

Відгук

офіційного опонента на дисертацію Фаюри Оксани Петрівни на тему: “Порушення редокс - гомеостазу, ендотеліальної та вегетативної функцій у хворих з різної тяжкості цирозом печінки та синтропічними ураженнями внутрішніх органів; патогенетичне обґрунтування та ефективність лікування”, поданої до спеціалізованої вченої ради Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук з спеціальності

14.01.02- внутрішні хвороби

Актуальність теми. Великою проблемою сучасної гастроентерології є цироз печінки (ЦП). Відомо, що печінка - це той орган, де відбуваються інтенсивні метаболічні та синтетичні процеси, направлені на відновлення та захист організму від порушених обмінних токсичних речовин при патологічних станах.

Однією з основних первинних патогенетичних ланок виникнення ЦП є оксидативний стрес - порушення балансу між вмістом вільних радикалів і активністю системи антиоксидантного захисту. При порушенні редокс - гомеостазу у хворих на ЦП, надмір активних форм кисню утворюються в клітинах К.В. фон Купфера, ендотеліоцитах, мітохондріях, мікросомах і пероксисомах гепатоцитів. Поряд з цим при ЦП виникає ендотеліальна дисфункція з порушенням обміну вазоактивних речовин та вегетативний дисбаланс з виникненням уражень внутрішніх органів.

Проведені дослідження при ЦП направлені на вивчення тяжкості захворювання, що супроводжуються синтропічними ураженнями органів і систем, які призводять до погіршення якості життя, інвалідизації та смерті осіб у працездатному віці.

Однак слід відмітити, що при ЦП недостатньо вивчені показники рівноваги у системі про - та антиоксидантів з коморбідним ураженням внутрішніх органів, особливо мало вивчений взаємозв'язок оксидативного стресу з параметрами ендотеліальної та вегетативної дисфункції та їх залежність від ЦП та синтропій різного ступеня тяжкості.

Слід також відмітити, що в літературі недостатньо використовували для корекції оксидативного стресу при ЦП фармакологічні препарати, направлені на покращення порушених метаболічних, ендотеліальних та

вегетативних функцій, які б забезпечили найбільшу ефективність коригування окисного процесу.

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

Дисертаційна робота затверджена вченою радою Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України і є фрагментом планових двох науково - дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини №1 цього університету, співвиконавцем яких є здобувач.

Оцінка змісту та оформлення роботи. Дисертація викладена на 210 сторінках комп'ютерного набору, з яких 120 сторінки займає основний зміст і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису методологічних принципів, методів досліджень та загальної клінічної характеристики, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (266 найменувань, з яких 54 кирилицею, 212 - латиницею). Робота ілюстрована 29 таблицями та 25 рисунками.

Здобувачем разом з науковим керівником М.О. Абрагамович визначені та чітко сформульовані мета та завдання роботи, розроблені програма та методи наукового пошуку.

У вступі аргументовано показана актуальність дослідження, чітко сформульовано мету, визначено завдання, які відображають основні напрями роботи. Викладено наукову новизну і практичне спрямування роботи, зазначено основний внесок здобувача, апробацію результатів дослідження і впровадження у практику охорони здоров'я та навчальний процес, зазначена повнота викладення результатів у публікаційних працях. У *огляді літератури* на сучасному рівні викладені погляди на проблему діагностики, лікування хворих різної тяжкості ЦП зі синтропічними ураженнями внутрішніх органів, стану редокс - гомеостазу, ендотеліальної та вегетативної функцій. Особливо чітко і ясно викладені складні патогенетичні ланки патогенезу та фактори ризику прогресування цього захворювання. Проте, незважаючи на те, що оксидативний стрес займає чільне місце у патогенезі ЦП, на сьогодні аргументовані методи корекції виявлених змін та практичне їх застосування у хворих на ЦП майже відсутні. Враховуючи сказане, поставлене завдання проведення подальших досліджень у цьому напрямку. У *другому розділі* вказується, що робота виконана в КНП Львівської обласної ради "Львівська обласна

клінічна лікарня”, обстежено 312 хворих з ЦП, із них 81 хворий дав згоду на проведення обстеження відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини. Для контролю за лікуванням проведено сучасне комплексне клінічно - лабораторні методи з визначенням редокс - гомеостазу (малоновий діальдегід, каталаза), ендотеліальної функції (ендотелін -1, цГМФ), показників РААС (ренін, альдостерон) і мозкового натрійуретичного пептиду (НУП); інструментальні методи: ультразвукова доплер - кардіографія, добове моніторування АТ, варіабельність серцевого ритму та статистичні методи.

