

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України **Дзюбановського Ігора Яковича** на дисертаційну роботу **Балаж Олеси Петрівни** на тему: **«Інтенсивна терапія в комплексному лікуванні кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки»** поданої до захисту до Ужгородського національного університету на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина.

28.11.2022

Актуальність теми.

Дзюбановський Ігор Якович
Автор цифрового підпису
Дзюбановський Ігор Якович
Дата: 2022.11.28 11:06:52 +02'00'

Однією з актуальних і складних проблем сучасної хірургії є лікування ускладнень портальної гіпертензії (ПГ), що розвивається у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП), а саме цироз печінки. Останній в структурі смертності внаслідок кровотеч з варикозно розширених вен стравоходу займає 2-ге місце. Діагностика та лікування пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки який ускладнився кровотечею з варикозно розширених вен стравоходу займає особливе місце через деякі протиріччя визначення його суті та різними причинами його розвитку.

Ускладненнями портальної гіпертензії, що спричинюють смерть, є кровотеча із ВРВ, асцит та печінкова енцефалопатія (ПЕ). Асцит виявляють у 50-85 % хворих на ЦП, що є несприятливою прогностичною ознакою перебігу хвороби. Виникнення асциту викликає внутрічеревну гіпертензію (ВЧГ), що зменшує венозне повернення, підтискає діафрагму догори, збільшуючи внутрішньо-грудний тиск, зменшує ударний об'єм, пригнічує центральну гемодинаміку, зменшує нирковий кровообіг, швидкість клубочкової фільтрації. Гостра ВЧГ спричинює підвищення внутрішньочерепного тиску, що може викликати гіпоксію мозку, особливо при наростанні ПЕ.

Протягом 2 років після виявлення цирозу печінки кровотечі з ВРВС розвиваються у 35% хворих, унаслідок першого епізоду помирають 30-50% пацієнтів. Ризик повторної кровотечі протягом року становить 50-70%, летальність упродовж 2 років досягає 60%, що визначає необхідність удосконалення лікувальної тактики та профілактичних заходів, які повинні ґрунтуватися на особливостях патогенезу такого стану та диференційованому підході до лікування цієї когорти пацієнтів.

Актуальним є те, що на тлі активної кровотечі із ВРВ стравоходу при ЦП необхідно проводити одночасно лікування компартмент-синдрому, проявів енцефалопатії, впливаючи на покращення спланхнічного кровообігу, центральної гемодинаміки, зменшення гепато-ренальної недостатності з корекцією білкового, електролітного дисбалансу, ендотоксикозу. Зупинка кровотечі в наданні ургентної допомоги є пріоритетною, а послідовність корекції перерахованих ускладнень декомпенсованого ЦП потребує свого подальшого вивчення.

Тому розробка нових методів інтенсивної терапії в комплексному лікуванні кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки є актуальним.

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

Представлена дисертація є узагальненням наукової програми кафедри хірургічних хвороб та кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» з кафедральною тематикою: «Венозна гіпертензія: артеріальна неспроможність і діагностика, лікування, профілактика» ДБ 0120U100405 (дисертантка була виконавцем окремих фрагментів програми).

Наукова новизна отриманих результатів.

Автором доповнена наукова концепція ураження різних органів та систем організму на тлі компартмент-синдрому при декомпенсованому цирозі печінки і встановлено, що підвищення ВЧТ при асциті чинить погіршення функції

зовнішнього дихання, що веде до загальної гіпоксії всіх органів та систем організму.

Автором науково доведено, що ВЧГ > 15 мм рт.ст. є значним фактором у розвитку прогресування печінкової енцефалопатії (ПЕ) при кровотечах із ВРВ стравоходу, що пригнічує центральну гемодинаміку та життєву ємність легень (ЖЄЛ).

Вперше обгрунтовано ефективність застосування екстракорпоральної ультрафільтрації асцитичної рідини для її наступної внутрішньовенної реінфузії (при величині в ній білка > 5 г/л) у порівнянні із простим лапароцентезом, що призвело до зменшення летальності у два рази серед пацієнтів із кровотечами з ВРВ стравоходу.

