

## **ВІДГУК**

офіційного опонента на дисертаційну роботу Підгірного Богдана Ярославовича „Перехресні механізми запалення і гемостазу в лікуванні хворих на гострий панкреатит”, представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 - хірургія у спеціалізовану вчену раду К 61.051.08 у ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України

### **Актуальність теми дисертації.**

Тему дисертаційної роботи Підгірного Б.Я. слід визнати важливою і актуальною. Гострий панкреатит продовжує залишатись третім за частотою діагнозом в ургентній хірургії. Проте за показником летальності, за вартістю лікування та за тривалістю перебування в стаціонарі він займає перше місце.

Сучасні можливості інтенсивної терапії, заміщення функції життєво важливих органів, детоксикації, імунокорекції, різноманіття мінінвазійних втручань, відкритих операцій та техніка їх виконання сягнули межі своїх можливостей практично без перспектив на подальше досягнення зменшення летальності або вартості лікування, що спостерігаємо вже близько 15 років. Існує певна кількість консенсусів і гайдлайнів, запровадження яких у вітчизняну медицину, безумовно, покращило результати лікування таких важких пацієнтів. Але це покращання досягнуте радше наведенням порядку у відборі пацієнта до того чи іншого способу лікування, ніж розпрацюванням новітніх методів. Тому ученим слід пам'ятати, що усі медичні стратегії і консенсуси стосуються масивів хворих, а для індивідуальної особистості, яку ми власне лікуємо в цей момент, критично важливим є тільки питання життя або смерті. Хірургам і лікарям-інтенсivistам поки що не вдавалось суттєво або ефективно вплинути на такий наріжний камінь, який зумовлює летальність при гострому панкреатиті – синдром поліорганної недостатності.

З цих міркувань спроби покращити результати лікування хворих на гострий, у першу чергу тяжкий, панкреатит саме шляхом розробки нових методів лікування, обґрунтування необхідності їх застосування та оцінки результатів використання є надзвичайно актуальними.

Актуальність дисертації також підкреслена таким аспектом цієї проблеми, як зростання кількості пацієнтів. За даними літератури понад 90% етіологічних чинників гострого панкреатиту обіймають надуживання алкоголю та жовчнокам'яна хвороба, причому питома вага важкого панкреонекрозу, гнійно-септичних ускладнень і летальності за цієї етіології є найвищою. Кількість хворих із жовчнокам'яною хворобою зростає майже удвічі щодесять років, надуживання алкоголю також є проблемою в Україні.

З наведених міркувань дисертаційна робота Підгірного Б.Я. є актуальною, своєчасною і важливою для хірургії, оскільки вона намагається вирішити соціально і економічно значиму задачу покращання результатів лікування важкого контингенту пацієнтів.

Дисертація виконана у відповідності до плану науково-дослідницької роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького „Клініко-патофізіологічні аспекти анестезіологічного забезпечення операційних втручань та інтенсивної терапії у хворих із порушенням гомеостазу” (№ державної реєстрації 0115U000049, шифр: ІН21.06.001.15).

**Новизна і ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані в дисертації.**

Теоретичні розробки, отримані автором, слід визнати такими, що містять наукову новизну.

У процесі проведення експериментальної частини дисертаційної роботи автором визначено, що при L-орнітин-індукованому гострому панкреатиті у щурів виникають ознаки характерні для некротичного панкреатиту із залученням у патологічний процес віддалених органів. У патогенезі при цьому важливу роль відіграють основні газотрансмітери – оксид нітрогену і сульфід гідрогену, а також зміни у системі гемостазу, що призводить до ураження багатьох органів і систем.

Пошукачем вперше досліджено взаємозв'язок між показниками системи гемостазу і медіаторами запальної відповіді та частотою виникнення

дисфункції органів і систем у реактивну фазу гострого некротичного панкреатиту. Уперше обґрунтовано особливості виникнення запально-індукованої тромбофілії у хворих на гострий панкреатит.

Спочатку в експеримент, а потім і клініці автором визначена доцільність застосування низькомолекулярних гепаринів, зокрема еноксапарину, у лікуванні хворих на тяжкий і середньої тяжкості гострий панкреатит, що обумовлено його антикоагуляційною, протизапальною і ендотелій-протекційною дією.

Результати отримано в експерименті на 42 щурах лінії Wistar, а також при обстеженні і лікуванні 206 хворих на гострий панкреатит. Для порівняння і оцінки отриманих даних застосовані статистичні методи. Достатній масив спостережень та методологічно правильно побудований їх статистичний аналіз дозволили отримати в повній мірі обґрунтовані і вірогідні результати.

#### **Практичне значення одержаних результатів.**

Наукові положення та висновки дисертаційної роботи адаптовані для впровадження та застосування в практичній охороні здоров'я.

Результати застосування еноксапарину у комплексній терапії пацієнтів із гострим некротичним панкреатитом оцінено за чіткими клінічними критеріями: вплив на тяжкість стану хворого і важкість ураження підшлункової залози, ефективність корекції дисфункції органів і систем, необхідність виконання відкритого, особливо великого, хірургічного втручання, летальність. Сформульовані критерії оцінки можуть бути обраховані в числових значеннях, а отже і порівняні з допомогою статистичних методів оцінки.

