

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Мороз Лариси Василівни на дисертаційну роботу Бучок Ольги Володимирівни на тему «Клініко-патогенетичні особливості та обґрунтування лікування хворих на хронічний гепатит С у коморбідності із хронічним панкреатитом», подану до захисту в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 61.051.132 при Державному вищому навчальному закладі «Ужгородський національний університет», створену наказом № 195/01-04 від 07.03.2024 року для захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Мороз  
Лариса  
Василівна

Автор цифрового  
підпису Мороз  
Лариса Василівна  
Дата: 2024.04.19  
10:47:05 +03'00'

19.04.2024 р.

### **Актуальність теми дисертаційного дослідження**

Хронічний гепатит С (ХГС) є актуальною медичною проблемою сьогодення, щороку реєструється близько 1,5 млн нових випадків, а 58 млн людей живуть з діагнозом ХГС, при цьому менше 20% хворих знають про свій діагноз. Постійна реплікація вірусу призводить до сильної запальної відповіді та виникнення цитокінового дисбалансу з вираженим підвищенням рівнів прозапальних цитокінів. Як наслідок, хронічне пошкодження гепатоцитів, опосередковане неефективною вродженою та адаптивною імунною відповіддю, сприяє розвитку фіброзу печінки, що зрештою призводить до цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. ХГС часто ускладнюється наявністю інших захворювань шлунково-кишкового тракту, одним з яких є хронічний панкреатит. Прогресуючий перебіг хронічного панкреатиту з формуванням ранніх ускладнень визначає його важливе медико-соціальне значення. В етіології ХП відіграють роль різноманітні фактори, зокрема встановлена роль вірусів в патогенезі запалення та фіброзування в підшлунковій залозі. Науковцями доведена можливість реплікації вірусу гепатиту С в  $\beta$ -клітинах ПЗ

з подальшим розвитком цукрового діабету та ХП. Вітамін D – прогормон, що впливає на кальцієво-фосфорний обмін, імунітет, когнітивні функції. Вченими виявлений також зв'язок між рівнями вітаміну D та інтенсивністю процесів запалення і фіброзування в печінці при ХГС, проте необхідність введення вітаміну D до схем комплексного лікування ХГС та ХП залишається дискусійним питанням.

Тому подальшого вивчення потребують клініко-біохімічні особливості перебігу ХГС коморбідного з ХП, вплив рівня вітаміну D на інтенсивність запального процесу та фіброзоутворення в печінці в цих хворих, доцільність прийому вітаміну D хворими на ХГС коморбідний з ХП. Наведені дані підкреслюють актуальність дисертаційного дослідження Бучок О.В.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконувалася з 2020 по 2023 роки в рамках наукової теми факультетської терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет»: «Поєднана патологія і корекція порушень гомеостазу жителів Карпатського регіону з врахуванням дії несприятливих факторів» (номер державної реєстрації 0121U110808). Дисертантка є співвиконавицею цієї роботи.

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

Назва дисертації Бучок О.В. відповідає її змісту. Усі наукові положення дисертації, сформульовані висновки є обґрунтованими та достовірними, базуються на достатній кількості фактичного матеріалу. Використані методи обстеження і статистична обробка отриманих результатів відповідають високому науково-методичному рівню та поставленій меті і завданням дисертаційного дослідження.

## **Наукова новизна отриманих результатів**

В роботі вперше встановлено, що у хворих на ХГС коморбідний з ХП, порівняно з хворими на ХГС, рівні вітаміну D є вірогідно нижчими. Також доведено, що при високій некрозапальній активності печінки та вираженому фіброзі печінки рівні вітаміну D найнижчі. Доповнено існуючі дані про клініко-патогенетичні особливості перебігу хронічного гепатиту С коморбідного із хронічним панкреатитом, які в таких пацієнтів полягають у достовірному переважанні симптомів кишкової диспепсії та проявляються метеоризмом і розладами випорожнень. Виявлено більш виразні зміни цитокинового профілю, вищу активність некрозапального процесу та вищі стадії фіброзу у хворих на ХГС коморбідний з ХП із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози (ЗСНПЗ) та зниженими рівнями вітаміну D.