Пошукачем вперше встановлено, що при IV ступені ПЕ та резистентному асциті, необхідно використовувати альбуміновий перитонеальний діаліз (АПД) як метод замісної терапії печінкової недостатності при декомпенсованому цирозі печінки незалежно від величини ВЧГ.

Отримані нові результати ефективності комплексного медикаментозного, екстракорпорального та ендоскопічного лікування кровотеч з ВРВ стравоходу, що дозволило зменшити летальність від гострої кровотечі та покращити якість життя.

Вперше доведено, що наявність асциту, ПЕ та ВЧГ є прогностичним фактором можливого летального наслідку при кровотечах із ВРВ стравоходу при ЦП.

Автором науково обгрунтовано, що після стабілізації стану хворого проведення базової медикаментозної корекції веде до зниження концентрації аміаку у крові, зменшення гальмівних процесів у головному мозку, пригнічення продукції ендогенних нейротоксинів, підвищення концентрації проміжних метаболітів орнітинового циклу.

Автором доведено, що прогностичним фактором несприятливого наслідку кровотечі з ВРВ стравоходу в пацієнтів із декомпенсованим цирозом печінки є неефективність ендоскопічної склеротерапії та рецидиви кровотечі у перші 5 діб.

Теоретичне значення результатів дослідження.

Результати дисертаційної роботи Балаж О.П. на тему: «Інтенсивна терапія в комплексному лікуванні кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки» є вагомим теоретичним доповненням до вивчення проблеми діагностики та лікування кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки.

Отримані дані можуть бути впроваджені у навчальний процес на кафедрах дисциплін хірургії у вищих навчальних медичних закладах України.

Практичне значення результатів дослідження.

Автором в усіх хворих з ускладненим перебігом ЦП кровотечею, енцефалопатією, асцитом обґрунтована шпиталізація в реанімаційні відділення і/або палату інтенсивної терапії

Розпрацьовано алгоритм лікувальної тактики, що включає виконання ЕФГДС для виявлення джерела кровотечі з одночасною склеротерапією, незалежно від ступеня печінкової енцефалопатії, у випадку невдачі - повторна ендоскопічна склеротерапія, а при її невдачі - встановлення зонда Блейкмора.

Запропоновано паралельно із проведенням гемостатичної терапії та стабілізації гемодинаміки враховувати значення вимірювання ВЧТ та значення рівня білка в асцитичній рідині. При ВЧТ > 15 мм рт.ст. і рівні білка в асцитичній рідині < 5 г/л, рекомендовано виконувати лапароцентез, якщо рівень білка в асцитичній рідині > 5 г/л - екстракорпоральну ультрафільтрацію асцитичної рідини з її наступною внутрішньовенною реінфузією. У випадку ПЕ IV ступеня незалежно від величини рівня білка та ВЧТ, автор рекомендує застосовувати альбуміновий перитонеальний діаліз (АПД).

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у практичну діяльність хірургічного та гастроентерологічного відділень комунального некомерційного підприємства «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» Закарпатської обласної ради, реанімаційного та хірургічного відділень комунального некомерційного підприємства «Ужгородської районної клінічної лікарні» Ужгородської районної ради Закарпатської області, комунального некомерційного підприємства «Мукачівська центральна районна лікарня» Мукачівської міської ради, а також - у науково-практичну роботу кафедри хірургічних хвороб, онкології та кафедри загальної хірургії ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Методологічний рівень представленої дисертаційної роботи є високим. Отримані нові наукові результати дозволили автору досягти поставленої мети. Наукові положення, висновки та рекомендації, що сформульовані в дисертації достовірні, базуються на результатах клінічного дослідження, яке достатнє за своїм обсягом.

