

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора зав. кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології Павла Григоровича Кравчуна на дисертаційну роботу Ферко Марії Романівни «Характеристика синтропічних коморбідних позапечінкових уражень залежно від важкості портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки; принципи лікування», яка подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

Актуальність теми. Дисертаційне дослідження присвячене одній із найважливіших проблем клінічної медицини – удосконаленню принципів лікування хворих на цироз печінки (ЦП). Відомо, що ЦП сьогодні є одним із найпоширеніших захворювань системи травлення. Однак, особливо актуальним є вивчення не лише цирозу, але й портальної гіпертензії (ПГ) – ключового патогенетичного чинника виникнення та наростання важкості низки синтропічних коморбідних уражень, які, у більшості випадків, стають причинами тимчасового і, в подальшому, стійкого порушення працездатності, інвалідизації та, нерідко, смерті хворих. Якщо ще декілька років тому не приділяли особливої уваги вивченню синтропій, то вже на нинішньому етапі медицини – це її пріоритетний напрямок.

Сьогодні передчасно вважати, що проблему лікування хворих на ЦП розв'язано, оскільки фрагментарність інформації, отриманої за допомогою різних моделей в експериментальних і клінічних умовах, неврахування поглиблених патогенетичних механізмів виникнення ПГ, її важкості, а також позапечінкових синтропічних коморбідних уражень інших органів та систем, різних варіантів їх моно-, коморбідних комбінацій і поєднань залежно від неї не дає змоги вагомо вплинути на ефективність лікування таких пацієнтів, поліпшення якості їхнього життя.

Таким чином, з'ясування клініко-патогенетичних та діагностично-терапевтичних аспектів синтропічних коморбідних позапечінкових уражень залежно від важкості ПГ у хворих на ЦП в динаміці лікування залишається однією із найбільш актуальних проблем сучасної медицини, на розв'язання яких і направлена ця робота.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом 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.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна. Наукові результати, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Ферко Марії Романівни підкріплені достатнім об'ємом клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Особливо варто відзначити адекватний меті та завданням дослідження методологічний підхід, високий загальний рівень, використання сучасних засобів та високоінформативних методів дослідження, які дозволили скласти розгорнуте уявлення про характер й частоту синтропічних та супутніх позапечінкових уражень у пацієнтів з ЦП; неінвазивну діагностику не лише ПГ, але й її ступені важкості; деякі патогенетичні особливості ПГ; характер й частоту синтропічних коморбідних позапечінкових уражень, усі варіанти їх моно-, коморбідних комбінацій та поєднань залежно від важкості ПГ та удосконалені принципи лікування хворих на ЦП на основі результатів характеристики синтропічних коморбідних позапечінкових уражень залежно важкості ПГ.

Дисертант провів обстеження 240 хворих на ЦП, серед яких переважали чоловіки (72,9%) працездатного (53,7 % середнього і 28,8 % зрілого) віку, більшість із яких були непрацюючими (52,5 %) та інвалідами (18,4 %), що перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні у створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та гастроентерологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні, Львівському обласному гепатологічному центрі (завдання 1).

Із метою страфікації діагностованих коморбідних позапечінкових уражень на синтропічні та супутні усіх рандомізованих пацієнтів розподілено за важкістю

ЦП (критерії С. G. Child - R. N. Pugh): до групи компенсованого ЦП (клас А) увійшли 104 хворих (43,3 %), субкомпенсованого (клас В) – 71 (29,6%), декомпенсованого (клас С) – 65 (27,1 %). Вивчивши частоту всіх позапечінкових уражень у цих хворих залежно від важкості ЦП за С. G. Child – R. N. Pugh, були відокремлені ураження, частота яких достовірно збільшувалася ($p < 0,05$), і визначили їх як синтропічні, що мають спільні з цирозом причину та/або патогенетичні механізми, всі інші ураження трактували як супутні (завдання 2).

Із метою діагностики ПГ та верифікації її ступенів важкості (завдання 3) проведено ультразвукове доплерофлоуметричне обстеження (УЗДФМО) судин черевної порожнини за запатентованою методикою (Пат. 73518 Україна, МПК А 61 В 8/06, А 61 В 10/00).