В роботі аспіранткою доповнено дані щодо зв'язку вірусного навантаження з рівнями прозапальних цитокінів, фекальної еластази-1 та вмістом вітаміну D в крові, а саме: встановлена наявність позитивної кореляції між рівнями ІЛ-6 і неоптерину і вірусним навантаженням та зворотної кореляції між рівнями ІЛ-6 і неоптерину та фекальної еластази-1, негативної кореляції між рівнями вітаміну D та вірусним навантаженням та позитивної кореляції між рівнями вітаміну D і рівнями фекальної еластази-1. Отримано нові наукові дані щодо негативної кореляції між вмістом вітаміну D в крові та рівнем профіброгенного цитокіна - трансформуючого фактора росту- $\beta$  у хворих на ХГС коморбідний із ХП із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози.

## **Практичне значення отриманих результатів**

Практичне значення роботи полягає в покращенні тактики лікування хворих на ХГС коморбідний з ХП, яка полягає у включенні до комплексної терапії поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25000 та

вітаміну D в дозі 4000 МО/добу, що сприяє значному зменшенню проявів гепатобіліарної дисфункції, астеновегетативного і диспептичного синдромів, знижує ситуативну тривожність та покращує якість життя цих пацієнтів.

Отримані дисертанткою результати дисертаційного дослідження є науково обґрунтованими та мають суттєве теоретичне та практичне значення, оскільки дозволяють оптимізувати діагностику та лікування хворих на ХГС коморбідний з хронічним панкреатитом. Матеріали дисертаційного дослідження можуть бути використані у інших наукових дослідженнях та практичній медицині, передусім у галузях гастроентерології, інфекційних хвороб, внутрішньої медицини тощо. Результати дисертаційної роботи вже впроваджені у діяльність лікувально-профілактичних закладів Ужгорода, Тернополя, Дніпра та у навчальний процес ДВНЗ «УжНУ» і ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського, що засвідчено відповідними актами впровадження.

### **Обсяг та структура роботи, оцінка змісту та завершеність дисертації**

Дисертація побудована за класичною схемою: містить анотацію українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, розділи з описом власних результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список літератури, додатки. Загалом дисертація викладена на 182 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 20 таблицями та 21 рисунком. Наводяться посилання на 231 джерело інформації, з них 33 – кирилицею та 198 – латиницею. У «Вступі» наведена актуальність обраної теми, зв'язок із науковими темами кафедри, сформульовано мету та завдання дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, наведено наукову новизну і практичну значимість отриманих результатів та впровадження їх у практику. Також у вступі зазначено особистий внесок аспірантки у виконанні дисертаційної роботи, інформацію про апробацію результатів, обсяг і структуру власне самої роботи.

Розділ «Сучасні погляди на імунопатогенез, клінічний перебіг та лікування хронічного гепатиту С в умовах коморбідності» містить 4 підрозділи. У даному розділі узагальнено сучасні уявлення про ХГС як полісистемну патологію, звернено увагу на різноманіття етіологічних чинників хронічного панкреатиту з акцентом на інфекційні агенти, описана роль вітаміну D у підтримці фізіологічних функцій в людському організмі та його значення у процесах запалення та фіброзування печінки у хворих на ХГС, а також проаналізовано сучасні можливості лікування ХГС. Аспіранткою опрацьована достатня кількість сучасних літературних джерел, як вітчизняних, так і зарубіжних науковців.

У розділі "Матеріали та методи дослідження" наведено дизайн дослідження, етапність його проведення та характеристику обстежених пацієнтів. Всі дослідження проводилися з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину. Наведено відомості щодо застосованих методів дослідження: загально-клінічних, біохімічних, серологічних, імунологічних (імуноферментний аналіз) для визначення цитокінів ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10, ФНП- $\alpha$ , неоптерину, ТФР- $\beta$  та неінвазивний метод діагностики фіброзу печінки FibroMax. Статистичний аналіз отриманих даних виконувався у програмі Jamovi 2.3.21.

Результати власних досліджень наведено у трьох наступних розділах.