Достовірність отриманих результатів підтверджена сучасним статистичним аналізом. Тематичний клінічний матеріал (107 хворих цирозом печінки) дозволяє вважати отримані результати і висновки дисертації достатньо обґрунтованими і достовірними.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 202 сторінках комп'ютерного набору, з яких 170 сторінок займає основний зміст. Дисертація складається зі шести розділів - вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаних літературних джерел, що містить 211 джерел (34 - кирилицею і 177 - латиницею), додатків. Дисертацію ілюстровано 41 таблицями та 23 рисунками.

У вступі дисертантом визначені актуальність, мета і завдання дослідження, вказано на невирішені питання. Завдання дослідження відповідають обраній

меті. Висвітлена наукова новизна та практична значимість, особистий внесок здобувача, апробація матеріалів дисертації, публікації та структура дисертації.

Для досягнення поставленої мети здобувачем сформульовані 9 конкретних задач для чого використана адекватна методологія дослідження.

Розділ 1 «Проблема цирозу печінки у світі та в Україні (огляд літератури)»

Розділ викладений на 22 сторінках і складається з 6 підрозділів, які стосуються методів зупинки кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу при цирозі печінки, синдрому портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки, компартмент-синдрому, дисфункції ендотелію у хворих на цироз печінки, печінкової енцефалопатії у хворих на цироз печінки, методів детоксикаційної терапії.

Автором проаналізовано сучасний стан проблеми діагностики, класифікації та різних підходів до лікування хворих з кровотечами із варикозно розширених вен стравоходу при декомпенсованому цирозі печінки. Огляд літератури включає результати опрацювання 211 сучасних джерел, які охоплюють обсяг достатніх, для найбільш повного розгляду питань присвячених науковому дослідженню. Представлені результати дослідження провідних фахівців різних клінік і дослідницьких центрів, що найбільш повно відображає сучасні погляди на існуючу проблему. Огляд літератури написаний в аналітичному стилі, не містить повторів, а також інформації, яка не відноситься до даної проблеми. Відсутні принципові зауваження до викладеного в розділі матеріалу.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження»

Розділ викладений на 24 сторінках і структурно складається з 2 підрозділів, де автор надав клінічну характеристику хворим та методам дослідження. Дисертантом проведено аналіз лікування 107 хворих з цирозом печінки (ЦП).

Хворих на ЦП розподілили залежно від важкості ЦП відповідно до класифікації Child-Turcotte-Pugh. Групу порівняння було розподілено на дві підгрупи - Ia та

Ів. У підгрупу Іа увійшло 18 (16,8 %) хворих (клас А за Child-Turcotte-Pugh - стадія компенсації), а у підгрупу Ів (клас В - стадія субкомпенсації) - 25 (23,4 %) пацієнтів. У групу досліджуваних хворих (ІІ група, клас С - стадія декомпенсації) увійшло 64 (59,8 %) пацієнта.

Вибрані та використані в роботі сучасні та високоінформативні методи дослідження є адекватні меті та поставленим завданням. Кількість хворих достатня для достовірного статистичного аналізу результатів обстежень та формулювання висновків.

Результати дисертаційної роботи базуються на сучасних високоінформаційних методах дослідження (ендоскопічне дослідження, ультразвукова оцінка стану судин та органів гепатобіліарної системи, спеціальні лабораторні методи дослідження, методи визначення функціонального стану печінки, С 13-метацетиновий дихальний тест, діагностика печінкової енцефалопатії, електроенцефалографія, визначення внутрішньочеревного тиску, дослідження серцево-судинної системи, дослідження функції органів зовнішнього дихання, дослідження видового та кількісного складу мікрофлори товстого кишечника, дослідження токсемії, визначення вільних амінокислот сироватки крові, оцінка якості життя у хворих на цироз печінки із проявами печінкової енцефалопатії).

Аналіз і обробку отриманих результатів обстеження хворих автор здійснив за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA (фірми StatSoft Inc, USA). Одержані дані опрацьовані методом варіаційної статистики з урахуванням величини середнього арифметичного і середньої похибки ($M \pm m$), з оцінюванням достовірності значень за t-критерієм Стюдента, а також із визначенням коефіцієнта кореляції за допомогою парного методу Пірсона для виявлення зв'язків між отриманими показниками. Достовірними враховано дані при рівні $p < 0,05$.