Для з'ясування деяких патогенетичних механізмів ПГ з урахуванням ступенів її важкості у хворих на ЦП (завдання 4) обстежено стан вегетативної нервової системи (ВНС) за запатентованою методикою (Пат. 73615 Україна, МПК А 61 В 5/00, А 61 В 5/0205, А 61 В 8/00) та досліджено рівні ендотеліну-1, циклічного гуанозинмонофосфату, туморнекротизувального фактору α , показники ренін-альдостеронової системи (ренін, альдостерон) і натрійуретичного пептиду.

Встановлено характер та частоту усіх синтропічних моно- і коморбідних позапечінкових уражень залежно від важкості ПГ, а також усі варіанти їх комбінацій та поєднань за біноміальним коефіцієнтом І. Ньютона (завдання 5).

Після завершення курсу модифікованого індивідуалізованого комплексного етапного лікування хворих на ЦП з урахуванням результатів досліджених патогенетичних особливостей важкості ПГ та залежних від неї синтропічних коморбідних позапечінкових уражень здійснено оцінку їх клінічно-лабораторно-інструментальних показників і статистичне порівняння отриманих результатів, а також оцінено якість життя з використанням анкети-опитувальника MOS 36-Item Short-Form Health Survey (J. E. Ware, 1992), яку пацієнт заповнював до початку та через 3 місяці після завершення лікування (завдання 6).

Завдання логічні, їх поетапне вирішення забезпечує досягнення поставленої мети. Реалізуючи мету та завдання дисертаційного дослідження, його автор використав загально-клінічні, лабораторні, імуноферментні та інструментальні методи дослідження.

Статистична обробка одержаних результатів проводилась відповідно сучасним вимогам з використанням комп'ютерної програми Statistica 10,0 з залученням методик кореляційного та регресійного аналізу.

Вищевикладене дає підстави вважати, що робота виконана на високому науково-методичному рівні, її положення у достатньому ступені обґрунтовані та достовірні.

Отже, дисертаційне дослідження М. Р. Ферко у цьому плані є своєчасним, пріоритетним та актуальним.

Цінність даного дослідження полягає в тому, що автором удосконалено принципи комплексного лікування хворих на ЦП з урахуванням патогенетичних особливостей важкості ПГ та залежних від неї синтропічних коморбідних позапечінкових уражень, які дозволили підвищити його ефективність на 13,3 % ($p < 0,05$) порівняно з лікувальним комплексом за загальноприйнятою методикою (наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) та якість життя пацієнтів, а тому розв'язати актуальне клінічне завдання практичної медицини.

Наукова новизна отриманих результатів. З позицій інтерніста комплексно діагностовано всі позапечінкові ураження у хворих на ЦП з подальшою їх стратифікацією на синтропічні та супутні, з використанням модифікованого автором протоколу УЗДМФО судин черевної порожнини та створеної сайтової програми «ГепатоПорт» (<http://hepatoport16mb.com>) і забезпечено успішну діагностику ПГ I ступеня у 122 пацієнтів (50,8 %), ПГ II ступеня – у 57 пацієнтів (23,8 %), ПГ III ступеня – у 61 пацієнта (25,4 %) з ЦП.

З'ясовано вплив ВНС на патогенетичні механізми виникнення та наростання важкості ПГ у пацієнтів із ЦП та доведено переважаючий вплив симпатичного відділу ВНС над парасимпатичним із прямо пропорційним зростанням нейрогуморальних впливів відповідно до важкості ПГ внаслідок

порушення регуляції судинного тону та дисбалансу гуморальних факторів.

Доведено, що частота всіх мономорбідних позапечінкових синтропічних уражень у хворих на ЦП достовірно зменшується з наростанням важкості ПГ, а коморбідних – збільшується.

Обгрунтовано доцільність призначення та ефективність на 13,3 % ($p < 0,05$) модифікованого індивідуалізованого комплексного патогенетично обгрунтованого етапного лікування хворих на ЦП з урахуванням результатів досліджених автором патогенетичних особливостей важкості ПГ та залежних від неї синтропічних коморбідних позапечінкових уражень, що підтверджується достовірним ($p < 0,05$) покращенням показників фізичних і психологічних компонентів здоров'я, оцінених за допомогою анкети-опитувальника MOS 36-Item Short-Form Health Survey.

