

## РЕЦЕНЗІЯ

Доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри пропедевтики  
внутрішніх хвороб медичного факультету  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
Сірчак Єлизавети Степанівни  
на дисертаційну роботу Бучок Ольги Володимирівни  
«Клініко-патогенетичні особливості та обґрунтування лікування хворих на  
хронічний гепатит С у коморбідності із хронічним панкреатитом»  
на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

18.04.2024р.

### **Актуальність обраної теми.**

За даними ВООЗ, близько 58 млн людей в світі інфіковані вірусом гепатиту С, близько 290 тис. хворих щорічно помирає від хронічного гепатиту С (ХГС) та його наслідків. Майже 70% хворих має один або більше позапечінковий прояв ХГС і близько 290 тис людей щорічно помирає від наслідків ХГС, а медико-соціальне значення хронічного панкреатиту визначається його прогресуючим перебігом та формуванням ранніх ускладнень з високою летальністю. В дослідженнях доведена роль вірусів в етіології хронічного панкреатиту, зокрема, можливість реплікації вірусу гепатиту С в  $\beta$ -клітинах підшлункової залози (ПЗ) з подальшим розвитком цукрового діабету (ЦД) та хронічного панкреатиту (ХП). Також хронічний панкреатит, як з нормальною, так і з порушеною екскреторною функцією ПЗ розглядається як можливий позапечінковий прояв ХГС. Вітамін D є важливою біологічною сполукою, прогормоном. Його основною функцією є вплив на кальцієво-фосфорний обмін, проте він також відіграє важливу роль у захисті людей від інфекційних патогенів, зниженні ризиків аутоімунних реакцій

та підтримці здоров'я, зокрема, психічних функцій. Науковцями отримано багато даних щодо участі вітаміну D в патогенезі запалення та фіброзування при захворюваннях печінки, проте доцільність включення препаратів вітаміну D до схем лікування як хронічного гепатиту С, так і ХП залишається дискусійною.

Тож вивчення особливостей перебігу ХГС коморбідного з ХП, зв'язку рівня вітаміну D з функціональним станом печінки та доцільність його прийому хворими на ХГС коморбідний з ХП є актуальним завданням сучасної медицини.

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

Представлена дисертаційна робота виконувалася в рамках наукової теми кафедри факультетської терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет»: «Поєднана патологія і корекція порушень гомеостазу жителів Карпатського регіону з врахуванням дії несприятливих факторів», № держреєстрації 0121U110808. Дисертантка виконувала окремі фрагменти програми.

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

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, викладені в дисертації Бучок Ольги Володимирівни, є достовірними та обґрунтованими, що забезпечується достатньою кількістю обстежених (120 пацієнтів) та високим науково-методичним рівнем досліджень з використанням сучасних інформативних клінічних, біохімічних, імунологічних та молекулярно-генетичних методів дослідження та різнопланової статистичної обробки результатів. Дизайн дослідження є методично правильним. Слід відмітити чіткість і деталізацію викладення та обґрунтування мети і завдань дослідження. Дисертантка провела систематизацію, статистичний та інформаційний аналіз, узагальнення виявлених у дослідженні закономірностей. Висновки повністю

відповідають поставленим завданням та логічно впливають із отриманих результатів дослідження. Ретельний аналіз фактичного матеріалу переконливо свідчить про достовірність отриманих результатів, а їх обговорення, висновки та практичні рекомендації дозволяють судити про достатній рівень обґрунтованості сформульованих авторкою наукових положень.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Оцінюючи найважливіші здобутки дисертаційного дослідження, варто вказати на результати, що мають вагому наукову новизну. Зокрема, в роботі вперше виявлено вірогідно нижчі рівні вітаміну D у хворих на хронічний гепатит С коморбідний із хронічним панкреатитом порівняно з хворими на ХГС без ХП та встановлено, що рівні вітаміну D найнижчі при високій некрозапальній активності печінки та вираженому фіброзі. Уточнено наукові дані про взаємозв'язок між активністю запального процесу за рівнями аланінамінотрансферази, виразністю морфологічних змін печінки та рівнем вітаміну D в крові. Доповнено існуючі дані про клініко-патогенетичні особливості перебігу хронічного гепатиту С коморбідного із хронічним панкреатитом, які в таких пацієнтів полягають у достовірному переважанні кишкової диспепсії та проявляються метеоризмом і розладами випорожнень. Встановлено, що у хворих на ХГС+ХП із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози та зниженим рівнем вітаміну D реєструються більш виразні зміни цитокінового профілю за рахунок переважання прозапального та профіброгенного компонента, глибші стадії фіброзу і вища активність некрозапального процесу печінки.