Розділ 3. «Клінічний перебіг та зміни функціонального стану печінки в обстежених хворих» ,

Цей розділ структурно складається з 3 підрозділів та викладений на 20 сторінках.

В *першому підрозділі* автор вивчає «Результати загально-клінічних та інструментальних методів обстеження у хворих на цироз печінки із проявами печінкової енцефалопатії» аналізуючи основні ускладнення клінічного перебігу та застосовані при цьому загально-клінічні та інструментальні методи дослідження. Результати основних клініко-лабораторних обстежень, у всіх пацієнтів виявили ознаки порушення функції печінки і нирок, судинно-тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу, які були більш виразнішими у пацієнтів на стадії субкомпенсації і декомпенсації. Ультразвукове сканування дозволило автору в комплексі оцінити стан органів гепатобіліарної системи у хворих на ЦП і з'ясувати деякі індивідуальні особливості ангіоархітекτονіки ворітного басейну, що ним враховано як надзвичайно важливе для визначення необхідної тактики подальшої діагностики та лікування.

Автором за даними фіброезофагогастроуденоскопії, у всіх хворих на ЦП виявлено тією чи іншою мірою виражені варикозні зміни вен стравоходу і шлунка. Відмічено, що у жодного хворого Іа підгрупи не діагностовано кровотечу із ВРВ стравоходу. У цій групі найчастіше виявлено ВРВ стравоходу II та I ступенів (55,6 % та 38,9 %). У хворих Ів підгрупи найчастіше мало місце ВРВ стравоходу II та III ст. (32,0 % та 40,0 % відповідно). У жодного хворого II групи автор не діагностував ВРВ стравоходу I ст. У цій групі найчастіше виявляли ВРВ стравоходу III ст. та ВРВ шлунка (89,0 % та 28,6 %).

В *другому підрозділі*, який стосується спеціальних методів дослідження для визначення функціонального стану печінки автор доводить, що альтернативним методом неінвазивної діагностики хворих на ЦП може бути комп'ютерна система оцінки стадій ураження печінки із використанням спеціально розроблених математичних тестів на основі біохімічних показників сироватки крові у поєднанні з C^{13} -МДТ (C^{13} -метацетиновим дихальним тестом). Проте автор рекомендує використовувати для більш точної діагностики декілька тестів, щоб підвищити вірогідність правильного визначення стадії захворювання. А отримані результати рекомендує інтерпретувати поряд з іншими лабораторно-

інструментальними методами підтвердження діагнозу індивідуально в кожного пацієнта.

В *третьому підрозділі* показано дані дослідження центральної гемодинаміки у хворих на ЦП із проявами печінкової енцефалопатії (ПЕ). При дослідженні кардіо-гемодинамічних параметрів у хворих на ЦП автор встановив особливості центральної гемодинаміки у обстежених хворих залежно від стадії її компенсації. У пацієнтів класу А за Child-Turcotte-Pugh (Ia підгрупа) переважав гіперкінетичний тип (55,0 %) центральної гемодинаміки; класу В (Ib підгрупа) — нормокінетичний тип, а особливістю для хворих класу С було виявлення у меншій частини пацієнтів (13,0 %) гіповолемічного типу циркуляції.

Розділ 4. «Зміни мікробіоценозу товстого кишечника та її вплив на параметри токсикозу і амінокислотного резерву»

Цей розділ викладений на 18 сторінках і структурно складається з 4 підрозділів.

