

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора

Ганича Тараса Михайловича

на дисертацію

Толопко Соломії Ярославівни

за темою **«Синтропічні ураження дихальної системи у хворих на цироз печінки: діагностика; патогенетичні механізми; характеристика та принципи лікування»**,

виконаної у Львівському національному університеті імені Данила Галицького МОЗ України і поданої до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність теми дисертації. Як відомо, цироз печінки (ЦП) є одним з найважчих захворювань у світі щодо забезпечення належної якості життя, ризику інвалідизації і смертності, діагностиці та лікуванню яких приділяють особливу увагу. ЦП часто спостерігається у людей молодого працездатного віку, призводить до значного зниження якості життя хворих, стійкої втрати працездатності, посідає значне місце серед причин смерті людей у віці 40-65 років.

Незважаючи на значні успіхи консервативного лікування цього захворювання, на сьогодні є передчасним вважати, що проблема ведення хворих з ЦП різного генезу достатнім чином ефективно розв'язана. Прогноз і тактику лікування таких пацієнтів, як правило, визначають синтропічні ко- та поліморбідні ураження, які зумовлюють важкість їх загального стану, мають визначальне прогностичне значення та є основною причиною смерті гепатологічних хворих, а єдиним ефективним методом лікування в ряді випадків є трансплантація печінки, яка малодоступна для абсолютної більшості пацієнтів.

Тому сьогодні завданням теоретичної та практичної медицини є не лише діагностика основного захворювання, але і зумовлених ним ускладнень з наступним вибором правильної диференційованої лікувальної тактики. У цьому відношенні дисертаційна робота Толопко С.Я. є актуальною в сучасній медицині, оскільки присвячена вивченню не лише стану печінки у хворих на ЦП, але й позапечінкових синтропічних змін дихальної системи (зокрема, гепатопульмонального синдрому) із з'ясуванням патогенетичних механізмів їх виникнення, що дозволило дисертанту удосконалити діагностику цих станів та алгоритм лікування. У такому аспекті ця проблема не вивчалася і подібні дослідження не проводилися.

Мета дисертації - підвищити ефективність лікування хворих на цироз печінки завдяки виявленню і визначенню важкості синтропічних уражень органів дихання, з'ясуванню деяких патогенетичних механізмів їх виникнення та комплексній характеристиці - витікає з актуальності теми, сформульована правильно. Поставлені 5 завдань логічні, їх вирішення забезпечує досягнення мети.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертацію виконано у межах науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Стан гепатобіліарної системи у хворих терапевтичного профілю» (номер державної реєстрації 012u000160), співвиконавцем якої є здобувач.

Наукова новизна. Дисертантом вперше обґрунтовано доцільність подальшого комплексного дослідження ЦП з наявними синтропічними та супутніми порушеннями з боку дихальної системи з виявленням частоти їх появи в дослідній групі пацієнтів.

Виявлено, що частота ГПС (виявленого у достовірно ($p < 0,05$) збільшувалася з наростанням важкості ЦП, а тому його слід трактувати як синтропічне ураження, що має спільну з ЦП причину та/або патогенетичні механізми. Аналогічно синтропічним станом слід вважати синдром

портопульмональної гіпертензії, однак він спостерігався лише в 1,5% пацієнтів дослідної групи. Отже, у хворих на ЦП 45,4 % уражень дихальної системи є синтропічними, а 54,6 % – супутніми захворюваннями.

Вперше визначено кореляційні зв'язки і статистичну достовірність якісних та кількісних показників обстеження хворих на ЦП з ГПС, що дало змогу їх ранжувати. Це забезпечило успішну діагностику ГПС I ступеня у 28 осіб (30,1 %), II – у 44 осіб (47,3 %), III – у 21 особи (22,6 %).

