

РЕЦЕНЗІЯ

кандидата медичних наук, доцента кафедри анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, Міськіва Василя Андрійовича на дисертаційну роботу Лаб'як Ірини Геннадіївни на тему: «Клініко-патоморфологічні особливості пошкодження печінки при коронавірусній хворобі (COVID-19), цукровому діабеті 2 типу та при їх поєднанні», поданої до захисту у разову спеціалізовану вчену раду ДФ 20.601.114 при Івано-Франківському національному медичному університеті МОЗ України, що утворена згідно наказу ректора № 541 від 29.04.2026 р., для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

1. Обґрунтування вибору теми дослідження.

Коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19) – це захворювання, яке спричинене новим штамом коронавірусу, що викликає тяжкий гострий респіраторний синдром (атипова пневмонія) (SARS-CoV-2). 31 грудня 2019 року Всесвітня організація охорони здоров'я вперше дізналася про цей новий вірус із серії випадків вірусної пневмонії, зареєстрованих в Ухані, Китайська Народна Республіка.

Пандемія COVID-19, актуалізувала проблему системного ураження органів та тканин, оскільки вже на ранніх етапах було встановлено, що патологічний процес не обмежується лише респіраторною системою. Підвищений ризик розвитку тяжкого перебігу COVID-19 мали люди віком 60 років і старше, а також ті, хто мав супутні захворювання, такі як гіпертонія, серцево-судинні захворювання, проблеми, ожиріння або рак. У сучасних дослідженнях печінка розглядається як один із ключових органів-мішеней при COVID-19 у зв'язку з високою чутливістю гепатоцитів і холангіоцитів до системного запалення, гіпоксії, ендотеліальної дисфункції та мікроциркуляторних порушень (Thomas Marjot, 2021)

Особливої актуальності проблема набуває у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, який супроводжується хронічним низькоінтенсивним

запаленням, інсулінорезистентністю, генералізованою мікроангіопатією та метаболічними порушеннями. Встановлено, що наявність ЦД 2 типу асоціюється з тяжчим перебігом COVID-19, вищою частотою поліорганної недостатності та летальності (Matteo Apicella, 2020)

За даними сучасної літератури, механізми печінкового ушкодження при COVID-19 мають багатокомпонентний характер і включають: прямий цитопатичний вплив вірусу; цитокін-опосередковане ушкодження; ендотеліальну дисфункцію; мікротромбоз синусоїдального русла; гіпоксично-ішемічні зміни; медикаментозно-індуковану гепатотоксичність (Antonio Saviano, 2021).

Разом із тим, попри значну кількість досліджень, питання морфогенезу ураження печінки при поєднанні COVID-19 та ЦД 2 типу залишається дискусійним. У науковій літературі продовжується обговорення того, який із механізмів є провідним — прямий вірусний цитопатичний ефект чи вторинні судинно-запальні зміни. Частина авторів розглядає печінкове ушкодження переважно як наслідок системної ендотеліопатії та мікроциркуляторної дисфункції, тоді як інші акцентують увагу на ролі цитокінового шторму та метаболічної декомпенсації при ЦД 2 типу. Дискусійним залишається і питання, чи є зміни печінкових проб відображенням безпосереднього ураження печінки, чи лише неспецифічним маркером тяжкості системного процесу.

У зв'язку з цим проведення комплексного клініко-патоморфологічного, ультраструктурного та лабораторно-біохімічного аналізу ураження печінки при COVID-19, цукровому діабеті 2 типу та їх поєднанні є своєчасним і доцільним. Обраний напрям дослідження відповідає сучасним тенденціям розвитку патологічної анатомії, спрямованим на інтеграцію морфологічних та клініко-лабораторних даних, і має вагоме значення для поглиблення уявлень про патоморфогенез коморбідних станів.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Івано-Франківського національного медичного університету та є складовою частиною комплексної науково-дослідної теми кафедри патологічної анатомії «Підвищення ефективності морфологічної діагностики захворювань у дорослих та дітей за наявності коморбідної патології» (номер державної реєстрації 0121U110770, термін виконання – 2021-2026 роки).

3. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Рівень обґрунтованості наукових положень, викладених у дисертаційній роботі, є високим і визначається насамперед чітко сформульованим методологічним базисом дослідження, послідовністю виконання та комплексним підходом та адекватними методами статистичного аналізу отриманих результатів, а саме використання таблиць спряженості, кореляційного аналізу, що в свою чергу, дозволило встановити взаємозв'язок між патоморфологічними змінами печінки її функцією та отриманими біохімічними показниками. Автор забезпечила належну репрезентативність досліджуваного матеріалу, що дозволило провести коректне порівняння між групами та отримати статистично і клінічно значущі дані.

