному лікарю оцінювати структуру, важкість та можливі наслідки позапечінкової синтропічної ко- та поліморбидності, проводити цілеспрямоване обстеження хворих і призначати адекватне лікування.

Результати проведених досліджень впроваджено в клінічну практику низки клінічних лікарень та закладів охорони здоров'я м. Львова, м. Харкова, м. Полтави, м. Івано-Франківська; до навчальних програм підготовки студентів медичного факультету Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності

Дисертаційна робота викладена в традиційному стилі, на 274 сторінках

друкованого тексту; складається з наступних розділів: вступ, огляд літератури, опис методологічних принципів, методи дослідження та загальна клінічна характеристика хворих, 5 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатків.

У 1 розділі, огляді літератури, автором проведено аналіз 204 літературних джерел з яких 41 – кирилицею та 163 латиницею. Більшість джерел опубліковані в останні 5-7 років.

Аналіз літературних вітчизняних та іноземних джерел за темою дисертації дав можливість відобразити основні сучасні погляди на етіопатогенез, клінічні прояви та підходи до лікування уражень органів дихання у хворих на цироз печінки.

У розділі 2 надана клінічна характеристика досліджуваних пацієнтів, розподіл їх на групи, детально висвітлені методи лікування пацієнтів, наведено опис матеріалів та сучасних високоінформативних методів дослідження, використаних при виконанні роботи, а також методи статистичної обробки результатів.

Розділ 3 присвячено характеру та частоті ко- та поліморбідних позапечінкових уражень. Було діагностовано усі позапечінкові ураження інших органів та систем у 332 хворих на цироз печінки на основі скарг, анамнезу захворювання та життя, результатів об'єктивного огляду, лабораторних та інструментальних обстежень. Комплексне дослідження хворих дало змогу об'єктивно оцінити характер, частоту позапечінкових ураження та стратифікувати хворих з різним рівнем важкості за Child –Pugh залежно від уражень дихальної системи.

У розділі 4 встановлено ступені важкості гепатопульмонального синдрому за комплексними клінічно-лабораторно-інструментальними критеріями та спеціально розробленою комп'ютерною програмою «Гепатопульмональний синдром» Були вибрані критерії, які мають найбільшу діагностичну цінність та створено спосіб діагностики та

верифікації важкості ГПС у досліджуваних хворих, у яких відсутні ураження серцево-судинної та дихальної систем негепатогенної етіології. Проведений аналіз співвідношення результатів якісних та кількісних показників обстеження хворих дозволив встановити наявність чітких особливостей, які дали можливість ранжувати показники за ступенями важкості ГПС.

Розділ 5 присвячено патогенетичним механізмам виникнення ГПС у досліджених. Ретельне дослідження вегетативного стану у пацієнтів дало змогу визначити порушення вегетативної рівноваги з переважанням тону симпатичної нервової системи у пацієнтів із усіма ступенями важкості ГПС, що відображає компенсаторні можливості організму, спрямовані на підтримання гомеостазу за умов виникнення портальної гіпертензії та вазопульмональних ускладнень.

У 6 розділі докладно визначено характер та частота варіантів ко- та поліморбідних синтропічних позапечінкових уражень у хворих на цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості ГПС. Встановлено усі варіанти комбінованих та/або поєднаних синтропічних коморбідних уражень систем та нозологій у хворих на цироз печінки залежно від ступеня важкості ГПС.

7 розділ містить обґрунтування принципів та ефективність удосконаленого комплексного диференційованого лікування хворих з ГПС. Окрім призначення симптоматичного лікування, скерованого на корекцію гепатоцелюлярної недостатності, інтоксикації та набрякового синдрому, враховано результати досліджених патогенетичних механізмів виникнення ЦП та ГПС, його важкість, а також варіанти поєднання синтропічних ко- і поліморбідних позапечінкових уражень інших органів та систем, було запропоновано модифіковано комплексну схему лікування зазначених хворих. Порівняння ефективності лікування осіб дослідної та контрольної груп з різними ступенями важкості ГПС продемонструвала достовірно більшу частоту зустрічальності «добрих» результатів за оціночними критеріями на підставі клінічно-лабораторно-інструментальних показників що свідчить про ефективність модифікованого алгоритму лікування.

Всі розділи власних досліджень закінчуються стислими висновками.