В *першому підрозділі* «Стан мікробіоценозу товстого кишечника у хворих на цироз печінки» автор детально аналізує результати дослідження зв'язку порушень дисбіозу і декомпенсації ЦП. Встановлено, що кількісні та якісні порушення мікробіоценозу кишечника виникали як вторинні патологічні стани, які відіграли значну роль у патогенезі основного захворювання. Дисбіоз кишечника II та III ступенів, який автором спостерігався у хворих на ЦП, погіршував перебіг захворювання, особливо при кровотечі з ВРВ стравоходу та шлунка, коли кров багата білком потрапляла в кишечник, а умовно-патогенні та патогенні мікроорганізми живилися цими білковими субстратами, і саме цей стан на думку автора спровокував виявлений дисбаланс між кількісним та якісним складом мікрофлори кишківника, що надалі сприяло виникненню інших життєво небезпечних ускладнень ЦП, таких як розвиток гепато-ренального синдрому (ГРС) та формування ознак печінкової енцефалопатії (ПЕ) аж до розвитку печінкової коми.

В *другому підрозділі* «Порушення амінокислотного пулу сироватки крові в обстежених хворих на цироз печінки» автор показує, що виявлений дисбіоз кишечника нарастає одночасно з дисбалансом амінокислот (АК) сироватки крові і насамперед проявляється у підвищенні вмісту їх ароматичних представників. Доведено, що порушення детоксикаційної функції товстого кишечника сприяло збільшенню азотовмісних АК в організмі, які, оминаючи портальну систему, безпосередньо потрапляли у клітини головного мозку і сприяли розвитку клінічних ознак печінкової енцефалопатії (ПЕ).

Вивчаючи зв'язки між виразністю амінокислотного дисбалансу та дисбіотичними порушенням у хворих на ЦП різних класів (за Child-Turcotte-Pugh), автор виявив цю залежність в пацієнтів Ів підгрупи та ІІ групи. Для пацієнтів ІІв підгрупи встановлена залежність між показником триптофану та ІІ ст. дисбіозу ($r=0,58$, $p<0,01$), тирозином і фенілаланіном та ІІІ ст. дисбіозу товстого кишечника. У хворих Ів підгрупи аналогічна залежність виявлена між триптофаном та тирозином і дисбіозом ІІІ ст. У хворих ІІ групи автор виявив прямий кореляційний зв'язок між рівнем триптофану і ІІ ст. дисбіозу ($r=0,55$, $p<0,02$) та рівнем тирозину і ІІІ ст. дисбіозу ($r=0,56$, $p<0,02$), а між рівнем фенілаланіна та ІІ ст. дисбіозу автором констатовано, що кореляційний зв'язок був зворотній ($r=-0,77$, $p<0,02$). Автор підсумовує, що виразність дисбіотичних порушень корелює з дисбалансом АК сироватки крові і насамперед виявляється підвищенням вмісту їх ароматичних представників.

В *третьому підрозділі* «Токсикометричні методи дослідження токсемії» автор детально показує, що у всіх хворих на ЦП на білкових токсиннесучих фракціях (альбуміни, глобуліни) виявлено переважне накопичення токсинів з розміром часток 10-200 нм. Токсини не мали міцного зв'язку з вказаними вище носіями, і тільки у пацієнтів ІІ групи з печінковою енцефалопатією (ПЕ) були виявлені токсини з розмірами часток більше 200 нм, які мали міцний зв'язок із білковими токсиннесучими фракціями.

Автором зроблено висновок, що у хворих на ЦП у кров'яному руслі токсини переважно накопичуються в альбуміновій, вільноциркулюючій та глобуліновій

токсинесучих фракціях із розмірами часток токсинів 10-200 нм, які переважно накопичуються на токсиннесучих фракціях.

Це дослідження показників токсемії, міцності зв'язків з токсиннесучими фракціями у хворих на ЦП дало змогу автору визначити подальшу диференційовану тактику лікування і підбір методів детоксикації залежно від виразності проявів печінкової енцефалопатії (ПЕ).

В *четвертому підрозділі* «Когнітивні зміни у хворих з проявами печінкової енцефалопатії» автор за бальною шкалою MMSE детально показує виявлені ним когнітивні зміни у хворих з проявами печінкової енцефалопатії. Аналіз отриманих результатів показав, що спостерігаються найбільш високі бали у хворих Іа підгрупи ($29, \pm 3,4$). Найбільш виразні порушення інтелекту автор виявив у хворих на ЦП ІІ групи з ПЕ ІV ст. ($15,1 \pm 3,3$). Рівень особистої тривожності в пацієнтів на ЦП був вищим за норму у хворих з ПЕ ІІ—ІV ст. з максимальними показниками у ІІ групі ($55,5 \pm 8,2$).