Третій розділ «Клінічний перебіг хронічного гепатиту С коморбідного з хронічним панкреатитом» складається з 2 підрозділів. Встановлено, що у хворих на ХГС коморбідний з ХП домінують прояви синдрому кишкової диспепсії, синдрому гепатобіліарної дисфункції та астеновегетативного синдрому та найбільш виразними вони є у хворих на ХГС коморбідний з ХП із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози.

За результатами досліджень, які висвітлені у четвертому розділі «Біохімічні та імунологічні особливості хронічного гепатиту С коморбідного з

хронічним панкреатитом та показники якості життя» встановлено, що у хворих на ХГС із супутнім ХП із ЗСНПЗ визначається вища активність некрозапального процесу за результатом АктіТесту та рівнем АлАТ та виявляються більш глибокі стадії фіброзу печінки, ніж у хворих із збереженою зовнішньосекреторною функцією підшлункової залози. Доведено, що у хворих на ХГС+ХП реєструються достовірно нижчі рівні вітаміну D в крові, ніж у хворих на ХГС. Недостатній вміст вітаміну D асоційований з вищими рівнями прозапальних цитокінів, активністю некрозапального процесу в печінці та глибшим ступенем фіброзу, а також – з наявністю ЗСНПЗ та рівнем ФЕ-1. Встановлено також, що цитокіновий дисбаланс з переважанням прозапального компоненту над протизапальним у хворих на ХГС+ХП був більш виразним, ніж у хворих на ХГС та найзначніші зміни визначались у хворих на ХГС+ХП із ЗСНПЗ та найнижчими рівнями вітаміну D. Виявлено, що якість життя у хворих на ХГС+ХП із ЗСНПЗ є достовірно гіршою, а тривожність – вищою, ніж у хворих на ХГС+ХП без ЗСНПЗ і хворих на ХГС, а також – що показники якості життя позитивно корелюють з рівнями вітаміну D та рівнями ФЕ-1.

У п'ятому розділі «Ефективність комплексного лікування у хворих на хронічний гепатит С із супутнім хронічним панкреатитом» дисертантка наводить відомості щодо результатів лікування хворих на ХГС коморбідний з хронічним панкреатитом із включенням поліферментного препарату та вітаміну D. З'ясовано, що включення вітаміну D до складу комплексної терапії веде до виразного клінічного покращення і зменшення проявів диспептичного, астеновегетативного синдромів та проявів гепатобіліарної дисфункції у хворих на ХГС+ХП, знижує ситуативну тривожність та покращує якість життя цих пацієнтів. Доведено також, що прийом вітаміну D в складі комплексної терапії ХГС+ХП призводить до більш значного покращення біохімічних показників (АлАТ, АсАТ, загальний білірубін, ЛФ, ГГТ) та виразніших змін цитокінового профілю за рахунок значного зниження ІЛ-6, неоптерину, ФНП-а та помірного

зниження ІЛ-4 та ІЛ-10. Виявлено підвищення показників ФЕ-1 у хворих на ХГС+ХП із ЗСНПЗ в результаті проведеного комплексного лікування із застосуванням вітаміну D та поліферментного препарату, що доводить вплив реплікації вірусу гепатиту С на ЗСНПЗ.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» дисертантка підсумовує отримані результати в асоціації із існуючими сучасними даними літератури та підкреслює отримані нові результати дисертаційного дослідження.

Висновки роботи відповідають завданням роботи, впливають із результатів дослідження, обґрунтовані і достовірні, відрізняються новизною. Після висновків подано чітко і лаконічно сформульовані практичні рекомендації.

Список використаних джерел інформації складений згідно діючих вимог.

### **Особистий внесок аспірантки**

Дисертаційна робота є самостійною науковою працею аспірантки, яка виконана на кафедрі факультетської терапії медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет». У процесі виконання наукової роботи дисертантка самостійно опрацювала вітчизняну та зарубіжну літературу з проблеми, що вивчається. Разом із науковим керівником визначено мету і завдання, методи та дизайн дослідження. Усі наведені в роботі конкретні результати досліджень здобувачка отримала особисто: самостійно здійснила підбір хворих, провела необхідні клінічні, окремі лабораторні дослідження та лікування хворих, статистичне опрацювання результатів дослідження, оформлення дисертації. Авторка самостійно зробила висновки та практичні рекомендації, підготувала до публікацій матеріали за темою дисертації. Участь здобувачки у наукових працях, що опубліковані у співавторстві, є визначальною і полягає в огляді літератури, проведенні клінічних досліджень, статистичному опрацюванні, аналізі отриманих результатів та формулюванні

висновків. У наукових роботах, що опубліковані у співавторстві, не використано ідеї співавторів.