Вперше виявлено достовірно ($p < 0,05$) вищий вміст цГМФ ($72,9 \pm 2,2$ нмоль/мл), E-1 ($8,3 \pm 1,1$ пг/мл), ТНФ α ($29,5 \pm 6,8$ пг/мл), реніну ($186,4 \pm 22,0$ нг/мл), альдостерону ($430,1 \pm 41,3$ нг/мл) і натрійуретичного пептиду ($630,6 \pm 83,6$ пг/мл) у плазмі хворих на ЦП з ГПС порівняно з референтними значеннями, а також достовірне ($p < 0,05$) збільшення рівня вказаних гуморально-метаболических чинників із наростанням важкості ураження легень, що призводить до активації каскаду реакцій, унаслідок чого відбувається гіперпродукція оксиду азоту (NO) з патологічною реакцією рецепторів легеневих судин до впливу вазоконстрикторів, які є критеріями для обґрунтування модифікації лікування хворих на ЦП.

Вперше вивчено вплив вегетативної нервової системи (ВНС) на патогенетичні механізми виникнення й наростання важкості ГПС та доведено переважаючий вплив симпатичного відділу ВНС над парасимпатичним і прямо пропорційне зростання нейрогуморального впливу відповідно до важкості ГПС, наслідком чого є порушення регуляції судинного тону та дисбаланс гуморальних чинників.

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

Дисертант вперше обґрунтувала доцільність призначення модифікованого лікувального комплексу з урахуванням досліджених патогенетичних механізмів виникнення ЦП та ГПС, його важкості, а також варіантів поєднання синтропічних ко- і поліморбідних позапечінкових

уражень інших органів та систем, додатково включивши в лікувальний комплекс електролітний комбінований ізотонічний розчин або розчин натрію гідрокарбонату, пентоксифілін, антигіпертензивні препарати в профілактичних дозах, а також збільшивши дозу спіронолактону залежно від ступеня ГПС.

Практичне значення. Виконане дослідження має важливе практичне значення, оскільки воно дозволяє покращити діагностику та лікування хворих на цироз печінки з пощиреним (45,4% хворих на ЦП) синтропічним ускладненням основного захворювання з боку дихальної системи – портопультмональним синдромом. Аргументовано доцільність верифікації ступенів важкості ГПС відповідно до поданої для патентування методики «Спосіб діагностики ступенів тяжкості гепатопультмонального синдрому у хворих на цироз печінки» та комп'ютерної програми «Гепатопультмональний синдром». З'ясовано, що рівні маркерів ендотеліальної дисфункції (E-1, цГМФ), прозапального цитокіну (ТНФ α), стану ренін-альдостеронової системи та натрійуретичного пептиду можуть бути надійними діагностичними критеріями ГПС, «маркерами» його важкості та підставою для призначення патогенетично обґрунтованого лікування. Для об'єктивної оцінки стану ВНС у процесі виникнення й наростання важкості ГПС розроблено та впроваджено в клінічну практику патент «Спосіб діагностики порушень вегетативної нервової системи у пацієнтів з цирозом печінки» (Пат. 73615 Україна, МПК А 61 В 5/00, А 61 В 5/0205, А 61 В 8/00) та комп'ютерну програму «Гепатовега». Доведено доцільність застосування комплексного патогенетично обґрунтованого лікування з урахуванням важкості ГПС, а також характеру й частоти поєднання синтропічних позапечінкових уражень інших органів та систем. Показано, що пацієнти з ГПС потребують додаткового призначення антагоністів рецепторів до ангіотензину II, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, пентоксифіліну, збільшення дозування спіронолактону, а також буферних розчинів з метою корекції метаболічного ацидозу, дози та частота введення