Розділ 5. «Результати інтенсивної терапії при лікуванні ускладнених форм портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки»

Цей розділ структурно складається з 3 підрозділів та викладений на 27 сторінках.

В *першому підрозділі* «Методи інтенсивної терапії у хворих на цироз печінки з проявами печінкової енцефалопатії.» автор показує, що β -адреноблокатори у складі комплексного лікування в пацієнтів на ЦП в індивідуально підбраному дозуванні у поєднанні з методами інтенсивної терапії (L-аргінін, препарат глутамінової кислоти та їх комбінація) позитивно впливають на показники внутрішньо-серцевої гемодинаміки. Це призводило до зменшення проявів гіпердинамічного типу циркуляції, покращило кровопостачання органів та систем та сприяло профілактиці ускладнень ЦП, а саме сповільнило прогресування печінкової енцефалопатії.

Після курсу диференційованої терапії при проведенні повторного дослідження та визначенні виразності дисбіозу у всіх хворих на ЦП автором отримано позитивну динаміку.

Після проведеного комплексного лікування в Іа підгрупі пацієнтів на ЦП у 2/3 випадків автор виявив нормалізацію мікробного складу товстого кишечника. Під час повторного бактеріологічного дослідження фекалій у хворих на ЦП Ів підгрупи та ІІ групи було встановлено відсутність дисбіотичних змін, хоча до лікування у них був дисбіоз. Ефективнішим виявилось комплексне лікування хворих Ів підгрупи з одночасним використанням пробіотиків та препарату L-аргініну і глютамінової кислоти, бо в цій групі у жодного пацієнта після лікування не визначали дисбіоз ІV ст. Поряд із позитивною динамікою у складі мікрофлори товстого кишечника у хворих на ЦП автор виявив позитивну динаміку у спектрах амінокислотного складу сироватки крові.

Автор доводить, що одночасне використання препарату L-аргініну та глютамінової кислоти у комплексній інтенсивній терапії хворих на ЦП виявилось більш ефективним, ніж монотерапія L-аргініном. Тому найбільш об'єктивною оцінкою проведеного лікування рекомендовано повторне визначення зміни ступенів печінкової енцефалопатії під впливом запропонованого автором диференційованого інтенсивного лікування.

В *другому підрозділі* «Інтенсивна терапія та малоінвазивні втручання в комплексному лікуванні кровотеч із ВРВ стравоходу в пацієнтів із декомпенсованим ЦП» автор детально аналізує результати дослідження і доводить, що прогностичними факторами летального наслідку кровотечі з ВРВ стравоходу у пацієнтів із декомпенсованим цирозом печінки є: неефективність ендоскопічної склеротерапії як засобу первинного гемостазу та рецидив кровотечі у перші 5 діб, а застосування етапного лікування з використанням екстракорпоральних методів дозволяє значно покращити результати лікування та зменшити летальність.

У зв'язку з триваючою кровотечею після зонду Блекмора у 10 хворих виконали лапаротомне операційне втручання- застосували модифіковану операцію проксимальної деваскуляризації шлунка та абдомінального відділу стравоходу зі збереженням блукаючих нервів.

Автор вважає, що ВЧГ є вагомим фактором, який зумовлює вищий ступінь ПЕ. Тому у хворих із рефрактерним асцитом рекомендовано його ліквідацію яка має бути невід'ємною складовою у лікуванні печінкової енцефалопатії.

В роботі показано, що кровотеча і енцефалопатія погіршували ефективність консервативного лікування асциту із дотриманням усіх стандартів, тому пріоритетними визначено малоінвазивні втручання, спрямовані на його ліквідацію - лапароцентез із евакуацією асцитичної рідини та екстракорпоральна ультрафільтрація асцитичної рідини з її наступною внутрішньовенною реінфузією (ЕУАВР). Покращення показників зовнішнього дихання зумовлено поступовим зниженням ВЧТ протягом сеансу ЕУАВР.