Практичні рекомендації. За результатами дослідження розроблено та впроваджено в клінічну практику спосіб, в якому обгрунтовано доцільність використання у хворих на ЦП в діагностичному алгоритмі комплексу клінічно-лабораторних та інструментальних методів обстеження стану шкіри, її придатків, видимих слизових оболонок, систем кістково-суглобової, дихальної, кровообігу, кровотворення, травлення, сечовидільної та статеві, а також нервової з метою виявлення синтропічних коморбідних уражень інших органів і систем (Пат. 86349 Україна, МПК А 61 В 10/00, G 01 N 33/48).

Для діагностики ПГ у хворих на ЦП рекомендовано застосовувати модифікований автором протокол УЗДФМО судин черевної порожнини (Пат. 73518 Україна, МПК А 61 В 8/06, А 61 В 10/00) і сайтову програму «ГепатоПорт» (<http://hepatoport16mb.com>). Верифікація важкості ПГ у хворих на ЦП вимагає дослідження рівнів концентрації ендотеліну-1, циклічного гуанінмонофосфату, туморнекротизуючого фактору α , реніну, альдостерону, натрійуретичного пептиду в плазмі крові, а також оцінки стану ВНС (Пат. 73615 Україна, МПК А 61 В 5/00, А 61 В 5/0205, А 61 В 8/00), які беруть участь у патогенезі ПГ та є показаннями для призначення патогенетично обгрунтованого лікування.

Доведено доцільність використання в практиці комплексного лікування хворих на ЦП з урахуванням патогенетичних особливостей важкості ПГ та залежних від неї синтропічних коморбідних позапечінкових уражень. До лікувального комплексу хворих на ЦП з ПГ I ступеня важкості автор включав неселективні (β -блокатори, з ПГ II ступеня важкості – антагоністи рецепторів ангіотензину II й антагоністи альдостерону, з ПГ III ступеня важкості – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, інгібітори фосфодіестерази й антагоністи альдостерону.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у діагностично-лікувальний процес гастроентерологічного, ревматологічного, нефрологічного і терапевтичного відділень Львівської обласної клінічної лікарні, Центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківська, 5-ї міської клінічної лікарні м. Полтава, навчально-науково-педагогічного комплексу «Університетська клініка ХНМУ» м. Харкова, у педагогічний процес підготовки студентів Національного медичного університету імені О. О. Богомольця м. Києва, що підтверджено 54 актами впровадження.

Структура та оформлення дисертаційної роботи. Дисертаційна робота викладена на 260 сторінках комп'ютерного набору (з них 145 сторінок основного змісту), складається зі вступу, огляду літератури, методологічних принципів і методик досліджень, загальної клінічної характеристики хворих, шести розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (214 найменувань, з яких 84 кирилицею і 131 латиницею) та додатків. Робота містить 38 таблиць і 44 рисунки.

Дисертація побудована по загальноприйнятому плану. У вступі чітко обґрунтована необхідність проведення даного дослідження, конкретно сформульовані мета та завдання, визначена їх практична спрямованість і другі дані щодо виконаної роботи.

У розділі «Огляд літератури» на основі критичного осмислення вітчизняних і зарубіжних наукових праць докладно висвітлені сучасні уявлення про

патогенетичні основи розвитку ЦП, роль ПГ, нові маркери ранньої діагностики та сучасні підходи до лікування ЦП.

Другий розділ дисертації, який присвячений матеріалам та методам дослідження, включає детальну клінічну характеристику обстежених хворих та методологічні принципи та методи досліджень.

У третьому розділі проведено діагностику уражень інших органів і систем у хворих на ЦП.

У четвертому розділі автором показана стратифікація коморбідних позапечінкових уражень у пацієнтів з ЦП на синтропічні та супутні.