яких залежать від ступенів важкості ГПС, та β -блокаторів – для осіб з I ступенем ГПС, що дозволяє підвищити ефективність лікування і якість життя.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у діагностично-лікувальний процес гастроентерологічного і терапевтичного відділень Львівської обласної клінічної лікарні, 4-ї міської клінічної лікарні м. Львова, навчально-наукового медичного комплексу «Університетська клініка ХНМУ» м. Харкова, 5-ї міської клінічної лікарні м. Полтави, Центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківська, у педагогічний процес підготовки студентів медичного факультету Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, що підтверджено 65 актами впровадження.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Для досягнення мети роботи автором після отримання письмової згоди на проведення обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України, а також комплексного клінічно-лабораторного та інструментального обстеження всіх органів і систем відповідно до вимог сучасної медицини, згідно з наказами Міністерства охорони здоров'я України «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю», рандомізованим способом у дослідження включено 332 хворих на ЦП, які обстежувались і лікувались у Львівському обласному гепатологічному центрі (створеному на базі гастроентерологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні кафедрою внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького) за період 2012–2015 рр. Діагноз ЦП встановлено згідно з класифікаціями провідних спеціалістів на основі комплексу клініко-лабораторних та інструментальних обстежень. Групи обстеження сформовані правильно і є репрезентативними за основними характеристиками.

Окрім загальноприйнятих діагностичних методик при цирозі печінки у роботі були використані методи, спрямовані на комплексне обстеження інших органів і систем, згідно вимог сьогодення з врахування синтропічних ко- та поліморбідних синдромальних та нозологічних уражень та їх ускладнень. В усіх пацієнтів дослідної групи досліджували газовий склад крові на приладі «Аналізатор кислотно-основної рівноваги крові ЕЦ-60», визначали насичення артеріального гемоглобіну киснем за допомогою пульсоксиметра NANOX есо (фірми MedLab, Німеччина), проводили визначення функції зовнішнього дихання проведено за допомогою портативного комп'ютерного спірометра Alfa 6000 (фірми Vitalograph, США). Для визначення ступенів важкості ГПС проведено комплексне клінічно-лабораторно-інструментальне дослідження стану дихальної системи за поданою для патентування методикою «Спосіб діагностики ступенів тяжкості гепатопульмонального синдрому у хворих на цироз печінки». Всього відібрано 205 пацієнтів (61,7 % хворих з ЦП) первинної дослідної групи) за наявністю порушень дихальної системи, з них у 93 пацієнтів виявлено синтропічний стан – гепатопульмональний синдром.

Для з'ясування патогенетичних механізмів позапечінкових уражень дихальної системи у хворих на ЦП проведено дослідження ендотеліальної функції, визначаючи рівні Е-1 і цГМФ, прозапальний цитокін ТНФ α , а також стан ренін-альдостеронової системи та рівень натрійуретичного пептиду. Також з цією метою детально вивчався стан вегетативної нервової системи на основі отриманих клінічних та інструментальних даних. Для полегшення діагностики вегетативної дисфункції застосовували комп'ютерну програму «Гепатовега», створену на основі запатентованої нами методики «Спосіб діагностики порушень вегетативної нервової системи у пацієнтів з цирозом печінки» (Пат. 73615 Україна, МПК А 61 В 5/00, А 61 В 5/0205, А 61 В 8/00).

Після завершення курсу комплексного патогенетично обґрунтованого лікування хворих на ЦП з ГПС з урахуванням його важкості, а також варіантів поєднання позапечінкових синтропічних ко- і поліморбідних

уражень інших органів та систем, оцінено клінічно-лабораторно-інструментальні показники, проведено статистичне порівняння отриманих результатів, а також оцінено якість життя з використанням анкети-опитувальника MOS SF-36, яку пацієнти заповнювали до початку та через місяць після завершення лікування.

Грамотне статистичне опрацювання отриманого великого фактичного матеріалу дозволило дисертанту сформулювати вісім логічних висновків та п'ять практичних рекомендацій, які стосуються удосконалення діагностики, лікування ЦП з синтропічним ГПС, підтвердженням чого є 65 актів впровадження у медичні заклади Львова.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація написана грамотною професійною українською мовою з використанням уніфікованої медичної термінології, викладена на 274 сторінках друкованого тексту (з них 153 сторінки основного змісту), складається зі вступу та семи розділів: перший – огляд літератури, другий – методологічні принципи і методи досліджень, загальна клінічна характеристика хворих, третій - сьомий розділи (78 сторінок) – результати власних досліджень; аналізу та узагальнення результатів досліджень; висновків; практичних рекомендацій; списку використаних джерел (204 найменування, з яких 41 кирилицею та 163 латиницею) та чотирьох додатків. Робота ілюстрована 38 таблицями та 61 рисунком.

