

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U000024

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 03-01-2025

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Марошан Моніка Тиборівна

2. Monika T. Maroshan

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-5878-3229

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 222

Назва наукової спеціальності: Медицина

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Медицина

Дата захисту: 14-02-2025

Спеціальність за освітою: лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

Код за ЄДРПОУ: 02070832

Місцезнаходження: вул. Підгірна, буд. 46, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 7517

Повне найменування юридичної особи: Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

Код за ЄДРПОУ: 02070832

Місцезнаходження: вул. Підгірна, буд. 46, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

Код за ЄДРПОУ: 02070832

Місцезнаходження: вул. Підгірна, буд. 46, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76.29.29, 76.29.34, 76.29.50.17, 76.31.29

Тема дисертації:

1. Клініко-патогенетичні особливості печінкової енцефалопатії у хворих на цироз печінки при COVID-19 та їх корекція
2. Clinical and Pathogenetic Features of Hepatic Encephalopathy in Liver Cirrhosis Patients with COVID-19, and Their Correction

Реферат:

1. В наукове дослідження включено 126 хворих на цироз печінки (ЦП) та печінкову енцефалопатію (ПЕ) при COVID-19. Наукове дослідження виконано в трьох етапах: після виписки зі стаціонару (I етап), на амбулаторному етапі спостереження за хворими на ЦП та ПЕ при COVID-19 (через 1 місяць – II етап), а також через 1 місяць після проведеного комплексного лікування, що призначено хворим на амбулаторному етапі спостереження (III етап). В обстежених хворих найчастішим етіологічним фактором формування ЦП при COVID-19 виявилось зловживання алкоголем – у 41,3 % пацієнтів. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) як етіологічний фактор формування ЦП встановлена в 34,1 % обстежених, а вірусна етіологія ЦП (інфікування вірусом гепатитів В, С, D або їх комбінація) виявлена у 24,6 % хворих. Серед обстежених

пацієнтів з ЦП, що перехворіли COVID-19, на етапах наукового дослідження важкість захворювання частіше відповідала класу В за Child-Pugh – у 50,0 % випадків (стадія субкомпенсації) та класу С за Child-Pugh – у 33,3 % хворих (стадія декомпенсації). Важкість класу А за Child-Pugh (стадія компенсації) виявлено у 16,7 % хворих на ЦП при COVID-19. Узагальнення проведених методів щодо визначення ступеня ПЕ у хворих на ЦП при COVID-19 вказує, що у хворих на ЦП при COVID-19 на I етапі дослідження класу А за Child-Pugh встановлено переважно латентну форму ПЕ (у 42,9 % пацієнтів), тоді як у пацієнтів класу В за Child-Pugh у 46,0 % випадків встановлено ПЕ I ст., а в 35,0 % обстежених – ПЕ II ст., тоді як латентну ПЕ діагностовано у 19,0 % пацієнтів. У половини хворих на ЦП класу С за Child-Pugh встановлено ПЕ II ст., тоді як ПЕ I ст. та субклінічну форму ПЕ виявлено у 33,3 % та у 16,7 % обстежених відповідно. Через 1 місяць після стаціонарного лікування у хворих на ЦП при COVID-19 встановлено прогресування вираженості ПЕ. При цьому у всіх пацієнтів з класом А за Child-Pugh діагностовано латентну форму ПЕ. У хворих на ЦП при COVID-19 класу В за Child-Pugh ПЕ II ст. збільшилась на 22,2 % – $p < 0,01$, що супроводжувалось зменшенням кількості хворих на ПЕ I ст. (на 12,7 % – $p < 0,05$), а також осіб із латентною формою ПЕ – на 9,5 % ($p < 0,05$). Тільки у хворих на ЦП при COVID-19 класу С на II етапі дослідження встановлено ПЕ III ст. – у 16,7 % пацієнтів, а також встановлено збільшення кількості осіб із ПЕ II ст. – на 14,2 % ($p < 0,05$). Проте слід зазначити, що перерозподіл між класами важкості за Child-Pugh на I та II етапах наукового дослідження не виявлено. Встановлено прогресування вираженості дисбіозу товстої кишки (ДТК) у хворих на ЦП при COVID-19 на етапах дослідження. Встановлено достовірне зниження рівня орнітину, аланіну, аргініну, тирозину та метіоніну, лейцину у сироватці крові у хворих на ЦП та ПЕ при COVID-19, що супроводжувалось достовірним збільшенням рівня проліну, аспарагіну, цистеїну, глутаміну, валіну та фенілаланіну. При цьому рівень триптофану у сироватці крові у хворих на ЦП та ПЕ при COVID-19 класів А та В за Child-Pugh прямо корелює із показниками серотоніну та мелатоніну у сироватці крові. У хворих на ЦП класу С за Child-Pugh як на I, так і на II етапі спостереження встановлено зворотну залежність ($r = -0,94$; $p < 0,01$ для серотоніну та $r = -0,90$; $p < 0,01$ для мелатоніну). На дисфункцію ендотелію (ДЕ) вказує збільшення рівня ендотеліну-1 та зміна показників у пробі з реактивною гіперемією, що прогресивно погіршується залежно від класів важкості цирозу за Child-Pugh. Кореляційний аналіз дав змогу визначити залежність між порушенням швидкісних показників кровотоку по судинах головного мозку та вираженістю ДЕ у хворих на ЦП та ПЕ при COVID-19. На III етапі наукового спостереження хворим на ЦП та ПЕ при COVID-19 призначено комплексну патогенетично обґрунтовану терапію, що включала базисне лікування (БЛ). Призначене комплексне лікування виявилось ефективним методом не лише для корекції функціонального стану печінки, а й для зменшення вираженості ДТК, нормалізації показників зонуліну, рівня серотоніну та мелатоніну у сироватці крові, вираженості ДЕ, що, у свою чергу, сприяло зменшенню ознак ПЕ у цих пацієнтів. Слід відзначити більш виражену позитивну динаміку на фоні комплексного лікування переважно у хворих на ЦП та ПЕ при COVID-19 класу А за Child-Pugh. Ключові слова: цироз печінки; печінкова енцефалопатія; COVID-19; етіологічний фактор (алкогольна хвороба печінки, неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічний вірусний гепатит В, С, D); дисбіоз товстої кишки; бар'єрна функція кишечника; стадії фіброзу; діагностика (зонулін, аміак, серотонін, мелатонін, дисліпідемія, ультразвукова діагностика, ультразвукова еластографія печінки, нейропсихометричне тестування); лікування (рифаксимін, гепатопротектор (амінокислотний комплекс), масляна кислота, комплексний пребіотик та пробіотик).