### **Повнота викладу наукових досліджень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації**

Результати дисертації опубліковані у 10 наукових роботах: 2 статті у виданнях, які включено до міжнародних наукометричних баз (Scopus), 4 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України та 4 тези у журналах, збірниках наукових праць, матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій. Обговорення та апробація основних положень і результатів дисертаційної роботи було на засіданні кафедри факультетської терапії (м.Ужгород, 2023); 75, 76, 77-ій підсумкових конференціях професорсько-викладацького складу медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (м. Ужгород, 2021-2023рр.), XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (м.Запоріжжя, 24-25.11.2022), міжнародній науковій конференції «The concept of modern pharmacy and medicine in Ukraine and EU countries» (Wloclawek, the Republic of Poland (онлайн), 6-7.09.2023р.), Міжнародній науково-практичній міждисциплінарній конференції «Клінічна презентація, перебіг судинних та судинно-вісцеральних патернів. Метаболічна адаптація, трофологія, нутриціологія. Шляхи корекції» (21-22.09.2023, м.Ужгород), IV Міжнародній науково-теоретичній конференції «Modernization of science and its influence on global processes» (Bern, Swiss Confederation (онлайн), 3.11.2023р.), VI Міжнародній науково-практичній конференції «Наука постіндустріального суспільства: процеси глобалізації та трансформації» (Вінниця, UKR - Vienna, AUT (онлайн) 8.12.2023р.).

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

Під час аналізу змісту роботи та вивчення матеріалів дисертації виявлено поодинокі орфографічні помилки та технічні стилістичні огріхи в формулюваннях, які не носять принципового характеру і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації, а також не знижують її наукової цінності. Основні наукові положення та висновки здобувачки не підлягають сумніву. При знайомстві з роботою, в порядку наукової дискусії, до здобувачки виникло декілька запитань:

1. Чому Ви вирішили вивчати саме рівні вітаміну D у хворих на ХГС?
2. Уточніть, чи впливав рівень вітаміну D на ефективність противірусної терапії.

#### **Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності**

При детальній перевірці дисертаційної роботи Бучок Ольги Володимирівни даних про текстові запозичення, фабрикацію чи фальсифікацію результатів та інших видів порушення академічної доброчесності не встановлено.

**Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 № 44 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії»**

Дисертаційна робота Бучок Ольги Володимирівни на тему «Клініко-патогенетичні особливості та обґрунтування лікування хворих на хронічний гепатит С у коморбідності із хронічним панкреатитом» є актуальною самостійною завершеною науковою працею, в якій отримані нові, науково обґрунтовані результати, які вирішують важливу наукову задачу, що полягає у оптимізації діагностики та лікування хворих на хронічний гепатит С

коморбідний з хронічним панкреатитом на основі вивчення взаємозв'язків між клініко-біохімічними показниками, активністю запального процесу, виразністю морфологічних змін печінки, вмістом вітаміну D в крові та ферментативною активністю підшлункової залози.

Дисертаційна робота базується на достатньому об'ємі клінічного матеріалу та застосуванні сучасних методів дослідження. За актуальністю, ступенем обґрунтованості та достовірності кожного з наукових положень, висновків, рекомендацій, вагомістю для науки та практичної медицини, дисертаційна робота Бучок О.В. відповідає вимогам п.6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 року та актуальним вимогам до оформлення дисертацій, затвердженим наказом №40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року (редакція від 12.07.2019 р.), а її авторка заслуговує на присудження їй ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Зав.кафедри інфекційних хвороб  
Вінницького національного  
медичного університету ім.М.І.Пирогова  
доктор медичних наук, професор

Лариса МОРОЗ