В огляді літератури (перший розділ) на 20-и сторінках подані сучасні погляди на проблему ЦП з урахуванням соматичних ко- та поліморбідних синтропічних уражень дихальної системи, їх діагностику та лікування з висвітленням історичних аспектів питання та сучасного стану проблеми, засад клініко-лабораторної та інструментальної діагностики стану соматичних ко- та поліморбідних синтропічних та супутніх уражень дихальної системи у хворих на цироз печінки, інформації про вирішені та дискусійні питання лікування цирозу печінки з супутніми синтропічними дихальними ураженнями. Слід зауважити, що в огляді літератури достатньо

детально розглянуто проблему такого синтропічного ураження дихальної системи, як портопультмональна гіпертензія. Це видається коректним і відповідає назві дисертаційної роботи про розгляд при ЦП синтропічних уражень дихальної системи в цілому. Водночас, у власних даних дослідження лише констатується факт наявності ППГ у трьох пацієнтів дослідної групи, а весь масив власних досліджень стосувався гепатопультмонального синдрому (93 пацієнти). Імовірно, не завадило б у дослідження спробувати включити більше пацієнтів з синтропічною ППГ і, відповідно, їх детально обстежити та пролікувати.

Другий розділ дисертації присвячений поданню інформації про методологічні принципи організації та проведення дослідження, методики досліджень та загальноклінічну характеристику хворих, яка проведена за загальноприйнятими критеріями. Прикрашає роботу грамотний і чіткий дизайн дослідження. Зауважень до розділу нема.

У третьому розділі подані дані про характер і частоту коморбідних і синтропічних позапечінкових уражень у хворих на ЦП, які обстежувалися та лікувалися у Львівському регіональному гепатологічному центрі. Встановлено, що у 100,0 % хворих на ЦП трапляються ураження інших органів і систем, зокрема: шкіри, її придатків та слизових оболонок – у 91,3 %, кістково-суглобової системи – у 35,8 %, дихальної – у 61,7 %, кровообігу – у 68,7 %, кровотворення – у 75,0 %, травлення – у 100,0 %, сечовидільної і статеві – у 36,4 %, нервової – у 76,5 %, ендокринної – у 3,6 %, а також констатовано явище синтропічності до ЦП ряду з цих нозологій, синдромів і станів. Проаналізовано частоту позапечінкових коморбідних уражень систем організму в пацієнтів з ЦП залежно від його важкості за класифікацією С. G. Child - R. N. Pugh, особливу увагу при цьому приділено ураженням дихальної системи. Встановлено, що синтропічними патологічними станами з них можуть вважатися гепатопультмональний синдром та портопультмональна гіпертензія, з явним переважанням поширеності першого з них.

Дискусійним фактом видається виявлення малої частоти ендокринних порушень у хворих на ЦП (3,6% пацієнтів, що, скоріше, пов'язано з недостатньо глибоким вивченням даного моменту, оскільки це не входило в завдання дослідження, а, разом з тим, слід очікувати як явища синдрому ендокринного дисбалансу, так і певні коморбідні ендокринні нозології у більшій кількості хворих з цирозом печінки.

Четвертий розділ дисертації присвячений встановленню ступенів важкості ГПС за комплексними клінічно-лабораторними та інструментальними критеріями та з використанням розробленої комп'ютерної програми «Гепатопульмональний синдром». Комплексна оцінка якісних та кількісних показників обстеження хворих на ЦП з ГПС дала змогу їх ранжувати. Так, ГПС I ступеня виявлено у 28 осіб (30,1 %), II – у 44 осіб (47,3 %), III – у 21 особи (22,6 %).