Обґрунтовано наукові дані та розширено уяву про вплив реплікативної активності вірусу гепатиту С на панкреатоцит з формуванням екзокринної недостатності підшлункової залози. Доповнено дані щодо зв'язку вірусного навантаження з рівнями прозапальних цитокінів, фекальної еластази-1 (ФЕ-1) та

вмістом вітаміну D в крові. Виявлено, що у хворих на ХГС+ХП рівні прозапальних цитокінів ІЛ-6 та неоптерину позитивно корелюють з вірусним навантаженням і зворотно корелюють з рівнем ФЕ-1. У хворих на ХГС коморбідний з ХП встановлено наявність негативної кореляції між рівнем вітаміну D та вірусним навантаженням та позитивної кореляції – з рівнем ФЕ-1. Отримано нові наукові дані щодо негативної кореляції між вмістом вітаміну D в крові та рівнем профіброгенного цитокіна трансформуючого фактора росту- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) у хворих на ХГС+ХП із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози (ЗСНПЗ).

Практичний результат роботи полягає в удосконаленні лікувальної тактики для 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 веде до виразного регресу проявів гепатобіліарної дисфункції, астеновегетативного і диспептичного синдромів, чим знижує ситуативну тривожність та покращує якість життя цих пацієнтів.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Одержані результати науково обґрунтовані і мають суттєве теоретичне та практичне значення. Виконана робота дозволяє покращити діагностику та лікування хворих на ХГС коморбідний з хронічним панкреатитом.

Отримані результати дослідження впроваджені в лікувально-діагностичну діяльність кабінету амбулаторного прийому та відділення для дорослих КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатської обласної ради», терапевтичного відділення №2 КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Ужгородської міської ради», ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», відділення внутрішніх хвороб КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня №2», а також у науково-методичну роботу кафедри факультетської терапії,

кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб, кафедри госпітальної терапії медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет», кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики - сімейної медицини ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

### **Оцінка структури, змісту та форми дисертації.**

Структура дисертаційної роботи сформована за класичною схемою та повністю відповідає діючим вимогам до робіт такого типу. Дисертаційна робота викладена на 182 сторінках друкованого тексту та містить наступні розділи: анотація українською та англійською мовами, вступ, розділ 1 (огляд літератури), розділ 2 (матеріали та методи дослідження), розділи 3, 4 і 5 із викладом результатів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел, додатки. Список літератури включає 231 джерело, із них 32 кирилицею і 199 латиницею. Дисертація ілюстрована 21 рисунком та 20 таблицями.

В анотації стисло представлені основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення. Вступ охоплює всі необхідні компоненти та написаний у відповідності до діючих вимог. У вступі підкреслена актуальність теми, сформульовані мета і завдання дослідження, вірно обрані предмет і об'єкт дослідження, послідовно викладена наукова новизна дослідження, чітко сформульоване практичне значення отриманих результатів дослідження.

Перший розділ (огляд літератури, 27 стор.) містить достатньо детально представлені сучасні дані щодо актуальності та розкриття різних аспектів проблеми за обраною тематикою дисертаційного дослідження. За відсотковим співвідношенням (менше 20% основного тексту) відповідає вимогам.

Другий розділ (матеріали та методи дослідження, 15 стор.) містить інформацію щодо дизайну, характеристики учасників і використаних методів

дослідження, у тому числі статистичних. Всі застосовані методи дослідження є сучасними та відповідають поставленій меті та завданням дослідження. Також у дослідженні було дотримано основні біоетичні норми Гельсінської декларації, що підтверджено витягом із протоколу №14/2 засідання комісії з біоетики ДВНЗ «Ужгородський національний університет» від 16.11.2023 р.

Третій розділ дисертації «Клінічний перебіг хронічного гепатиту С коморбідного з хронічним панкреатитом» (9 стор.) присвячений результатам першого етапу дослідження. Виявлено, що у 60% хворих на ХГС було додатково діагностовано ХП. Встановлено, що хворі на ХГС коморбідний з ХП мають важчий клінічний перебіг, ніж хворі на ХГС, в них частіше виявляється синдром кишкової диспепсії, синдром гепатобіліарної дисфункції та астеновегетативний синдром.

В четвертому розділі «Біохімічні та імунологічні особливості хронічного гепатиту С коморбідного з хронічним панкреатитом та показники якості життя» (19 стор.) висвітлено роль цитокінового дисбалансу в патогенезі захворювання, біохімічні особливості ХГС коморбідного з ХП і якість життя таких пацієнтів залежно від ферментативної активності підшлункової залози та рівня вітаміну D. У хворих на ХГС+ХП із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози були зареєстровані більш виразні зміни цитокінового профілю, за рахунок переважання прозапального та профіброгенного компонента, та високі ступені некрозапальної активності печінки та фіброзу. Виявлено, що рівні ІЛ-6 та неоптерину позитивно корелюють з вірусним навантаженням і зворотно корелюють з рівнем ФЕ-1. Встановлено, що рівень вітаміну D найнижчий за умови зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози та при високій некрозапальній активності печінки і вираженому фіброзі. Зареєстрована позитивна кореляція між рівнями вітаміну D та рівнями фекальної еластази-1 і негативна кореляція між рівнями вітаміну D та вірусним навантаженням і рівнем профіброгенного цитокіна (ТФР- $\beta$ ). Виявлено, що показники якості життя у

хворих на ХГС+ХП позитивно корелюють з рівнем вітаміну D – при підвищенні рівня вітаміну D якість життя (ЯЖ) покращується, а рівень ситуативної тривожності негативно корелює з рівнем вітаміну D. Також у хворих на ХГС+ХП із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози встановлена позитивна кореляція між рівнем фекальної еластази-1 та всіма показниками якості життя.