Доведена можливість використання деяких досліджуваних показників для прогнозування виникнення органної дисфункції у хворих на гострий панкреатит.

Таким чином вдалось ефективно скоригувати метаболічну, ниркову, легеневу, печінкову, серцево-судинну недостатності, зменшити потребу в операціях, що закономірно відобразилось на летальності – вона зменшилася.

Такий практичний здобуток, обґрунтований попередніми дослідженнями і статистичною оцінкою, є надзвичайно цінним.

Дисертаційна робота закінчується науково обґрунтованими 8 висновками, які відображають суть роботи, відповідають поставленим завданням і є логічним завершенням дослідження. Практична реалізація отриманих здобутків вносить певний вклад у розвиток лікування хворих на гострий панкреатит.

### **Оцінка структури дисертації, мови та стилю викладення.**

Дисертаційна робота побудована за загальноприйнятим для клінічних робіт планом. Розділи дисертації містять: вихідні дані, план і методи їх дослідження і опрацювання, результати опрацювання, їх аналіз, обґрунтування на основі аналізу власних розпрацювань, оцінка результату застосування власних розробок, узагальнення і висновки, що разом складає послідовний логічний ланцюг.

Дисертація Підгірного Б.Я. викладена на 271 сторінці машинописного тексту і складається зі вступу, шести розділів, висновків, списку використаних 361 джерела літератури і додатку (акти впровадження).

У вступі автор достатньо повно висвітлив актуальність обраної проблеми, окреслив низку невизначених або спірних питань. Чітке формулювання мети наукової роботи та методологічно правильне окреслення підпорядкованих їй завдань стали запорукою проблемного характеру дисертації та дозволили автору забезпечити провідну вимогу, що ставиться перед здобувачами наукового ступеня кандидата медичних наук – комплексно вирішити актуальне завдання.

Обрана мета і задачі дослідження. Обрані задачі відповідають поставленій меті. Мету дослідження заплановано реалізувати через класичну схему: обрати предмет дослідження і вивчити його зміни під впливом запропонованого способу лікування.

Предмет і об'єкт дослідження обрані вірно. Науково новизну слід підкреслити застосуванням терміну «вперше», і слід зауважити, що цей термін

може бути застосований до усіх пунктів даної структурної частини. Апробація результатів дослідження висвітлена достатньо.

Огляд літератури віддзеркалює сучасний стан проблеми діагностики і лікування панкреатиту, в якому дисертант наводить не тільки протилежні точки зору, але і частково представляє свій аналіз бачення проблеми, що робить огляд більш цілісним і актуальнішим. Усі підрозділи літературного огляду мають безпосереднє відношення до проведених власних досліджень. Окреслені взаємозв'язки між запаленням і коагуляцією у хворих на гострий панкреатит, відображені попередні клінічні дослідження із застосування гепарину у цієї групи пацієнтів.

У другому розділі описано методи проведення власного дослідження. Виділено критерії включення у дослідження та критерії виключення із дослідження. Систематизовані відомості щодо вікової і статевий структури, клінічних проявів у хворих. Пацієнти розділені на дві групи: до яких застосували гепаринотерапію в комплексному лікуванні та групу порівняння. Групи пацієнтів стратифіковані за віковою структурою, статевий структурою та супутніми захворюваннями. Обрані критерії порівняння.

Автор детально описує методики дослідження, лікувальні заходи, що використані в групах пацієнтів та експериментальних тварин, та хід статистичного аналізу даних. Автор не тільки описує метод, а й підкреслює його діагностичну значимість у отриманні певних даних.

Використання достатнього за обсягом експериментального та клінічного матеріалу та методів статистичної оцінки отриманих даних дозволяють виявляти достовірні розбіжності показників, що досліджуються, тенденції впливу того чи іншого фактору, робити обґрунтовані, достовірні висновки.

Усього в проведені дослідження увійшло 206 послідовно включених пацієнтів з діагнозом гострий панкреатит різного ступеня тяжкості. Експериментальна частина роботи виконана на 42 білих щурах лінії Wistar.

Третій розділ присвячено вивченню та аналізу матеріалів застосування еноксапарину при експериментальному гострому некротичному панкреатиті. Пошукачем показано, що при L-орнітин-індукованому гострому панкреатиті у щурів виникають ознаки характерні для некротичного панкреатиту із залученням у патологічний процес віддалених органів. У патогенезі при цьому важливу роль грають основні газотрансмітери – оксид нітрогену і сульфід гідрогену. Застосування в експерименті низькомолекулярного гепарину – еноксапарину зменшує морфологічні ознаки пошкодження як у самій підшлунковій залозі, так і в органах-мішенях, зменшує інтенсивність нітрозацийного стресу і запалення, нормалізує показники плазмової ланки гемостазу.