У п'ятому розділі вивчені та проаналізовані деякі патогенетичні механізми виникнення гепатопульмонального синдрому у хворих на цироз печінки, зокрема, перший підрозділ даного розділу присвячений вивченню гуморально-метаболических чинників, а другий – аналізу стану вегетативної нервової системи, залежно від ступеню важкості ГПС. Обидва підрозділи комплексно і поглиблено вирішують четверте завдання дисертаційної роботи – з'ясування деяких патогенетичних механізмів виникнення ГПС з урахуванням його важкості. Так, у 93,5 % пацієнтів діагностовано вегетативну дисфункцію: у більшості (64,5 %) виявлено знижену реактивність ВНС, а у 29,0 % – надмірну активність СНС (в основному при ГПС легкого ступеню). Показано, що з наростанням важкості ГПС зменшується активність ВНС і виснажуються центральні компенсаторні можливості організму, з переходом на місцеві – гуморально-метаболическі.

У шостому розділі дисертації проаналізовано характер та частоту позапечінкових синтропічних та супутніх уражень органів та систем залежно від важкості гепатопульмонального синдрому у хворих на цироз печінки.

Встановлено, що в пацієнтів із ГПС I ступеня важкості діагностовано 35,7 % випадків позапечінкових синтропічних коморбідних уражень систем та 64,3 % – поліморбідних, серед яких найчастіше виявлено ураження систем травлення і кровотворення (у 64,3 %), травлення, кровообігу та нервової (у 50,0 %). У пацієнтів із ГПС II ступеня важкості діагностовано 93,2 % випадків поліморбідних позапечінкових синтропічних уражень, серед яких найчастіше поєднувалися ураження системи травлення та центральної нервової системи (ЦНС), або шкіри, її придатків і видимих слизових оболонок (у 93,2 %), із такою ж частотою – хвороби ЦНС та «шкірні стигми», ураження системи кровотворення та систем або кровообігу, або травлення, або нервової, або шкіри з її придатками і видимими слизовими оболонками (у 90,9 %). В осіб із ГПС III ступеня важкості у 100,0 % випадків виявлено поліморбідні позапечінкові синтропічні ураження систем, з них у 100,0 % верифіковано поєднання уражень шкіри, її придатків та слизових оболонок із ураженнями кістково-суглобової системи, систем кровотворення, травлення і нервової; уражень кістково-суглобової системи з ураженнями систем кровотворення, травлення і нервової; уражень системи кровотворення з ураженнями систем травлення і нервової. Автор показала зменшення частоти коморбідних та збільшення поліморбідних синтропічних позапечінкових уражень з наростанням важкості ГПС ($p < 0,05$), що свідчить про взаємозв'язок між важкістю легеневих судинних розладів у хворих на ЦП та вираженістю уражень інших систем, зміни яких можуть мати спільні патогенетичні механізми виникнення та декомпенсації.

У цьому розділі дисертації Толопко С.Я. проводить обґрунтування та аналіз результатів комплексного диференційованого лікування ЦП з врахуванням ступенів важкості синтропічного гепатопульмонального синдрому. Видається дискусійною пропозиція застосування бета-адреноблокатора з периферичною альфа-адренергічною дією карведилолу у хворих з ЦП тільки при легкому ступені ГПС, адже, навіть якщо позитивний вплив цього препарату при наростанні явищ ГПС у зв'язку із зменшенням

гіперсимпатикотонії не доказаний, то залишається його позитивний вплив щодо профілактики наростання явищ портальної гіпертензії та її ускладнень у вигляді кровотеч.

Аналіз та узагальнення результатів досліджень подано на 10-х сторінках, проведено згідно сучасних вимог, з використанням найновіших даних медичної науки.

Проведена робота дозволила зробити 8 висновків та 5 практичних рекомендацій, які адекватно розкривають суть і результати проробленого наукового дослідження.