2. The scientific study was carried out in three stages: stage I – after discharge from the hospital, stage II – the outpatient observation of COVID-19 patients with cirrhosis (LC) and hepatic encephalopathy (HE) (after 1 month), and stage III – 1 month after the comprehensive treatment prescribed for patients at the outpatient observation stage. The most frequent etiological factor of the formation of LC in the examined COVID-19 patients was alcohol abuse – in 41.3% of patients. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) was found as an etiological factor in the formation of LC in 34.1% of the examined patients, and viral etiology of LC (infection with hepatitis B, C, D virus or their combination) was found in 24.6% of patients. Among the examined patients with LC who had COVID-19 at the stages of the scientific study, the severity of the disease more often corresponded to class B according to Child-Pugh – in 50.0% of cases (subcompensation stage) and class C according to Child-Pugh – in 33.3% of patients

(decompensation stage). Class A according to Child-Pugh (compensation stage) was found in 16.7% of COVID-19 patients with LC. The generalization of the performed methods for determining the degree of HE in COVID-19 patients with LC indicates that patients with Child-Pugh class A had a latent form of HE at the first stage of the study (42.9% of patients), while, among patients of Child-Pugh class B, 46.0% of cases were diagnosed with HE of grade I, 35.0% of the examined patients had HE of grade II, while latent HE was diagnosed in 19.0% of patients. Half of LC patients with Child-Pugh class C were diagnosed with HE of grade II, while 33.3% and 16.7% of the examined patients were diagnosed with HE of grade I and subclinical form of HE, respectively. 1 month after inpatient treatment of COVID-19 patients with LC, the progression of severity of HE was established. At the same time, among Child-Pugh class A patients, a latent form of PE was diagnosed in all examined patients. In LC patients with Child-Pugh class B HE of grade II increased by 22.2% - $p < 0.01$, which was accompanied by a decrease in the number of patients with grade I HE (by 12.7% - $p < 0.05$), as well as patients with a latent form of HE - by 9.5% ($p < 0.05$). Only COVID-19 patients with LC with class C were diagnosed with HE grade III at the II stage of the study (16.7% of patients). Also, an increase of patients with HE of grade II was found - by 14.2% ($p < 0.05$). However, it should be noted that the redistribution between severity classes according to Child-Pugh at the I and II stages of the scientific research was not detected. The progression of the severity of colon dysbiosis (CD) in COVID-19 patients with LC at the stages of the study was observed. A significant decrease was established in the level of ornithine, alanine, arginine, tyrosine and methionine, leucine in the blood serum of COVID-19 patients with LC and HE, which was accompanied by a significant increase in the level of proline, asparagine, cysteine, glutamine, valine and phenylalanine. At the same time, the level of tryptophan in blood serum in COVID-19 patients with LC and HE with Child-Pugh classes A and B directly correlates with the levels of serotonin and melatonin in blood serum. In LC patients with Child-Pugh class C, an inverse relationship was established ($r = -0.94$; $p < 0.01$ for serotonin and $r = -0.90$; $p < 0.01$ for melatonin) at the I and II stages of observation. Endothelial dysfunction (ED) is indicated by an increase in the level of endothelin-1 and a change in indicators in a sample with reactive hyperemia. Correlation analysis allowed to determine the relationship between the violation of blood flow velocity indicators in the vessels of the brain and the severity of endothelial dysfunction (ED) in COVID-19. At the III stage of scientific observation, COVID-19 patients with LC and HE were prescribed complex pathogenetically justified therapy. The prescribed complex treatment turned out to be an effective method not only for correcting the functional state of the liver, but also for reducing the severity of colon dysbiosis (CD), normalizing zonulin indicators, the level of serotonin and melatonin in blood serum, the severity of endothelial dysfunction (CD), which, in turn, contributed to the reduction of signs of HE in patients. A more pronounced positive dynamics against the background of complex treatment should be noted, mainly in COVID-19 patients with LC and HE with Child-Pugh class A. Key words: cirrhosis; hepatic encephalopathy; COVID-19; etiological factor (alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, chronic viral hepatitis B, C, D); colon dysbiosis; intestinal barrier function; stages of fibrosis; diagnostics (zonulin, ammonia, serotonin, melatonin, dyslipidaemia, ultrasound diagnostics, ultrasound elastometry of the liver, neuropsychometric testing); treatment (rifaximin, hepatoprotector (amino acid complex)).