Досить ґрунтовним і значимим є четвертий розділ дисертаційного дослідження. У даному розділі автор докладно вивчив показники системи гемостазу і маркери запального процесу у хворих на гострий панкреатит. Досліджено усі важливі компоненти гемостазу, їх взаємозв'язок, а також кореляцію при різних формах перебігу гострого панкреатиту. Визначені особливості взаємовпливу гемостазу і запалення. Оцінені можливості прогнозування виникнення окремих видів органної дисфункції за маркерами запалення і гемостазу. На підставі проведеного дослідження автор робить висновок про те, що для гострого панкреатиту характерні процеси системного запалення і суттєві порушення у системі гемостазу, які посилюють один одного при зростанні тяжкості захворювання, і зумовлюють виникнення органної дисфункції за рахунок токсичних запальних впливів і порушення мікроциркуляції на тлі прокоагулянтного стану. Тому у комплекс лікування хворих на гострий панкреатит автор вважає за доцільне введення препаратів з протизапальною і антикоагуляційною дією.

У п'ятому розділі отримані найбільш значимі і цікаві результати, які містять наукову новизну і у сукупності із іншими результатами є значимими у вирішенні задачі покращання результатів лікування хворих на тяжкий гострий панкреатиту. Це оцінка впливу застосування еноксапарину у комплексній

терапії на перебіг і результати лікування пацієнтів із некротичним панкреатитом. Застосування еноксапарину у комплексному лікуванні хворих на тяжкий гострий панкреатит і гострий панкреатит середньої тяжкості дає змогу покращити стан хворих, компенсувати органну дисфункцію, зменшити потребу у відкритих некрсеквестректоміях, знизити летальність.

У шостому розділі „Аналіз і узагальнення отриманих результатів” автор зумів об’єднати в ньому результати великої кількості досліджень в єдину концептуальну схему у відповідності до поставленої мети, що дозволяє одержати цілісне й узагальнене уявлення про дисертацію в цілому.

Висновки відповідають поставленим задачам, сформульовані чітко.

Викладення матеріалу послідовне, згідно з планом, що забезпечує легке сприйняття. Слід зауважити, що дисертація не перевантажена цифровим матеріалом, незважаючи на велику кількість оцінюваних параметрів.

**Значення отриманих в дисертації результатів для науки і практики.  
Рекомендації щодо використання результатів і висновків дисертації.**

Результати, отримані автором у процесі проведеного дослідження, мають беззаперечний інтерес для хірургів і можуть бути використані для подальших наукових розробок.

Матеріали наукових досліджень здобувача Підгірного Б.Я. впроваджено в практичну діяльність лікувальних установ Львова, Івано-Франківська, Рівного, що актами впровадження. Матеріали дисертації використані у навчальному процесі на кафедрах Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Запропонована діагностично-лікувальна тактика може бути рекомендована для широкого використання у загальнохірургічних і спеціалізованих відділеннях.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.**

За темою дисертації опубліковано у 18 публікаціях, зокрема в 13 статтях (одинадцять у журналах, включених у міжнародні наукометричні бази даних; з

них дві статті у закордонних виданнях) і 5 роботах у матеріалах і тезах конференцій, конгресів. Опубліковані за матеріалами дисертації роботи у достатній мірі відображають її зміст, дозволяють відтворити основні здобутки, предметно обговорювати запропоновані положення.

### **Зауваження по дисертації і автореферату.**

Автореферат повністю відповідає змістові дисертації. Зауважень щодо змісту дисертації і автореферату, викладення матеріалу, новизни і обґрунтованості здобутків немає.

У плані дискусії хотілося б отримати відповіді на запитання:

1. Чому серед усіх низькомолекулярних гепаринів автором було обрано еноксапарин?
2. Який об'єм інфузійної терапії застосувували у ранній фазі гострого панкреатиту, та які розчини при цьому використовували?

### **Висновок**

Дисертаційна робота Підгірного Б.Я. виконана на великому експериментальному і клінічному матеріалі, який науково узагальнений, викладений логічно, переконливо, закінчується науково-обґрунтованими висновками, реалізація яких дозволила досягти поставленої мети дисертаційного дослідження. Опубліковані за темою дисертації наукові роботи, представлений автореферат повністю відображають зміст дисертації. Результати роботи впроваджені в лікувально-діагностичний процес медичних закладів та в педагогічний процес вищих навчальних закладів України.

Дисертаційній роботі Підгірного Б.Я. є завершеним науковим дослідженням, в якому отримані нові, науково обґрунтовані і практично значимі результати, що дозволили вирішити важливе завдання покращання результатів лікування пацієнтів з гострим панкреатитом.

За своєю актуальністю, науковою новизною та практичною значимістю робота повністю відповідає нормативним вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового



співробітника» за спеціальністю 14.01.03 – хірургія, а її автор присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Професор кафедри хірургічних хвороб  
медичного факультету ДВНЗ  
«Ужгородський національний університету»,  
лауреат Державної премії України  
в галузі науки і техніки,  
доктор медичних наук, професор



Русин В.І.

Підпис професора Русина В.І. засвідчую:

Учений секретар УжНУ



*Handwritten signature of O.O. Melnyk*

*Відгук офіційною споминкою  
набійцов 15.05.2017р.*

*Т.в.о. виконав секретаря  
д. мед. н., проф.*



*A.M. Hoshchuk*