У списку використаних джерел літератури є 204 найменування, з яких 41 кирилицею та 163 латиницею, а також є 4 додатки.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті. Основні результати наукового дослідження опубліковано у 18 друкованих працях, з них – 7 статей у журналах, рекомендованих ДАК МОН України (у т.ч. 1 стаття у фаховому журналі, включеному в наукометричну базу SCOPUS), 1 патент на корисну модель, 1 позитивне рішення на видачу патенту, 10 тез доповідей на конференціях. Автореферат написаний у відповідності до структури дисертації та повністю відображає її суть.

Достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій визначається достатнім обсягом клінічного матеріалу, правильними методичними та методологічними засадами, застосуванням сучасних високоінформативних методів досліджень і статистичної обробки медичної інформації. Обсяг проведених досліджень достатній для отримання об'єктивних логічних наукових висновків, які відповідають одержаним результатам та поставленим завданнями. Практичні рекомендації впроваджені у лікувальні установи Львова, України та доступні для використання в практичній медицині

Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.

1. У науковій новизні дисертації стверджується, що у пацієнтів дослідної групи з ЦП 45,4 % уражень дихальної системи є

синтропічними, а 54,6 % – супутніми захворюваннями. Насправді, 45,4% виявлених синтропічних уражень стосуються тільки гепатопульмонального синдрому, і до цієї цифри треба додати 1,5% хворих з синтропічною портопульмональною гіпертензією.

2. Спіронолактон входить до стандартного лікування хворих з ЦП (для корекції набрякового синдрому і профілактики електролітних порушень), тому мова має йти не про додаткове призначення його при синтропічному гепатопульмональному синдромі, а лише про збільшення його дози залежно від ступеня важкості ГПС.
3. Сьомий висновок роботи щодо ефективності диференційованого лікування досить загальний і недостатньо конкретизований.

Разом з тим виявлені недоліки є непринциповими і не змінюють загальне позитивне враження від дисертаційної роботи.

У результаті рецензування у мене в порядку дискусії виникло декілька запитань до дисертанта:

1. Перерахуйте, будь ласка, всі відомі синтропічні ураження дихальної системи у хворих з цирозом печінки, і яке місце серед них займає гепатопульмональний синдром?
2. Сформулюйте критерії включення і виключення у Вашу дослідну групу пацієнтів, зокрема, з ЦП та синтропічним ГПС?
3. Яке місце займає дисфункція ВНС у хворих на ЦП: як одна з ланок патогенезу або ж як синтропічне ускладнення?
4. Як ви можете охарактеризувати стан пацієнтів з ЦП з супутнім ГПС залежно від наявності моноетіологічного (алкоголь) чи поєданого (алкоголь і віруси) генезу?
5. Чим зумовлений вибір т.зв. антигіпертензивних препаратів у лікуванні пацієнтів дослідної групи залежно від ступеню

важкості гепатопульмонального синдрому? Уточніть, чому при ГПС III ступеню валсартан змінюють на еналаприл?

Висновок.

Дисертаційна робота Толокко Соломії Ярославівни за темою «Синтропічні ураження дихальної системи у хворих на цироз печінки: діагностика; патогенетичні механізми; принципи лікування», виконана у Львівському національному університеті імені Данила Галицького МОЗ України, є завершеною науковою працею.

У даній роботі, що побудована за загальноприйнятим планом, у результаті виконаних досліджень отримано науково обґрунтовані результати, які в сукупності покращують проблему діагностики та лікування хворих на ЦП з синтропічним гепатопульмональним синдромом, з виявленням та врахуванням в диференційованому лікуванні його ступеня важкості.

За своєю актуальністю, науковою методологією, сучасними методами обстеження, обсягом досліджень та аргументованістю їх результатів, а також науковою новизною і практичною значимістю дисертація Толокко С.Я. відповідає вимогам ДАК МОН України (п.11) до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри факультетської терапії
Державного вищого навчального
закладу «Ужгородський національний
університет» МОН України

Ганич Т. М.



*Згідно постанови комісії з питань
кандидатських дисертацій
Внешній секретар комісії з питань
кандидатських дисертацій*