Змістовний розділ обговорення отриманих результатів. У ньому автор докладно обґрунтовує відповідність отриманих результатів до поставлених завдань, надає пояснення та інтерпретацію з точки зору існуючих уявлень, доповнюючи їх, або наголошує на нових.

Висновки та практичні рекомендації відповідають отриманим результатам та меті дисертаційної роботи.

Дисертація написана літературною державною мовою, легко читається. Проілюстрована 38 таблицями та 61 рисунком.

Повнота викладу основних положень дисертації в опублікованих працях

Основні положення дисертаційної роботи достатньо повно представлені в опублікованих роботах. За матеріалами дисертації опубліковано 18 праць, із яких 7 статей у фахових наукових виданнях України (з них 1 стаття в журналі, включеному до наукометричної бази SCOPUS), 1 патент на корисну модель, 10 тез доповідей в матеріалах наукових конференцій.

Результати роботи доповідались на міжнародних (Німеччина) та національних (Дніпро, Львів, Одеса) наукових конгресах і конференціях.

Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження. Основні положення дисертації та зміст автореферату ідентичні.

Зауваження щодо змісту дисертації.

При вивченні дисертаційної роботи, автореферату і наукових робіт здобувача принципів зауважень не виникло.

Проте необхідно відзначити, що для більш цілісного і системного представлення отриманих результатів щодо частоти і характеру ураження дихальної системи у пацієнтів на цироз печінки в залежності від тяжкості перебігу основного захворювання і ступеня тяжкості ГПС, доцільно було б об'єднати розділ 3 і розділ 6 в один. Розділ 5, підрозділ 5.2 і текст автореферату містить велику кількість значень коефіцієнта кореляції в діапазоні 0,2-0,3, що свідчить про незначний (гранично малий) взаємозв'язок

між досліджуваними показниками у вибірці. Доцільним було б залишити ті значення, де коефіцієнт кореляції підтверджує наявність помірного і сильного зв'язку ($r > 0,4-0,5$), так як саме це є достовірно значущим в медико-біологічних дисциплінах.

Крім того, звертає увагу деяка невідповідність між кількістю завдань (5) і висновків (8); останні було б доцільно зменшити шляхом об'єднання 3 і 4 висновків, а також 5,6,7 - в один.

Одночасно хочу підкреслити, що вище вказані зауваження не носять принципового характеру і в цілому не знижують загальної цінності дисертації як завершеної науково-дослідної роботи, виконаної на високому науково-методичному та методологічному рівні.

У порядку наукової дискусії хотілось би отримати відповіді автора на наступні питання:

1. Чим Ви можете пояснити отримані Вами дані про те, що з зростанням важкості уражень легень серед досліджуваних пацієнтів зростає і частота задовільного результату лікування, який переважав у осіб з III ст. ГПС (у 1,6; у 1,6; у 15 разів, відповідно)?
2. Який з досліджуваних Вами патогенетичних маркерів формування гепатопульмонального синдрому у хворих на цироз печінки найсуттєвіше, на Ваш погляд, впливає на прогресування ураження органів дихання та обумовлює прогноз захворювання?

Висновок

Дисертаційна робота Толопко Соломії Ярославівни «Синтропічні ураження дихальної системи у хворих на цироз печінки: діагностика; патогенетичні механізми; характеристика та принципи лікування», що представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук є закінченим науковим дослідженням, в якому здійснено вирішення актуальної задачі – підвищення ефективності лікування хворих на цироз печінки завдяки виявленню і визначенню важкості синтропічних уражень

органів дихання та на підставі комплексної оцінки з'ясуванню деяких патогенетичних механізмів їх виникнення.

За актуальністю теми, науковою новизною, сучасним методичним рівнем, теоретичним та практичним значенням зазначена робота відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів...», затверджених Постановами Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 р. та №656 від 19.08.2015 р. щодо кандидатських дисертацій та паспорту спеціальності 14.01.02. – внутрішні хвороби ДАК України, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент

доктор медичних наук, професор,
директор ДУ «Національний інститут терапії
імені Л.Т.Малої НАМН України»

Г.Д.Фадєєнко



Підпис офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Г.Д. Фадєєнко підтверджую.



*Відрук офіційного опонента - д.мед.н.,
професора Фадєєнко Г.Д. надіслано до
спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05
Змотною 2017*

*Вченою секретарем спеціалізованої вченої
ради Д 35.600.05*



Світлик Т.В.