Достовірність результатів підтверджується використанням комбінації методів якісного та кількісного аналізу, зокрема морфологічного, ультраструктурного та лабораторно-біохімічного, що забезпечило багаторівневу верифікацію встановлених змін. Висока точність отриманих показників підтверджується їх узгодженістю при використанні різних методів і дозволяє розглядати отримані результати як надійну доказову базу для формулювання наукових узагальнень.

Варто зазначити, що представлені у роботі положення не лише доповнюють існуючі наукові уявлення, але й формують підґрунтя для

подальших досліджень у даному напрямі, що додатково підкреслює їх обґрунтованість та значущість.

4. Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у вирішенні важливого наукового завдання, що стосується поглиблення уявлень про морфологічні та патогенетичні особливості ураження печінки при коронавірусній хворобі (COVID-19), цукровому діабеті 2 типу та їх поєднанні на основі комплексного клініко-патоморфологічного підходу.

У роботі вперше здійснено системне зіставлення клінічних, морфологічних і лабораторних характеристик ураження печінки у чітко стратифікованих групах пацієнтів, що дозволило не лише деталізувати особливості ізольованого перебігу кожної патології, але й обґрунтувати специфіку їх взаємодії при коморбідності. А це дозволило деталізувати провідні патогенетичні механізми ураження печінки та розширити сучасні уявлення про механізми розвитку мультиорганної дисфункції.

Принципово новим є встановлення відмінностей у структурі причин смерті та ускладнень залежно від варіанту патології, що дозволило виділити характерні клініко-патоморфологічні профілі перебігу захворювань. Виявлені закономірності мають значення для розуміння тяжкості стану пацієнтів та можуть бути використані у прогностичному аспекті.

Вперше обґрунтовано концепцію лабораторно-біохімічних фенотипів критичного перебігу, які відображають різні патогенетичні варіанти ураження печінки: цитолітичний, метаболічно-диспротеїнемічний та синергічний запально-коагуляційний. Це дозволяє інтегрувати лабораторні показники у систему оцінки тяжкості патологічного процесу.

Важливим досягненням є виділення трьох морфологічних фенотипів ураження печінки, що відображають домінуючі механізми ушкодження – метаболічний, судинний і комбінований. Такий підхід забезпечує перехід від описової характеристики змін до їх патогенетичної інтерпретації.

Суттєво доповнено існуючі уявлення за рахунок ультраструктурного аналізу, який дозволив виявити субклітинні механізми ушкодження гепатоцитів і компонентів мікроциркуляторного русла, що лежать в основі формування виявлених морфологічних змін. Отримані дані свідчать про різноспрямовані, але взаємопов'язані механізми пошкодження при ізольованих і коморбідних станах.

Новизною також є встановлення диференційованих взаємозв'язків між лабораторними показниками та морфологічними змінами печінки, що дозволило обґрунтувати їх неоднакову діагностичну цінність залежно від варіанту патології та стадії процесу.

Таким чином, отримані результати мають суттєве наукове значення, поглиблюють сучасні уявлення про патоморфогенез ураження печінки при COVID-19, цукровому діабеті 2 типу та їх поєднанні та формують нові підходи до їх інтерпретації.

5. Практичне значення результатів дослідження

Практична значущість виконаного дослідження визначається можливістю використання його результатів для оптимізації морфологічної оцінки уражень печінки в умовах поєднаної патології. Запропонований підхід до узагальнення морфологічних змін дозволяє більш чітко ідентифікувати провідні механізми ушкодження та підвищує обґрунтованість патологоанатомічного висновку.

Багатофакторний підхід та використання різних патоморфологічних методів дослідження, у поєднанні з статистичною обробкою даних, дозволили сформулювати аргументовані практичні рекомендації як для морфологів так і для клініцистів.

Особливо цінним є стратифікація морфологічної оцінки уражень печінки на фенотипи:

- токсико-метаболічний;
- судинно-тромботичний;

- метаболічно-адаптивний.

Результати дослідження варто оформити у вигляді нововведень, методичних рекомендацій чи інформаційних листів, які можуть бути застосовані при проведенні клініко-патоморфологічних конференцій, аналізі летальних випадків та формуванні клінічних розборів, сприяючи покращенню міждисциплінарної взаємодії між патологоанатомами і клініцистами.