Державний реєстраційний номер ДіР: 0121U110177

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Не застосовується

Підсумки дослідження: Теоретичне узагальнення і вирішення важливої наукової проблеми

Публікації:

- 1. Sirchak YeS., Maroshan MT, Dankanych YeE, Balazh OP, Koval VY Blood coagulation disorders in patients with liver cirrhosis infected COVID-19. Wiadomosci Lekarskie. 2023; Tom LXXV, ISSUE 3: 634-639.
- 2. Сірчак ЄС, Марошан МТ, Поляк МА. Зміна рівня зонуліну та можливості його корекції у хворих на цирроз печінки та печінкову енцефалопатію після COVID-19. Гастроентерологія. 2024;1(58):31-38.

- 3. Сірчак ЄС, Марошан МТ. Прогресування ознак печінкової енцефалопатії у хворих на цироз печінки при COVID-19. Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". 2023; 2 (68): 265-269.
- 4. Сірчак ЄС, Марошан МТ. Рівень амінокислот та їх зв'язок із показниками нейрогормонів серотоніну і мелатоніну в сироватці крові у хворих на цироз печінки та печінкову енцефалопатію після COVID-19. Проблеми клінічної педіатрії. 2023; 4.
- 5. Сірчак ЄС, Марошан МТ, Устич ОВ, Когутич ІІ, Мігляр ВГ, Вайнагій ОМ, Безименник ДІ. Неалкогольна жирова хвороба печінки – провідний етіологічний фактор формування субклінічної форми печінкової енцефалопатії у хворих на цироз печінки після COVID-19. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2024; 1.
- 6. Сірчак ЄС, Марошан МТ. Особливості змін екстракраніальних судин головного мозку у хворих на цироз печінки та печінкову енцефалопатію при COVID-19. Проблеми клінічної педіатрії. 2024; 1(63):107-114.

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0121U110177

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Сірчак Єлизавета Степанівна
2. Yelyzaveta S. Sirchak

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.36

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-6738-0843

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

Код за ЄДРПОУ: 02070832

Місцезнаходження: вул. Підгірна, буд. 46, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Степанов Юрій Миронович

2. Yurii M. Stepanov

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-6721-2468

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 02011781

Місцезнаходження: проспект Слобожанський, буд. 96, Дніпро, Дніпровський р-н., 49074, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шипулін Вадим Петрович

2. Vadym P. Shypulin

Кваліфікація: д.мед.н., професор, 14.01.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-6780-130X

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Код за ЄДРПОУ: 02010787

Місцезнаходження: бульвар Тараса Шевченка, буд. 13, Київ, 01601, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Лазур Яна Василівна

2. Yana V. Lazur

Кваліфікація: к.мед.н., доцент, 14.01.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-7892-4946

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

Код за ЄДРПОУ: 02070832

Місцезнаходження: вул. Підгірна, буд. 46, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Фейса Сніжана Василівна

2. Snizhana V. Feysa

Кваліфікація: к.мед.н., доцент, 14.01.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-5064-8222

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державний вищий навчальний заклад "Ужгородський національний університет"

Код за ЄДРПОУ: 02070832

Місцезнаходження: вул. Підгірна, буд. 46, Ужгород, Ужгородський р-н., 88000, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради**

Горленко Олеся Михайлівна

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Горленко Олеся Михайлівна

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Сабов Вікторія Іванівна

Реєстратор

УкрІНТЕІ

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Тетяна Анатоліївна