

кандидата медичних наук, доцента, доцента
кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

КОВАЛЬ Валентини Юріївни

на дисертаційну роботу ЛІЗАНЕЦЬ Наталії Володимирівни на тему
«Клініко-імунологічні особливості та обґрунтування лікування хворих на
хронічний гепатит С поєднаний із неалкогольною жировою хворобою
печінки та ожирінням» на здобуття наукового ступеня доктора філософії
в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

03.12.2024

Актуальність обраної теми

Робота присвячена актуальній темі сучасної медичної галузі – вивченню коморбідних станів, серед яких важливе значення мають поєднання ХГС з НАЖХП та ожирінням. Найбільша увага на даний час зосереджена на поєднанні ХГС з НАЖХП, оскільки комбінація зустрічається часто та суттєво впливає на якість життя пацієнтів, частоту загострень і ефективність лікування. Присутність НАЖХП при ХГС є обтяжуючим фактором в перебігу останнього. Існує значна кількість доказів, що поєднання НЖХП та HCV-інфекції призводить до посилення печінкового ураження, швидшого прогресування фіброзу та погіршує відповідь на протівірусну терапію. Зважаючи на важливість клініко-імунологічних особливостей та лікування захворювань, дослідження поєднання НЖХП та HCV-інфекції ще потребує наступних кроків. Розуміння механізмів взаємодії цих захворювань та розробка оптимальних стратегій лікування може допомогти покращити якість життя та прогноз для пацієнтів.

Тому метою роботи стало вивчення патогенетичних зв'язків між клінічним перебігом, показниками системного запалення, рівнями ангіопетину-2 та трансформуючого фактору росту, співвідношення

адипонектину до лептину та виявити їх кореляційні зв'язки зі ступенем фіброзу печінки у пацієнтів з ХГС з НАЖХП та ожирінням.

Вище зазначене обгрунтовує актуальність обраного авторкою напрямку наукових досліджень, їх вагоме теоретичне та практичне значення. Вибір теми зумовлений потребами практичної системи охорони здоров'я.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Представлена наукова робота є фрагментом кафедральної науково-дослідної теми кафедри факультетської терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет»: «Поєднана патологія і корекція порушень гомеостазу жителів Карпатського регіону з врахуванням дії несприятливих факторів» (номер державної реєстрації 0121U110808). Авторка є співвиконавицею теми.

Ступінь обгрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації

Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які були сформульовані здобувачкою є достовірними та обгрунтованими. Це підтверджується кількома етапами дослідження, на кожному з яких була достатня кількість спостережень, та ґрунтовним аналізом отриманих результатів. Для досягнення мети і виконання поставлених завдань було обстежено 82 хворих з діагнозом ХГС, серед яких 56 осіб мали ХГС, що поєднувався з НАЖХП, і 26 пацієнтів — ХГС без НАЖХП.

Для виконання наступних завдань згідно встановлених критеріїв у дослідження включено 70 хворих на ХГС, які завершили успішну противірусну терапію, однак мали супутню НАЖХП та дисліпідемію і потребували подальшого лікування. 12 хворих на ХГС + НАЖХП вибули з дослідження.

У залежності від призначеного лікування хворі були розподілені на 3 групи: А група (n=20, ХГС з НАЖХП + дисліпідемія) – отримували

розувастатин 10 мг щоденно + УДХК по 15мг/кг, В група (n=24, ХГС з НАЖХП) – адеметіонін по 1000мг в/в протягом 10 днів 1 раз на день з подальшим його прийомом перорально по 500мг x 2 р в день протягом 20 днів та УДХК по 15мг/кг ваги на ніч протягом 6 місяців, та хворі С групи (n=26, ХГС) – лікування не отримували і склали групу контролю. Контроль ефективності комплексного лікування оцінювали за динамікою клінічних, біохімічних показників, показників ліпідного обміну та спеціальних лабораторних – Ang-2, TGF- β 1, лептину, адипонектину через 4 тижні.

Методи, використані в дисертаційній роботі, не суперечать Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. (Протокол біоетичної комісії №5/2 від 30 травня 2024 року). В своєму дослідженні дисертанткою використані методи, що відповідають поставленим задачам.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводився із використанням сучасного статистичного пакету. Обрані статистичні методи оцінки даних були відповідними до поставлених завдань дослідження. Сформовані в кінці роботи висновки розкривають та узагальнюють отримані дисертанткою результати та відповідають сформульованим на початку завданням дослідження. Висновки обґрунтовані, закономірно відображають зміст роботи. Отже, результати дослідження, наукові положення, викладені в дисертаційній роботі, висновки та рекомендації слід вважати обґрунтованими та достовірними.

Наукова новизна отриманих результатів

У дисертаційній роботі обґрунтовано ефективність призначення розувастатину з УДХК для пацієнтів із хронічним гепатитом С (ХГС), НАЖХП та ожирінням після завершення противірусної терапії для зменшення стеатозу печінки та нормалізації ліпідного обміну.