У *третьому розділі* проводиться характеристика стану печінки та синтропічних уражень внутрішніх органів у хворих на цироз печінки. З наростанням тяжкості збільшується достовірність частоти гепатодепресивного, мезенхімально - запального, цитолізного, холестазного клініко - лабораторних синдромів та синдрому портальної гіпертензії, що свідчить про наростання тяжкості ураження печінки та виникнення позапечінкових коморбідних синтропічних уражень. *Четвертий розділ* присвячений стану редокс - гомеостазу, ендотеліальної та вегетативної функції у хворих різної тяжкості цирозом печінки. При декомпенсації ЦП збільшується вміст МДА, токсичної речовини під впливом прооксидантів, та зменшується активність антиоксидантного ферменту каталази, в результаті чого посилюється утворення ендотеліну 1, активується РААС (ренін, альдостерон), що призводить до порушень обміну вазоактивних речовин, зокрема NO, ендотелінів, НУП, складових РААС у сироватці крові, що стає причиною виникнення ендотеліальної дисфункції та активності симпатичного відділу ВНС.

У *п'ятому розділі* вивчається активність оксидативного стресу та виникнення ендотеліальної дисфункції, вегетативного дисбалансу у хворих на цироз печінки. Доведено, що оксидативний стрес викликає виникнення ендотеліальної дисфункції з порушенням балансу у системі вазоконстрикторів і вазодилітаторів. Зі збільшенням вмісту МДА у сироватці крові та зменшенням антиоксидантного фермента каталази у хворого на ЦП, відбувається активація ендотеліну -1, реніну, альдостерону, НУП та розвиток вегетативного дисбалансу з активацією симпатичної вегетативної НС.

Шостий розділ присвячений вивченню стану редокс - гомеостазу у хворих на цироз печінки зі синтропічними ураженнями внутрішніх органів.

Встановлено, що у хворих на ЦП внаслідок прооксидантів відбувається ослаблення антиоксидантного захисту, які реалізують свій вплив через порушення ендотеліальної та вегетативної функцій, виникають синтропічні ураження серця, легень, нирок тощо.

У *сьомому розділі*, одному з основних, проводиться обґрунтування принципів та ефективність модифікованого комплексного лікування хворих на ЦП з урахуванням виявлених порушень. У обстежених хворих при включенні в комплексне лікування антиоксидантів відбувається корекція порушень про- та антиоксидантної системи, ендотеліальних та гуморальних факторів.

У *розділі аналіз та узагальнення* вказується, що у хворих на ЦП оксидативний стрес стає тригерним механізмом виникнення порушень метаболізму вазоактивних факторів, зокрема NO, ендотелінів, НУП, складових РААС (реніну та альдостерону) та вегетативного дисбалансу. Запропоноване включення до комплексного лікування ЦП антиоксидантів призводить до покращення обмінних процесів та підвищення ефективності лікування.

Висновки містять основні наукові здобутки дисертаційної роботи, відповідають поставленим завданням, написані змістовно, розкривають сутність роботи.

Дисертація написана чистою українською мовою, матеріал сприймається достатньо легко за рахунок стилю та структурної організації матеріалу. Текст роботи ілюстровано таблицями, рисунками, які є доречними, наочними, підвищують інформаційність роботи.

Дисертаційна робота є закінченою самостійною науково - дослідною працею, в якій вивчені порушення редокс - гомеостазу, ендотеліальної та вегетативної функції у хворих різної тяжкості ЦП та синтропічними ураженнями внутрішніх органів і патогенетичне обґрунтування та ефективність лікування.

Таким чином, дисертація Фаюри О.П. містить положення, висвітлені автором у рамках розробленої концепції, які слід кваліфікувати як теоретичне обґрунтування впливу оксидативного стресу на ендотеліальну та вегетативну функції у хворих з різною тяжкістю ЦП та синтропічними ураженнями внутрішніх органів та з'ясування ефективності удосконаленого патогенетичного лікування, що є вагомим вкладом у медичну науку та практику охорони здоров'я.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше виявлено, що у хворих на ЦП зі збільшенням вмісту МДА в сироватці крові зменшується активність каталази, що супроводжується за критерієм Чайлда - Туркотта - П'ю, наростанням тяжкості ЦП. Уперше обґрунтована доцільність визначення індексу редокс - гомеостазу, як важливого критерію адекватного відображення ступеня тяжкості ЦП.

З'ясовано, що у хворих на ЦП оксидативний стрес може бути одним з основних механізмів виникнення ендотеліальної дисфункції з порушенням балансу в системі вазоконстрикторів - вазодиліаторів. Доведено, що оксидативний стрес впливає на ВНС у хворих на ЦП, призводячи до її дисфункції, яка супроводжується активністю симпатичної ВНС.

Уперше з'ясовано, що оксидативний стрес негативно впливає на ендотеліальну дисфункцію при ЦП. Вперше обґрунтовано диференційоване включення антиоксидантів у комплексне лікування хворих на ЦП, що підвищує ефективність лікування.

Практична цінність отриманих результатів. Доведено доцільність включення в діагностичний комплекс методів оцінки редокс - гомеостазу, що відображає ступінь тяжкості ЦП та необхідність включення антиоксидантів у комплексне лікування, а також з'ясувала його ефективність. Визначено, що модифіковане комплексне лікування хворих на ЦП необхідно призначати якомога раніше на ранніх стадіях захворювання.

