

**ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА,**

**доктора медичних наук, професора, професора кафедри терапії  
Національної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика**

**Бенци Тетяни Михайлівни**

на дисертаційну роботу

**Фаюри Оксани Петрівни**

**«Порушення редокс-гомеостазу, ендотеліальної та вегетативної функцій у  
хворих з різної тяжкості цирозом печінки та синтропічними ураженнями  
внутрішніх органів; патогенетичне обґрунтування та ефективність  
лікування»,**

виконану у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України і подану 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.** Дисертаційна наукова праця Фаюри Оксани Петрівни присвячена одній з найбільш складних для лікування та несприятливій за кінцевим прогнозом хворобі травної системи – цирозу печінки з акцентом на наявних позапечінкових синтропічних коморбідних ураженнях внутрішніх органів.

З кожним роком збільшується кількість хворих, які страждають кількома хворобами, і нерідко саме коморбідні ураження погіршують перебіг основної хвороби і/або призводять до його хронізації, є причиною інвалідизації та передчасної смерті. Цироз печінки не є винятком.

Однією із важливих патогенетичних ланок виникнення цирозу печінки є оксидативний стрес. Фізіологічно – в організмі існує баланс у редокс-системі. Проте в разі утворення великої кількості вільних радикалів цей баланс порушується. Поряд з цим у хворих на цироз виникає ендотеліальна дисфункція з порушенням обміну вазоактивних речовин та вегетативний дисбаланс з появою позапечінкових коморбідних синтропічних уражень. Серед найбільш

поширених синтропічних, тобто патогенетично пов'язаних з основною хворобою, коморбідних уражень – варикозно розширені вени стравоходу та шлунка, цирозна гастропатія та кардіоміопатія, гепатопульмональний та гепаторенальний синдроми, печінкова енцефалопатія тощо.

Проте, незважаючи на поширеність вивчення патогенезу цирозу печінки і синтропій, і досі недостатньо вивченою ланкою є стан редокс-системи у цієї категорії хворих, її взаємозв'язок з параметрами ендотеліальної, вегетативної функцій та їх залежність від тяжкості цирозу печінки та наявності і тяжкості синтропій. Адже, оксидативний стрес заслуговує особливої уваги як з огляду необхідності верифікації стану редокс-системи для діагностики та його роль у виборі тактики лікування цирозу печінки зі синтропічними ураженнями внутрішніх органів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційне дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Ураження печінки змішаного генезу: діагностика та сучасні принципи диференційованого лікування» (№ державної реєстрації: 0107u001051) та «Стан гепатобіліарної системи у хворих терапевтичного профілю» (номер державної реєстрації 012U000160), співвиконавцем якої є здобувач.

Здобувач приймала участь у проведенні відбору тематичних хворих, проведенні їх обстежень, інтерпретуванні одержаних результатів, написанні наукових праць, впровадженні результатів досліджень у практику закладів охорони здоров'я України.

### **Наукова новизна дослідження та отриманих результатів**

Дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні і має безперечну наукову новизну. Проведене дослідження дозволило удосконалити діагностику, патогенетично обґрунтувати та підвищити ефективність лікування хворих з різної тяжкості цирозом печінки та синтропічними ураженнями внутрішніх органів за результатами виявлення порушень редокс-гомеостазу, ендотеліальної та вегетативної функцій. Оцінюючи найважливіші здобутки

дисертаційного дослідження, слід зазначити наступні результати, що мають вагомому наукову новизну. Уперше виявлено, що у хворих на цироз печінки зі збільшенням вмісту малонового діальдегіду відбувається зменшення вмісту каталази, що супроводжується наростанням тяжкості цирозу за критеріями С. G. Child– J. G. Turcotte– R. N. Pugh.

Дисертантом вперше обґрунтовано доцільність визначення індексу редокс-гомеостазу як важливого критерію оцінки стану редокс-системи у хворих на цироз печінки різного ступеня тяжкості, який дозволив встановити, що у переважної (94,7%) кількості хворих на цироз печінки є порушення редокс-гомеостазу, серед яких домінують (88,0 %) хворі з ознаками переваги у системі прооксидантів та ослаблення активності антиоксидантної системи, частота випадків яких достовірно збільшується, а значення індексу редокс-гомеостазу зменшується з наростанням тяжкості цирозу печінки.

Автором уперше виявлено, що у хворих на цироз оксидативний стрес може бути тригерним механізмом виникнення ендотеліальної дисфункції з порушенням балансу у системі вазоконстрикторів-вазодилітаторів. Зі збільшенням вмісту малонового діальдегіду та зменшенням вмісту каталази у сироватці крові достовірно збільшується вміст мозкового натрійуретичного пептиду, альдостерону, ендотеліну-1, реніну, циклічного гуанозинмонофосфату.