Виявлено зв'язок між вісцеральним ожирінням, гормональним дисбалансом (адипонектин, лептин) і стеатозом у пацієнтів із нормальним ІМТ. Підтверджено, що регрес фіброзу печінки частіше відбувається за

низьких його стадій та відсутності стеатозу. Удосконалено лікувальну тактику для хворих на ХГС коморбідний із НАЖХП, ожирінням та дисліпідемією, яка полягає у призначенні розувастатину 10 мг, адеметіоніну та УДХК після завершення лікування ПППД, пацієнтам із прогресуючим фіброзом печінки F3-4 та виразним стеатозом печінки S2-3 для усунення дисбалансу цитокінів та запобігання прогресування процесів фіброзування.

Практичне значення отриманих результатів

Дисертація має важливе практичне значення, оскільки отримані результати допомагають підвищити ефективність лікування хворих на ХГС за наявності супутньої НАЖХП та ожиріння.

Результати дослідження здобувачки впроваджені у практичну діяльність терапевтичного відділення КНП «Лікарня Святого Мартина» Мукачівської міської ради Закарпатської області; інфекційного відділення КНП «Лікарня Святого Мартина» Мукачівської міської ради Закарпатської області; соматичного відділення з неврологічними ліжками ВП «КЛПЛ» КНП «Ужгородська міська багатoproфільна клінічна лікарня» Ужгородської міської ради, терапевтичне відділення №1 та №2 ВП «Клінічна лікарня з невідкладних станів та екстреної медичної допомоги», ревматологічне відділення КНП «ЗОКЛ ім.А.Новака» ЗОР, а також у науково-методичну роботу кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб, кафедри сімейної медицини і амбулаторної допомоги, кафедри факультетської терапії та кафедри госпітальної терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Оцінка структури, змісту та форми дисертації

Структура дисертаційної роботи Лізанець Наталії Володимирівни відповідає діючим вимогам.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 163 сторінках комп'ютерного тексту, з яких 120 сторінок займає основний зміст. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних даних, висновків та практичних рекомендацій. Список використаних джерел містить 223 позиції (з них кирилицею – 45 і латиницею – 178). Наприкінці дисертації подані додатки, які являються собою список публікацій за темою дисертації та акти впровадження. Назва дисертаційної роботи відповідає її змісту. Анотація повністю відповідає вимогам. Вступ охоплює всі необхідні компоненти та написаний у відповідності до діючих вимог. Перший розділ (огляд літератури) висвітлює актуальність проблематики, якій присвячена дисертація за даними літературних джерел. В кінці розділу дисертантка підсумовує викладений матеріал у вигляді висновків щодо стану проблеми, обґрунтовує актуальність та передумови виконання свого дослідження, наводить список власних публікацій з висвітленням матеріалів розділу. Другий розділ (матеріали та методи дослідження) висвітлює дизайн дослідження. В цьому розділі представлено загальну характеристику, хід виконання та зміст кожного з етапів дослідження, описано всі методи та методики, які використовувалися дисертанткою у процесі дослідження. Варто зазначити, що дизайн є оригінальним, максимально зрозумілим, правильно побудованим. Дисертантка ретельно описує всі дії, які виконувалися у рамках дослідження. Статистичні методи роботи обрані правильно, відповідно до дизайну дисертаційного дослідження. Всі методи є сучасними та застосовані відповідно до поставленої мети й задач дослідження.

У третьому розділі «Виявлення метаболічних факторів ризику у хворих на ХГС» дисертантка оцінює поширеність супутньої патології у пацієнтів з ХГС. У 46,2% хворих на ХГС з нормальним індексом маси тіла (ІМТ) було виявлено ожиріння за результатами біоімпедансного дослідження складу тіла, що супроводжувалося дисфункцією гормонів жирової тканини. Це проявлялося підвищеним рівнем лептину та зниженням коефіцієнта співвідношення адипонектину до лептину, що корелювало з більш вираженим

стеатозом печінки. Встановлено, що зі збільшенням концентрації лептину та зменшенням співвідношення адипонектину до лептину в крові підвищується ступінь стеатозу, що також відповідає зростанню рівнів ангіопоетину-2 (Ang-2).

Четвертий розділ «Клініко-імунологічні та біохімічні показники у хворих на ХГС, поєднаний із НАЖХП та ожирінням» містить інформацію, що включає аналіз впливу коморбідності на клінічний перебіг захворювань у пацієнтів із хронічним гепатитом С (ХГС), неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) та ожирінням. У таких хворих переважає поєднання стеатозу, фіброзу та запалення, тоді як у пацієнтів із підвищеною масою тіла без ожиріння спостерігається переважно стеатоз із мінімальними проявами запалення. Встановлено, що підвищення рівнів ангіопоетину-2 (Ang-2) та трансформуючого фактора росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) корелює зі ступенем жирової інфільтрації та стадією фіброзу печінки, що підкреслює важливість контролю цих показників для оцінки прогресування захворювання.