У цілому результати дисертаційної роботи мають прикладний характер і можуть бути інтегровані у практику охорони здоров'я з метою підвищення якості діагностики та клінічної інтерпретації патологічних змін.

6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні результати дисертаційної роботи викладено у 14 наукових публікаціях, із яких 5 статей у наукових фахових виданнях України, 9 – у матеріалах науково-практичних конференцій та конгресі з міжнародною участю. Обсяг та рівень публікацій свідчать про завершеність проведеного дослідження та його відповідність сучасним вимогам до дисертаційних робіт.

7. Структура та зміст дисертації.

Дисертаційна робота має впорядковану та чітко структуровану побудову, що забезпечує послідовне розкриття теми дослідження відповідно до визначеної мети та завдань. Логіка викладення матеріалу є обґрунтованою: від узагальнення сучасних літературних даних до представлення результатів власних досліджень, їх інтерпретації та формулювання підсумкових положень. Дисертація викладена на 231 сторінці друкованого тексту (153 – основного тексту), ілюстрована 41 таблицею та 60 рисунками (не враховуючи додатків).

Анотація дисертації подана українською та англійською мовами, відображає основні результати роботи та оформлена відповідно до чинних вимог.

У вступі наведено обґрунтування актуальності теми, визначено мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, охарактеризовано методи, наукову новизну, практичне значення, особистий внесок автора та апробацію результатів. Вступ є змістовним, логічно завершеним і формує цілісне уявлення про концепцію дослідження.

Розділ 1 «Патогенетичні та морфологічні аспекти пошкодження печінки при COVID-19, цукровому діабеті 2 типу та при їх поєднанні (огляд літератури)» (20 сторінок) структурований на підрозділи: 1.1. «Етіопатогенетичні та морфологічні особливості коронавірусної хвороби (COVID-19)»; 1.2. «Сучасні уявлення про морфологічні прояви пошкодження печінки при цукровому діабеті 2 типу»; 1.3. «Перехресні механізми та клініко-патоморфологічні особливості при поєднанні COVID-19 і цукрового діабету 2 типу». Розділ містить 1 таблицю. Розділ має аналітичний характер, відзначається системністю викладення та формує наукове підґрунтя дослідження.

Розділ 2 «Матеріал і методи дослідження» (4 сторінки) виконаний на високому методичному рівні та повністю відповідає сучасним вимогам до клініко-морфологічних досліджень. У розділі чітко окреслено дизайн дослідження, наведено характеристику вибірки та принципи формування трьох груп спостереження, що є співставними за основними демографічними показниками. Детально обґрунтовано критерії включення та виключення, що свідчить про методологічну виваженість дослідження та мінімізацію можливих систематичних похибок.

Особливої уваги заслуговує комплексний підхід до дослідження, який поєднує клініко-патологоанатомічний аналіз, лабораторно-біохімічні методи, світлооптичне та ультраструктурне дослідження. Така багаторівнева методологія дозволяє всебічно оцінити патологічні процеси та значно підсилює доказову базу роботи. Методи морфологічного аналізу описані послідовно, із зазначенням основних етапів підготовки матеріалу, що забезпечує відтворюваність результатів.

Застосування стандартизованих напівкількісних шкал (зокрема METAVIR) та уніфікованих критеріїв оцінки сприяє об'єктивізації результатів. Важливим є врахування автором потенційного впливу постмортальних змін, а також дослідження кількох ділянок печінки, що підвищує репрезентативність морфологічного аналізу. Статистична обробка виконана із використанням адекватних методів відповідно до характеру розподілу даних. Розділ містить 5 таблиць і є достатнім для повного розуміння організації дослідження.

Розділ 3 «Клініко-патологоанатомічний аналіз летальних випадків при COVID-19, цукровому діабеті 2 типу та їх поєднанні» (8 сторінок) присвячений системній характеристиці досліджуваних груп. У розділі представлено детальний аналіз клінічних даних, супутньої патології, безпосередніх причин смерті та основних патоморфологічних змін. Проведено порівняльний аналіз між групами, що дозволило виявити специфічні особливості перебігу захворювань за умов ізолюваної та коморбідної патології.