Уперше встановлено, що оксидативний стрес впливає на вегетативну нервову систему у хворих на цироз печінки, призводячи до її дисфункції, з переважанням впливу симпатичного відділу над парасимпатичним, проте реалізація домінуючого впливу симпатичної ланки мінімізується внаслідок зменшення чутливості рецепторів судин до вазоконстрикторів, у тому числі і до нейромедіаторів.

Дисертантом уперше встановлено, що у хворих на цироз печінки оксидативний стрес через можливий негативний вплив на ендотеліальну та вегетативну функцію приймає участь в патогенезі виникнення синтропічних уражень внутрішніх органів. Тяжкість цирозної гастропатії, варикозно розширених гемороїдальних вен, цирозної кардіоміопатії, артеріальної

гіпотензії, печінкової енцефалопатії, коагулопатій, остеопорозу, достовірно наростає зі збільшенням вмісту малонового діальдегіду та зменшенням вмісту каталази поряд з наростанням тяжкості цирозу печінки за критеріями С. G. Child- J. G. Turcotte-R. N. Pugh, дозволяючи припустити їх причинно-наслідковий зв'язок.

Окрім того, у дисертаційній роботі уперше автором обґрунтовано диференційоване включення антиоксидантів у комплексне лікування хворих на цироз печінки зі зменшеним індексом редокс-гомеостазу, а також його ефективність, яка залежить від показників до лікування та тяжкості цирозу і найменшою є у хворих на стадії декомпенсування недуги.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Інформація, отримана за результатами виконаного дисертаційного дослідження, дозволила обґрунтувати доцільність комплексного обстеження хворих на цироз печінки з метою оцінки стану власне печінки та виявлення синтропічних уражень внутрішніх органів.

Дисертантом доведена необхідність включення в діагностичний комплекс методів оцінки редокс-гомеостазу, а також аргументовано необхідність використання індексу редокс-гомеостазу як важливого критерію оцінки стану редокс-системи у хворих на цироз печінки різного ступеня тяжкості, який дозволяє визначити доцільність включення антиоксидантів у комплексне їх лікування, а також з'ясувати його ефективність.

Практична цінність наукової роботи полягає також в обґрунтуванні потреби модифікувати стандартне комплексне лікування хворих на цироз печінки зі значенням ІРГ  $<7,6$  з додаванням антиоксидантів – ретинолу пальмітату 100000 МО/дн.,  $\alpha$ -токоферолу ацетату 0,1 г/дн., аскорбінової кислоти 0,01г/дн., селену 0,0002 г/дн. щодня упродовж двох місяців, що достовірно покращує ефективність лікування хворих на ЦП, яке необхідно призначати на якомога раніших стадіях недуги.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у діагностично-лікувальний процес гастроентерологічного й терапевтичного (з 2017 р. –

кардіологічного) відділів Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», терапевтичного відділу «Університетської клініки Харківського національного медичного університету», терапевтичного відділу Центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківська, клініки терапії з терапевтичним, кардіологічним та фізіотерапевтичним відділами Військово-медичного клінічного центру, м. Львів, Державна прикордонна служба України, у педагогічний процес підготовки студентів медичного факультету Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та Харківського національного медичного університету, що підтверджено 19 актами впровадження.

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

У дисертаційній роботі використані сучасні інформативні, адекватні методи досліджень, що дозволило комплексно підійти до вирішення правильно сформульованої мети та поставлених завдань дисертаційної роботи. Дослідження проведені на високому сучасному методичному та технічному рівні.

Достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій підтверджена аналізом обстежень значної кількості хворих (312 осіб), адекватно поставленими завданнями, використанням сучасних методів діагностики, правильно сформованою структурою роботи, послідовним виконанням всіх етапів наукового пошуку, аналізу результатів, розробки та впровадження рекомендацій. Використані статистичні методи досліджень відповідають вимогам до методів обробки інформації медико-біологічних досліджень.

Сформульовані в дисертації наукові положення, висновки та практичні рекомендації є аргументованими і логічними, оскільки базуються на результатах, отриманих у процесі виконання роботи, відповідають поставленій меті та завданням дослідження, мають теоретичне та практичне значення.

Необхідно відзначити, що висновки дисертаційного дослідження мають об'єктивний характер, базуються на грамотному використанні клінічно-лабораторних та інструментальних методів.

### **Оцінка змісту дисертації та її завершеності**

Дисертаційна робота О. П. Фаюри побудована за загальноприйнятим планом, оформлена відповідно до вимог ДАК України. Дисертація викладена сучасною літературною українською мовою на 210 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, вступу, огляду наукової літератури, опису матеріалів і методів досліджень, п'яти розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних 266 джерел (з них – 79,7 % – іноземні), додатків. Основний текст становить 120 сторінок, добре ілюстрований (29 таблиць, 25 рисунків).