Автором встановлено, що підвищений рівень тиску у черевній порожнині сповільнював кровопостачання у нижній порожнистій вені і зменшував повернення до серця. Крім цього, ВЧТ відтісняв діафрагму догори і збільшував внутрішньо-грудний тиск, який опосередковано передавався на серце та судини, знижуючи функціональний ресурс легень. Підвищений внутрішньо-грудний тиск знижував градієнт тиску на міокард і обмежував діастолічне наповнення шлуночків, тим самим збільшуючи тиск у легневих капілярах. Серцевий індекс знижувався, не зважаючи на компенсаторну тахікардію, що зі свого боку призводило до зростання загального периферичного опору. При декомпресії черевної порожнини в хворих відбувалися зворотні зміни.

Встановлено, що при лапароцентезі показники сатурації різко покращувались після евакуації асцитичної рідини в усіх положеннях обстежуваних. При цьому у хворих після ЕУАВР показники сатурації зазнавали значно менших коливань. Найгірші показники до процедури відмічені автором в лежачому положенні та на правому боці пацієнта. Після проведення процедури автор показує, що показники сатурації мали тенденцію до вирівнювання у всіх положеннях тіла.

Автором представлено результати лікування методом альбуміно-перитонеального діалізу (розпрацьованого в хірургічній клініці Ужгородського національного університету) у 27 хворих ЦП із ПЕ ІУ ступеня. Показано, що у хворих із ЦП після АПД (альбумін перитонеального діалізу) показники сатурації

покращувались в усіх положеннях тіла однаково надзвичайно «м'яко». У більшості клінічних випадків, коли причиною печінкової недостатності був ЦП, використовувалася власна асцитична рідина пацієнта, змішана з альбуміном для заповнення діалізного контуру. Ця технологічна деталь має, на думку автора, велике значення, оскільки тут передбачене використання власного біологічного середовища організму і частково застосовується альбумін самого пацієнта.

Доведено високу дезінтоксикаційну здатність методу АПД, яка полягає в зниженні концентрації маркерів інтоксикації - низько- та середньомалорозчинних сполук - АсАТ, АлАТ, креатиніну, а також водорозчинних сполук - сечовини та аміаку.

Автор зазначає, що накладання гідроальбумінового перитеніума може різко погіршити функцію зовнішнього дихання та розвиток зростання ВЧТ. Тому перед процедурою АПД рекомендує виконати евакуацію частини асцитичної рідини (до 6 літрів), і тільки після цього проводити сеанс АПД.

Автор показує, що АПД застосували до пацієнтів із найглибшою енцефалопатією - які клінічно були значно важчими порівняно з іншими підгрупами. Показники летальності у пацієнтів із ПЕ IV ст. завдяки застосуванню цього методу вдалось наблизити до таких із ПЕ II ст. (у них застосували лапароцентез).

В *третьому підрозділі* «Показники оцінки якості життя» у хворих на ЦП до комплексного лікування автор спостерігав зниження всіх показників, що характеризують якість життя (ЯЖ) за шкалою опитувальника SF-36 у порівнянні з показниками контрольної групи. Після лікування бали за всією шкалою SF-36 найбільше зросли у хворих II групи, тобто ЯЖ найсуттєвіше покращилася в цій групі. Крім цього після проведеного комплексного курсу лікування за даними анкетування встановлено позитивну динаміку ЯЖ у хворих на ЦП, про що свідчить збільшення інтегрованих показників фізичного і психічного компонентів здоров'я.

Автор вважає, що комплексна інтенсивна терапія із використанням препарату L-аргініну, глутамінової кислоти або їх комбінація хворим з ЦП на тлі базисної терапії сприяє вираженій позитивній динаміці показників дисфункції

ендотелію (ДЕ), а також клінічних проявів ПЕ. В роботі доведена ефективність медикаментозних комплексів, що впливають на стан судинного ендотелію у хворих на ЦП на початкових стадіях формування печінкової енцефалопатії (ПЕ) для профілактики її прогресування.