Автором обґрунтовано продемонстровано відмінності у структурі летальності та характері ускладнень, що має важливе значення для розуміння патогенезу досліджуваних станів. Розділ логічно структурований, результати подані послідовно та узгоджуються із загальною концепцією роботи. Він виконує важливу функцію базового клініко-анатомічного етапу дослідження, формуючи підґрунтя для подальшого аналізу лабораторних і морфологічних змін. Розділ містить 3 таблиці.

Розділ 4 «Аналіз біохімічних та коагуляційних показників крові» є важливим складовим етапом дослідження, що забезпечує клініко-лабораторне підґрунтя для морфологічної інтерпретації. У розділі детально проаналізовано показники цитолізу, холестазу, вуглеводного обміну, системного запалення, а також параметри системи гемостазу (протромбіновий час, МНВ, фібриноген тощо).

Аналіз проведено з урахуванням міжгрупових відмінностей, що дозволило виділити характерні лабораторні профілі для кожної з досліджуваних груп. Важливою перевагою є поєднання описового та статистичного аналізу, що забезпечує обґрунтованість отриманих результатів. Значна кількість ілюстративного матеріалу (18 таблиць і 13 рисунків) підвищує наочність і сприяє кращому сприйняттю даних. Розділ є змістовно завершеним і відіграє ключову роль у формуванні уявлень про патогенетичні механізми ураження печінки.

Розділ 5 «Патоморфологічна характеристика печінки при COVID-19, цукровому діабеті 2 типу та їх поєднанні» (43 сторінки) є центральним у дисертаційній роботі. Він включає два підрозділи: 5.1. «Світлооптична характеристика морфологічних змін печінки»; 5.2. «Ультраструктурні особливості печінки».

У підрозділі 5.1 представлено детальний аналіз гістологічних змін із характеристикою стеатозу, некротичних, запальних та фібротичних процесів, а також порушень мікроциркуляції. Підрозділ 5.2 суттєво поглиблює результати за рахунок електронно-мікроскопічного дослідження, що дозволяє оцінити субклітинні механізми ушкодження, включаючи зміни мітохондрій, ендотелію синусоїдів та прояви мікроангіопатії.

Розділ характеризується високим рівнем деталізації, логічною послідовністю викладу та значною доказовою базою. Ілюстративний матеріал (7 таблиць і 41 рисунок) є інформативним і якісно доповнює текст. Отримані результати мають важливе значення для розуміння морфогенезу ураження печінки при досліджуваних станах.

Розділ 6 «Взаємозв'язки між біохімічними показниками та морфологічними змінами» (19 сторінок) присвячений інтеграції отриманих результатів шляхом встановлення залежностей між лабораторними та морфологічними показниками.

У розділі продемонстровано системний підхід до аналізу даних, що дозволяє виявити закономірності взаємодії між різними рівнями

патологічного процесу. Проведений статистичний аналіз є обґрунтованим і сприяє підвищенню достовірності висновків. Встановлені взаємозв'язки мають не лише теоретичне, а й практичне значення, оскільки можуть бути використані для клінічної інтерпретації стану пацієнтів. Розділ містить 7 таблиць і 6 рисунків, є логічним завершенням роботи та підкреслює її інтегративний характер.

Розділ «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» (25 сторінок) містить комплексне осмислення отриманих даних у контексті сучасних наукових уявлень. Розділ є концептуально важливим, забезпечує цілісність сприйняття результатів та їх наукову інтерпретацію.

Висновки (6 позицій) відповідають меті та завданням дослідження, є обґрунтованими та логічно випливають із отриманих результатів. Висновки є чіткими, конкретними та відображають наукову новизну роботи.

Практичні рекомендації мають прикладний характер і можуть бути впроваджені у практичну діяльність. Рекомендації є обґрунтованими та орієнтованими на практичне застосування.

Список використаних джерел налічує 223 найменування (25 – кирилицею, 198 – латиницею), оформлений відповідно до чинних стандартів. Джерельна база є достатньою, сучасною та репрезентативною.

Додатки доповнюють основний текст дисертації та оформлені відповідно до нормативних вимог. Додатки є інформативними та доцільними.

8. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.

Зауваження.

1. У тексті дисертації зустрічаються окремі граматичні та стилістичні помилки.
2. Не дотримано єдиного підходу до пунктуаційного оформлення підписів до рисунків після слова «забарвлення».

3. На рисунку 5.9 наявна позначка, яка не відображена в підписі під ним.