П'ятий розділ дисертації «Ефективність комплексного лікування у хворих на хронічний гепатит С із супутнім хронічним панкреатитом» (19 стор.) містить інформацію про вплив проведеного комплексного лікування із застосуванням поліферментного препарату 25000 та вітаміну D в добовій дозі 4000 МО у хворих на ХГС коморбідний з ХП. Доведено, що запропоноване лікування веде до швидкої нормалізації АлАТ, АсАТ, загального білірубіну, сприяє усуненню цитокінового дисбалансу, покращує зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози та сприяє виразному регресу проявів гепатобіліарної дисфункції, чим знижує ситуативну тривожність та підвищує якість життя цих пацієнтів.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів» (12 стор.) здобувачка проводить узагальнення основних результатів дослідження та аналізує їх у контексті співставлення з даними світових досліджень. Загалом, отримані результати дисертаційного дослідження відповідають основним тенденціям світових досліджень, а ряд положень та отриманих даних статистичного аналізу окреслені автором вперше, що дає можливість оптимізувати діагностику та лікування хворих на ХГС коморбідний з ХП.

Розділ «Висновки» містить 6 структурованих висновків, які відповідають завданням дослідження. Після висновків подано розділ «Практичні рекомендації», що складається з трьох пунктів, кожен із яких описує можливості впровадження отриманих в дисертації результатів у практичну медицину.

Список літератури складається із 231 джерела інформації, посилання на які зроблено відповідно до діючих вимог. Наприкінці дисертації здобувачка наводить «Додатки». Зокрема, «Додаток А» містить список публікацій за темою дисертації, а у «Додаток Б» наведені акти впровадження результатів дисертаційного дослідження в практичну охорону здоров'я та в навчальний процес ряду ВНЗ України.

**Повнота викладу наукових досліджень, висновків та рекомендацій у наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.**

Результати дисертації опубліковані у 10 наукових роботах: 2 статті у виданні, яке включено до міжнародних наукометричних баз (SCOPUS), 4 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, а також 4 тези в журналах, збірниках наукових праць, матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій. Основні положення й результати дисертаційного дослідження обговорено та апробовано на засіданні кафедри факультетської терапії (м.Ужгород, 2024р.), 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.).

**Під час розгляду рукопису дисертації порушень академічної доброчесності не виявлено.**

Це підтверджується перевіркою тексту дисертаційної роботи відповідним програмним забезпеченням (Unicheck). Представлена аспіранткою кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису є оригінальним текстом, підготовленим самостійно авторкою Бучок Ольгою Володимирівною.

#### **Зауваження до змісту та оформлення дисертаційної роботи.**

Оцінюючи в цілому позитивно контекст і оформлення дисертаційної роботи Бучок О.В., слід відмітити й наявність окремих недоліків, що в цілому не мають принципового значення. Дисертація не позбавлена деяких граматико-стилістичних помилок, мають місце поодинокі не дуже вдалі вислови, окремі таблиці насичені цифровим матеріалом, що, ймовірно, дещо ускладнює доступне сприйняття інформації. Проте зазначені зауваження не зменшують теоретичного значення та науково-практичної цінності дисертаційної роботи і не мають негативного впливу на загальне позитивне враження від роботи.

В процесі ознайомлення з роботою до дисертантки виникли деякі запитання, на які хотілося б почути відповіді:

1. Уточніть, будь ласка, яким чином відбувався відбір хворих?
2. Як Ви оцінювали ефективність саме ферментної терапії і якими були отримані результати?

#### **ВИСНОВОК**

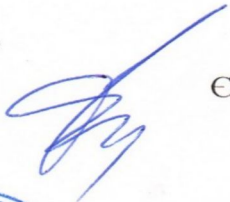
Дисертаційна робота Бучок Ольги Володимирівни на тему «Клініко-патогенетичні особливості та обґрунтування лікування хворих на хронічний

гепатит С у коморбідності із хронічним панкреатитом» є самостійною, завершеною науково-дослідною роботою.

Дисертаційна робота Бучок Ольги Володимирівни «Клініко-патогенетичні особливості та обґрунтування лікування хворих на хронічний гепатит С у коморбідності із хронічним панкреатитом» 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), а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент:

Завідувачка кафедри пропедевтики  
внутрішніх хвороб  
медичного факультету ДВНЗ «УжНУ»,  
доктор медичних наук, професор

  
Єлизавета СІРЧАК

Підпис д.мед.н., проф. Сірчак Є.С. засвідчую  
Вчений секретар ДВНЗ «УжНУ»



  
Олена МЕЛЬНИК