П'ятий розділ дисертації присвячений встановленню ступенів важкості ПГ у хворих на ЦП за критеріями модифікованого УЗДФМО судин черевної порожнини та спеціально розробленою сайтовою програмою «ГепатоПорт».

Шостий розділ відображає результати вивчення деяких патогенетичних механізмів ПГ з урахуванням ступенів її важкості.

У сьомому розділі відзначена характеристика синтропічних моно- та коморбідних позапечінкових уражень залежно від важкості ПГ.

У восьмому розділі обґрунтовано можливості удосконалення принципів комплексного лікування хворих на ЦП з урахуванням патогенетичних особливостей важкості ПГ та залежних від неї синтропічних коморбідних позапечінкових уражень, його ефективність.

Аналіз та узагальнення власних результатів написані сучасною мовою та порівнюються з думками других авторів із зазначеного дослідження. Автор провів детальний аналіз обстежених хворих, що характеризує його як уважного і ґрунтованого вченого-дослідника.

Висновки та практичні рекомендації оформлені вірно, чітко та відповідають задачам, меті й отриманим результатам проведеного дослідження.

Дисертаційна робота написана грамотною, професійною українською мовою з використанням уніфікованої медичної термінології.

Анотативна доповідь відповідає всім положенням дисертаційної роботи.

Повнота викладу дисертації в опублікованих працях. За темою дисертації опубліковано 29 друкованих наукових праць, із яких – 12 статей у фахових виданнях України (5 із них включено до міжнародних наукометричних баз), 1 – у закордонному науковому періодичному виданні), 3 патенти на корисну модель, 13 тез доповідей у матеріалах конференцій.

Автором науково обгрунтовано достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Результати дослідження підкріплюють хід логічного аналізу та свідчать про клінічний досвід автора. Фактичний матеріал правильно статистично опрацьований, великий за обсягом, що дозволило надати достовірну інформацію для обгрунтування висновків.

Недоліки, зауваження та побажання по дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

У процесі вивчення дисертаційної роботи принципових недоліків не виявлено. Є зауваження щодо оформлення таблиць (характер та частота усіх варіантів моно-, комбінованих та/або поєднаних синтропічних уражень нозологій у хворих на ЦП з ПГ I, II і III ступеня важкості), оскільки вони надто великі, хоч їх новизна та інформативна цінність безперечні.

Проте, зроблені зауваження не впливають на зміст роботи, не знижують позитивної оцінки дисертації, її важливого теоретичного значення для науки та практичної медицини.

В плані наукової дискусії хотілось почути відповіді на такі запитання:

1. У чому полягає модифікація та вдосконалення неінвазивного ультразвукового доплерофлоуметричного обстеження судин черевної порожнини? Чи проводили Ви самостійно дане обстеження?
2. Яка причина відсутності впливу вазоконстрикторів на тонус судинної стінки?
3. Які критерії оцінки результатів лікування Ви використовували?

Заключення.

Відповідність дисертаційної роботи встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Ферко Марії Романівни «Характеристика синтропічних коморбідних позапечінкових уражень залежно від важкості портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки; принципи їх лікування» є завершеною науковою працею, в якій на основі комплексного використання сучасних методів дослідження та статистичної обробки результатів одержані ретельно обґрунтовані та доведені наукові положення, що сприяють рішенню конкретної наукової задачі - удосконаленню діагностики та лікування цирозу печінки.

Дисертаційна робота Ферко Марії Романівни «Характеристика синтропічних коморбідних позапечінкових уражень залежно від важкості портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки; принципи їх лікування» за актуальністю обраної теми, ступенем обґрунтованості наукових положень, рекомендацій, їх достовірністю, новизною, практичним значенням, високим методичним рівнем виконання, повністю відповідає вимогам пункту 11 "Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р. і №656 від 19.08.2015 р. щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2
і клінічної імунології та алергології
Харківського національного
медичного університету,
Заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор



П.Г.Кравчун

*Відрук секретаря вченої ради - д.мед.н.,
професора Кравчука П.Г. надійшов до секретарської
вченої ради Д 35.600.05 27 серпня 2017 р.
Вчений секретар секретарської вченої
ради Д 35.600.05 Світлана Т.В.*