П'ятий розділ «Ефективність комплексного лікування хворих на ХГС, поєднаний із НАЖХП» висвітлює результати противірусної терапії у пацієнтів із хронічним гепатитом С (ХГС), поєднаним із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) та ожирінням. Виявлено, що ключовими предикторами регресу фіброзу є початково низькі його стадії, зниження рівня лептину та стабілізація ліпідного обміну. Підтверджено ефективність комплексного підходу із застосуванням розувастатину, урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) та адеметіоніну, який сприяє відновленню функції печінки, зменшенню стеатозу та покращенню психоемоційного стану шляхом зниження тривожності й депресії. Отримані результати підтвержені клінічним випадком.

Шостий розділ «Аналіз та узагальнення результатів» включає аналіз та узагальнення результатів дослідження.

Розділ «Висновки» містить 5 структурованих висновків, які відповідають задачам дослідження. У роботі використано 223 літературні

джерела, посилання на які зроблено відповідно до діючих вимог.

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

Отримані в ході дисертаційного дослідження матеріали повністю представлені та висвітлені в надрукованих дисертанткою наукових працях. Основні положення й результати дисертаційного дослідження обговорено та апробовано на засіданні кафедри внутрішніх хвороб (м.Ужгород, 01.10.2024р.); 77-ій, 78-ій підсумкових конференціях професорсько-викладацького складу медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (м. Ужгород, 2023-2024 рр.), XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (м.Запоріжжя, 24-25.11.2022р.), XVI Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції "Сучасні аспекти збереження здоров'я людини" (м.Ужгород, 12-13.04.2024р.), XIX конгресі СФУЛТ (м.Ужгород 27-29.10.2022 р.), міжнародній науково-практичній міждисциплінарній конференції «Клінічна презентація, перебіг судинних та судинно-вісцеральних патернів. Метаболічна адаптація, трофологія, нутриціологія. Шляхи корекції» (м.Ужгород 21-22.09.2023р.). Результати дисертації опубліковані у 11 наукових роботах: 2 статті у виданнях, які включено до міжнародних наукометричних баз (Scopus), 4 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України та 5 тез у журналах, збірниках наукових праць, матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій.

Зауваження до змісту та оформлення дисертаційної роботи

Оцінюючи в цілому позитивно контекст і оформлення дисертаційної роботи Лізанець Н.В., слід відмітити й недоліки, що не мають принципового значення. Дисертація не позбавлена граматико-стилістичних помилок, мають місце окремі не дуже вдалі вислови, таблиці дещо перевантажені, що, ймовірно, ускладнює доступне сприйняття інформації, у списку публікацій

відсутні вказівки щодо відсоткового особистого внеску автора у написанні наукових статей. Вказані побажання та зауваження не зменшують теоретичного значення та науково-практичної цінності дисертаційної роботи і не мають негативного впливу на загальне позитивне враження від роботи.

У рамках наукової дискусії хотілося б почути від дисертантки відповіді на наступні запитання:

1. Чи впливала реплікативна активність вірусу гепатиту С на формування НАЖХП?
2. Якими патогенетичними механізмами можна пояснити долучення адеметіоніну до складу терапії у хворих з поєднанням ХГС та НАЖХП? Чи збігаються отримані вами дані щодо ефективності терапії з результатами інших дослідників?

Під час розгляду рукопису дисертації порушень академічної доброчесності не виявлено

Це підтверджується перевіркою тексту дисертаційної роботи відповідним програмним забезпеченням StrikePlagiarism. Представлена дисертанткою кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису є оригінальним текстом, підготовленим самостійно автором Лізанець Наталією Володимирівною.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Лізанець Наталії Володимирівни «Клініко-імунологічні особливості та обґрунтування лікування хворих на хронічний гепатит С поєднаний із неалкогольною жирною хворобою печінки та ожирінням» є самостійною, завершеною науково-дослідною роботою. У своїй дисертації Лізанець Н.В. показала доцільність визначення не тільки показників ліпідного обміну та індексу маси тіла, але й дослідження компонентного складу тіла (вміст жирової, м'язової, кісткової маси та рідини

в організмі), зокрема і пацієнтам з нормальним індексом маси тіла, з метою встановлення вісцерального ожиріння. Обґрунтовує доцільність призначення комплексного лікування з включенням розувастатину, адеметіоніну та УДХК після завершення лікування препаратами прямої противірусної дії пацієнтам із прогресуючим фіброзом F3-4 та виразним стеатозом печінки S2-3 для усунення дисбалансу цитокінів фіброгенезу та запобігання прогресування процесів фіброзування. Дисертаційна робота Лізанець Н.В. «Клініко-імунологічні особливості та обґрунтування лікування хворих на хронічний гепатит С поєднаний із неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням» відповідає вимогам п.6 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України 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.). Дисертація є завершеною, самостійною кваліфікаційною науковою працею, яка за своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів, а також за своїм змістом та оформленням відповідає вимогам, які встановлені до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент:

доцент кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб,
медичного факультету, ДВНЗ «УжНУ»
кандидат медичних наук, доцент

Підпис к.мед.н., доц. В.Ю. Коваль засвідчую:

Вчений секретар ДВНЗ «УжНУ»



Валентина КОВАЛЬ

Олена МЕЛЬНИК