Таким чином, своєчасне виявлення початкових стадій ПЕ та проведення патогенетичного лікування дало змогу автору попередити виникнення клінічно маніфестуючих проявів печінкової енцефалопатії. Лікувальний комплекс у хворих на ЦП включав на тлі базисної терапії препарати L-аргініну та глютамінової кислоти для корекції показників дисфункції ендотелію (ДЕ) вже на початкових стадіях ПЕ (латентної ПЕ, ПЕ I-II ст.). При цьому зменшувалось навантаження на скомпрометовану печінку, покращувалась робота серцево-судинної системи та кровопостачання внутрішніх органів (головний мозок, тощо), що призвело до зменшення клінічних проявів і прогресування ЦП та його ускладнень, а саме печінкової енцефалопатії (ПЕ).

Розділ 6 . «Обговорення отриманих результатів.»

Даний розділ викладений на 22 сторінках. У ньому автор підводить логічний підсумок наукової роботи з обґрунтуванням основних положень дисертації, які критично порівнюються з результатами лікування пацієнтів груп дослідження та літературними даними.

Висновки

Висновки дисертаційної роботи повністю відповідають змісту дисертації та є науково обґрунтованими, статистично доведеними і відповідають меті та завданням дослідження.

Список літератури оформлений відповідно вимогам ДАК України і основна частина джерел сучасні, що опубліковані, переважно, в останні 7-10 років.

Таким чином, після ретельного ознайомлення з матеріалами дисертаційної роботи Балаж О.П. можна зробити висновок про те, що виконані дисертантом

дослідження із використанням сучасних, інформаційних методик та проведення відповідної статистичної обробки отриманих результатів є основою для об'єктивної оцінки отриманих даних, сформульованих висновків, основних положень та рекомендацій дисертаційної роботи.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Результати дисертації опубліковані у 10 наукових працях, із яких: 7 публікацій - у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 3 публікації - в журналах, збірниках наукових праць, матеріалах і тезах конгресів, з'їздів, симпозіумів, конференцій.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення.

Критичних зауважень чи заперечень принципового характеру до представленої дисертації Балаж О.П. немає. Зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, що немає принципового значення. У порядку дискусії виникли наступні запитання:

1. Яка була середня тривалість перебування хворих в стаціонарі
2. Який характер ускладнень був при використанні мініінвазивних методик.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

Особливістю представленої дисертації є її практична направленість. Так, автором на ґрунті отриманих результатів власних досліджень розроблені рекомендації, щодо інтенсивної терапії в комплексному лікуванні кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки. Результати дисертаційної роботи можуть бути використані у практичній діяльності різних хірургічних відділень, відділень інтенсивної терапії, а також спеціалізованих відділень України.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Балаж Олеси Петрівни на тему: «Інтенсивна терапія в комплексному лікуванні кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки» є актуальною, самостійною завершеною науковою працею, в якій отримані нові, науково обгрунтовані результати, які вирішують важливу наукову задачу, що полягає у покращенні результатів діагностики та лікування хворих з кровотечами із варикозно розширених вен стравоходу при декомпенсованому цирозі печінки.

Дисертаційна робота базується на достатньому об'ємі клінічного матеріалу та застосуванні сучасних методик обстеження. За актуальністю, ступенем обгрунтованості та достовірності кожного із наукових положень, висновків, рекомендацій, вагомістю для науки і практичної медицини дисертаційна робота Балаж О.П. відповідає вимогам пункту 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 №167 та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом МОН України від 12.01.2017 №40, які пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), а здобувач заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії (PhD) в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри хірургії

факультету післядипломної освіти

Тернопільського національного

медичного університету

імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,

Заслужений діяч науки і техніки України,

доктор медичних наук, професор



 **І.Я. Дзюбановський**