Питання

1. У представленому аналізі, виконаному на підставі карт стаціонарних хворих, звертає на себе увагу, що у пацієнтів із поєднанням COVID-19 та ЦД 2 типу частіше реєструється підвищений гематокрит ($>0,46$ л/л) і рідше — знижений ($<0,38$ л/л) порівняно з ізольованими групами. З огляду на відомі механізми системного запалення, ендотеліальної дисфункції та пригнічення еритропоезу, така тенденція потребує додаткового пояснення:
 - Чи не вважаєте Ви, що виявлені відмінності рівня гематокриту у коморбідній групі можуть бути зумовлені не стільки змінами еритропоезу, скільки варіаціями об'ємного статусу пацієнтів — зокрема дегідратацією (у тому числі осмотичною при гіперглікемії), особливостями інфузійної терапії та фазністю перебігу захворювання на момент забору крові?
 - Чи проводилась у Вашому дослідженні стандартизація часу визначення гематокриту (при госпіталізації, у розпалі захворювання чи в термінальній фазі), а також корекція на супутні фактори — рівень глікемії, обсяг інфузійної терапії, показники запалення — які могли б суттєво впливати на інтерпретацію цих результатів?
2. З огляду на те, що пацієнти з цукровим діабетом 2 типу тривало отримують різні групи цукрознижувальної терапії, які здатні впливати як на метаболічний статус, так і на функціонально-морфологічний стан печінки, виникає закономірне питання:
 - Чи вивчався у Вашому дослідженні вплив окремих груп цукрознижувальних препаратів — зокрема метформіну, інсулінотерапії, інгібіторів SGLT2 або препаратів

сульфонілсечовини — на характер печінкових змін та лабораторні показники у пацієнтів із COVID-19?

- Чи проводився аналіз можливого модифікуючого ефекту антидіабетичної терапії на вираженість цитолітичного синдрому, холестатичних змін або мікроциркуляторних порушень, з огляду на відомі плейотропні, протизапальні та ендотеліопротективні властивості окремих цукрознижувальних засобів?

3. Які саме морфологічні ознаки активації клітин Купфера були Вами виявлені у досліджуваному матеріалі?

9. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Згідно з наданим експертним висновком щодо перевірки на наявність академічного плагіату, у дисертаційній роботі Лаб'як І.Г. «Клініко-патоморфологічні особливості пошкодження печінки при коронавірусній хворобі (COVID-19), цукровому діабеті 2 типу та при їх поєднанні» ознак плагіату не виявлено. Рівень оригінальності роботи є високим: коефіцієнт подібності 1 становить 3,23%, коефіцієнт подібності 2 – 0,46%. Отримані результати свідчать про дотримання здобувачкою принципів академічної доброчесності при виконанні дисертаційного дослідження.

Висновок

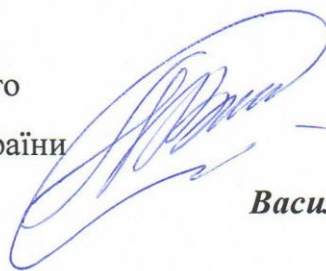
Наукова праця Лаб'як Ірини Геннадіївни «Клініко-патоморфологічні особливості пошкодження печінки при коронавірусній хворобі (COVID-19), цукровому діабеті 2 типу та при їх поєднанні» виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Кіндратів Ельвіра Олександрівни є самостійним, завершеним науковим дослідженням, у якому отримано нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у встановленні клініко-патоморфологічних, ультраструктурних та лабораторно-біохімічних особливостей ураження печінки при COVID-19, цукровому діабеті 2 типу та їх коморбідному перебігу. Отримані результати характеризуються належним

рівнем достовірності та мають важливе практичне значення.

Дисертаційна робота ЛАБ'ЯК Ірини Геннадіївни «Клініко-патоморфологічні особливості пошкодження печінки при коронавірусній хворобі (COVID-19), цукровому діабеті 2 типу та при їх поєднанні», за актуальністю, методичним рівнем виконання, використанням сучасних методів дослідження, науковою новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю і достовірністю наукових положень і висновків відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 та Постановою Кабінету Міністрів України від 19 травня 2023 р. № 502 щодо здобуття ступеня доктора філософії та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом МОН України від 12.01.2017 р. № 40 а її автор, Лаб'як Ірина Геннадіївна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Рецензент:

доцент кафедри анатомії людини
Івано-Франківського національного
медичного університету, МОЗ України
кандидат медичних наук, доцент



Василь МІСЬКІВ

09.06.2026 р.