Матеріал дисертаційної роботи викладений чітко відповідно до структури та змісту.

Дисертаційна робота починається з **анотації** українською та англійською мовами. У ній стисло наведено основні результати дослідження, аспекти його наукової новизни та практичного значення.

У **вступі** чітко окреслено актуальність обраного наукового напрямку, переконливо та з достатньою повнотою обґрунтовано доцільність проведення дослідження, зазначено зв'язок з науковими програмами, чітко сформульована мета та завдання дослідження, визначена наукова новизна та практична цінність отриманих результатів, особистий внесок здобувача, подана інформація щодо апробації та впровадження результатів дисертаційної роботи.

**Розділ 1 «Огляд літератури»** базується на новітній інформації з літературних джерел, що підтверджує вміння автора працювати зі сучасною науковою літературою, визначати наукові пріоритети та тенденції. Так в огляді літератури автор відображає сучасні погляди на проблему різної тяжкості цирозу печінки та синтропічних уражень внутрішніх органів, починаючи з опису необхідності уніфікування класифікації коморбідних уражень, аналізує результати досліджень з вивчення оксидативного стресу, ендотеліальної та

вегетативної функцій та їх можливі методи коригування у цієї категорії хворих. Підсумовуючи огляд літературних джерел, автор стверджує про необхідність більш детального вивчення стану редокс-системи, ендотеліальної та вегетативної функцій у хворих на цироз печінки зі синропічними ураженнями внутрішніх органів, для чого слід провести додаткові дослідження, які дозволили би більш поглиблено вивчити клінічно-патогенетичні взаємозв'язки виявлених порушень та, відповідно, визначити особливості діагностичного та терапевтичного підходів.

**Розділ 2 «Загальна клінічна характеристика хворих, методологічні принципи та методики досліджень»** дисертант структурує на 3 підрозділи, в яких детально висвітлені клінічна характеристика обстежених хворих, структура дослідження та представлені використані методи та методики досліджень. Здобувач обстежила достатню кількість хворих, а глибина та кількість використаних сучасних лабораторних та інструментальних та статистичних методів відповідають вимогам, які стосуються такого виду робіт. Автор чітко описує запропонований нею підхід до дизайну дослідження, етапність його проведення.

У **третьому розділі** дисертації, який складається з двох підрозділів, автором охарактеризовано стан печінки за наявністю основних клінічно-лабораторних синдромів та синдрому портальної гіпертензії з підрахунком ступеня тяжкості ураження печінки та синтропічні ураження внутрішніх органів у хворих на цироз. Розділ завершується підсумовуючим резюме, в якому висвітлені основні результати проведеного аналізу.

**Четвертий розділ** містить результати вивчення стану редокс-гомеостазу на основі визначення вмісту малонового діальдегіду та каталази, ендотеліальної функції – на основі вивчення вмісту циклічного гуанозинмонофосфату, ендотеліну-1, реніну, альдостерону та мозкового натрійуретичного пептиду та вегетативного балансу – на основі вивчення показників варіабельності серцевого ритму. Розділ структурований на три підрозділи. Після отримання результатів показників редокс-системи автором запропоновано визначати і розраховано комплексний показник оцінки стану системи про- і антиоксидантів

– індекс редокс-гомеостазу – співвідношення вмісту каталази і малонового діальдегіду. Дисертант вказує, що, за результатами його підрахунку, у 88,0 % хворих на цироз печінки виникає оксидативний стрес зі збільшенням вмісту малонового діальдегіду та зменшенням вмісту каталази, поряд із достовірним збільшенням вмісту досліджуваних ендотелійзалежних вазоактивних речовин, а також дисбалансом вегетативної нервової системи, з переважанням впливу симпатичного відділу над парасимпатичним, вираженість яких посилюється з наростанням тяжкості цирозу печінки за критеріями С. G. Child – J. G. Turcotte –R. N. Pugh.

У **п'ятому розділі** авторка зобразила залежність між вмістом малонового діальдегіду, каталази та вмістом вазоактивних гуморально-метаболічних речовин і показниками варіабельності серцевого ритму до і після навантаження у цієї категорії хворих із використанням кореляційного аналізу. Автором виявлено, що патогенетично оксидативний стрес може бути тригерним механізмом виникнення ендотеліальної дисфункції з порушенням балансу у системі вазоконстрикторів-вазодилітаторів, а також вегетативного дисбалансу.

**Шостий розділ** складається з двох підрозділів, у яких дисертантка проаналізувала зміни показників редокс-гомеостазу у хворих на цироз печінки залежно від стану печінки за результатами аналізу змін у випадку певних клінічно-лабораторних синдромів і синдрому портальної гіпертензії, а також охарактеризувала стан редокс-гомеостазу у хворих на цироз печінки залежно від його тяжкості та тяжкості власне синтропічних уражень внутрішніх органів.