Розроблений "Спосіб визначення ступеня тяжкості печінки та прогнозування функціонального класу цирозного хворого" (патент на корисну модель) та "Спосіб діагностики ступенів важкості гепато - пульмонального синдрому у хворих на цироз печінки" (патент на корисну модель).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна. Наукові положення, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи Фаюри О.П. ґрунтуються на достатньому обсязі клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження 312 хворих на ЦП за критеріями Чайлда - Туркотта - П'ю, в яких проаналізовані результати комплексного клініко - лабораторного та інструментального обстеження,

з яких ушпиталено у Львівський обласний гепатологічний центр 81 хворого, яким проводилось поглиблене вивчення клініко - лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Обсяг обстежень є достатнім і відповідає поставленим завданням, при виконанні роботи використовувались високоінформативні сучасні наукові методи.

Вище зазначене свідчить, що дисертаційна робота виконана на високому науково - методичному рівні, її положення обґрунтовані й достовірні. Практичне застосування результатів дослідження дозволить удосконалити діагностичні й лікувальні підходи щодо хворих на ЦП різної тяжкості за класифікацією Чайлда – Туркотта – П'ю.

Повнота викладу матеріалу в опублікованих працях наукових положень, висновків та рекомендацій сформульованих у дисертації. За темою дисертації опубліковано 25 праць, із них 14 статей у фахових наукових виданнях, 4 статті в журналах, включених до наукометричної бази Scopus, 3 патенти на корисну модель, 4 тези доповідей у матеріалах науково - практичних конференцій, конгресів.

Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на міжнародних і вітчизняних конференціях. Результати дисертаційної роботи впроваджено у діагностично - лікувальній праці гастроентерологічного й терапевтичного (з 2017 р. - кардіологічного) відділів КНШ ЛОР “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 фізіотерапевтичними відділами Військово-медичного клінічного центру м. Львів, у педагогічний процес підготовки студентів медичного факультету Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та Харківського національного медичного університету, що підтверджено 19 актами впровадження.

Таким чином, достатня кількість, відбірковість та репрезентативність первинного матеріалу, використання сучасних методів дослідження і статистичної обробки дозволило отримати науково - обґрунтовані результати, які характеризуються достовірною новизною та практичним значенням. Основні положення дисертації детально обґрунтовані, висновки та практичні рекомендації логічно витікають із результатів дослідження.

Автореферат висвітлює в цілому зміст та основні положення й містить всі висновки дисертаційної роботи.

Недоліки дисертації та автореферату щодо її змісту та оформлення.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи у визначенні мети, завдань, методології досліджень, їх виконання та узагальнення щодо наукової новизни, висновків та практичних рекомендацій немає. Інколи зустрічаються окремі орфографічні помилки, які не знижують цінність роботи.

При аналізі дисертаційної роботи виникли окремі побажання. У зв'язку з великою цікавістю дисертаційною роботою хочу отримати відповіді на такі запитання:

1. Чому у назві роботи використовується термін “редокс - гомеостаз”?
2. Поряд з оксидативним стресом, які ще найбільш важливі патогенетичні фактори впливають на розвиток і перебіг цирозу печінки?
3. Як можуть вплинути запропоновані Вами коректори оксидативного стресу на тривалість і якість життя?

Враховуючи важливість отриманих науково - практичних даних при цирозі печінки, пропоную професорам М.О. Абрагамович та О.О. Абрагамович і дисертанту написати монографію “Клінічна гепатологія” на 500 - 600 сторінок.

Заклучення

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Фаюри О.П. “Порушення редокс - гомеостазу, ендотеліальної та вегетативної функцій у хворих з різної тяжкості цирозом печінки та синтропічними ураженнями внутрішніх органів; патогенетичне обґрунтування та ефективність лікування”, виконана під керівництвом д. мед. н., професора М.О. Абрагамович, є закінченою науково - дослідницькою роботою, в якій отримано нові наукові обґрунтовані результати, що вирішують важливе завдання клінічної медицини, а саме удосконалення методів діагностики хворих різної тяжкості цирозом печінки синтропічними ураженнями внутрішніх органів з використанням у комплексному лікуванні диференційованого включення антиоксидантів. За актуальністю, методичним рівням, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, висновків та практичних рекомендацій дисертаційна робота Фаюри О.П. “Порушення редокс - гомеостазу,

ендотеліальної та вегетативної функцій у хворих з різної тяжкості цирозом печінки та синтропічними ураженнями внутрішніх органів; патогенетичне обґрунтування та ефективність лікування” відповідає вимогам п.11 “Порядку присудження наукових ступенів” затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567 від 19 серпня 2015 року №656 щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент

д. мед. н., професор кафедри внутрішньої
медицини №3 Вінницького національного
медичного університету, заслужений діяч

науки і техніки України, лауреат Державної
премії України в галузі науки

В.І. Денесюк



Підпис Денесюка В.І.
завіряю
Стігмел відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова
П.С. Дарова
28 * 08 2020 г