У **сьомому розділі** автор обґрунтувала принципи, а саме урахування значення індексу редокс-гомеостазу, та визначила ефективність модифікованого (з використанням антиоксидантів) комплексного лікування хворих на цироз печінки зі зменшеним значенням індексу, яка залежить від його показників до лікування та тяжкості цирозу і найменшою є у хворих на стадії декомпенсування недуги.

Розділ «**Аналіз та узагальнення результатів дослідження**» присвячено узагальненню та обговоренню отриманих результатів у порівнянні з інформацією з літератури. Матеріал розділу викладений послідовно і логічно,



що свідчить про наукову зрілість дисертанта. Автор репрезентує обґрунтоване наукове і практичне значення результатів.

Завершують роботу **висновки**, висвітлені у семи основних наукових положеннях, які логічно випливають з проведених досліджень, повністю відповідають завданням та меті, мають наукову новизну, теоретичне та практичне значення. **Практичні рекомендації** – чіткі, конкретні, зрозумілі, доступні для використання у практиці закладів охорони здоров'я. **Список використаних джерел** містить достатню кількість сучасних українських та іноземних літературних посилань.

### **Повнота викладення результатів дисертаційної роботи в опублікованих працях і авторефераті**

За темою дисертації опубліковано 25 праць, із яких 14 статей у фахових наукових виданнях України, 4 статті в журналах, включених до наукометричної бази Scopus, 3 патенти на корисну модель, 4 тези доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів. Зміст проведеного дослідження повністю відображений у публікаціях. Автореферат відповідає суті, змісту і структурі самої дисертації та відображає її основні положення.

### **Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації та автореферату**

Дисертація та автореферат оформлені згідно вимог ДАК МОН України, зауважень по суті роботи, методиці виконання, опрацюванні та інтерпретації отриманих результатів немає. Аналіз дисертаційної роботи та автореферату дозволяє вважати, що мета наукової роботи досягнута, а поставлені завдання дослідження вирішені. У той же час є декілька зауважень, які не мають принципового значення:

- виявлені поодинокі стилістично невдалі вирази у тексті роботи;
- деякі фрагменти тексту перевантажені цифровим матеріалом.

Тема дисертаційної роботи є вкрай важливою для сьогодення, дослідження є цікавим та ретельно виконаним. У науковій дискусії хотіла би отримати відповіді на наступні питання:

1) У чому полягала комплексність оцінки стану печінки у хворих на цироз учасників дослідження і які принципи підрахунку ступеня тяжкості ураження печінки?

2) Як можна пояснити патогенетично зв'язок між вмістом оксиду азоту та надміром активних форм кисню у хворих на цироз печінки?

3) Чому для коригування оксидативного стресу у хворих на цироз печінки було обрано саме комплекс антиоксидантів, зокрема кілька вітамінів?

Загальне враження від дисертаційної роботи позитивне, а вказані недоліки і зауваження не зменшують наукового теоретичного і практичного значення отриманих результатів, мають рекомендаційне спрямування і не применшують наукової цінності дисертації.

### **Рекомендації щодо використання результатів дисертаційної роботи**

Матеріали вказаної дисертаційної роботи, практичні рекомендації та висновки можуть бути використані в практичній діяльності лікарів загальної практики-сімейної медицини, терапевтів, гастроентерологів, кардіологів, а також у навчальному процесі у вищих медичних навчальних закладах.

## **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Фаюри Оксани Петрівни «Порушення редокс-гомеостазу, ендотеліальної та вегетативної функцій у хворих з різної тяжкості цирозом печінки та синтропічними ураженнями внутрішніх органів; патогенетичне обґрунтування та ефективність лікування» є завершеною, самостійною науковою працею, яка поглиблює знання в галузі внутрішньої медицини, актуальна за змістом, реалізована на сучасному методичному рівні, відзначається науковою та практичною значимістю. У праці отримані нові науково обґрунтовані результати, які в сукупності вирішують конкретне наукове завдання - удосконалити діагностику, патогенетично обґрунтувати й підвищити ефективність лікування хворих із різної тяжкості цирозом печінки та синтропічними ураженнями внутрішніх органів за результатами виявлення порушень редокс-гомеостазу, ендотеліальної і вегетативної функцій.

За актуальністю теми, обсягом досліджень, науково-методичним підходом, науковою новизною результатів, практичною значущістю, висновками і практичними рекомендаціями дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 9, 11, 12 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р. та № 567 від 27.07.2016 р.) щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

**Офіційний опонент:**

професор кафедри терапії

Національної медичної академії післядипломної освіти

імені П. Л. Шупика МОЗ України

доктор медичних наук, професор



Т. М. Бенца

МОЗ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА  
ЗАСВІДЧУЮ  
27.08.2016