

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
Мороз Лариси Василівни на дисертаційну роботу
Данканич Євгенії Еміліянівни на тему: «Клініко-епідеміологічні особливості хронічного гепатиту С у хворих з гелікобактерною інфекцією та їх лікування», яка представлена до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» у створену для разового захисту спеціалізовану вчену раду ДФ 61.051.024 у
ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України

Актуальність розповсюдженості захворювань органів шлунково-кишкового тракту, в тому числі печінки, не залишає сумніву. Хронічний гепатит С на сьогодні надалі залишається проблемою сучасної охорони здоров'я та входить до основних причин смертності та захворюваності у світі. За різними даними, в тому числі Всесвітньої організації охорони здоров'я, епідемічна ситуація з HCV-інфекції має стійку тенденцію до погіршення у світі та близько 180 млн осіб мають верифікований хронічний гепатит С (ХГС). В Україні близько півтора мільйона людей інфіковані хронічним гепатитом С, однак тільки 5-7% із них перебувають під медичним наглядом.

Недостатньо вивченим залишається питання створення уніфікованого протоколу діагностики та лікування гелікобактерної інфекції у хворих на ХГС. У лікуванні *Нр* на сьогодні діючим є п'ятий консенсус Маастрихт-V, згідно якого важливим компонентом ерадикаційної терапії є досягнення ефективної кислотосупресії за допомогою інгібіторів протонної помпи (ІПП) у поєднанні з антибіотиками. Цікавим та недостатньо вивченим є вплив на перебіг ХГС таких захворювань як GERX або *Нр*-асоційовані гастрити.

Гелікобактеріоз є досить поширеною хворобою і зустрічається майже у 60% населення. Індикація Нр є позитивною майже у половини випадків виникнення диспепсій та у 70-90% є причиною виникнення пептичних виразок шлунка та дванадцятипалої кишки. *H. pylori* є збудником, що призводить до захворювання верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, таких як гострий та хронічний гастрит, виразки шлунку чи дванадцятипалої кишки та аденокарциноми шлунку.

Вивчення клінічних, біохімічних та імунологічних особливостей перебігу ХГС при наявності *Helicobacter pylori* (*Hp*) в організмі залишається недостатньо дослідженим. Тому вибір теми даної дисертаційної роботи є обґрунтованим, а тема – актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконувалася у 2018-2020 рр згідно плану наукових досліджень Ужгородського національного університету та є однією із складових державної бюджетної теми №851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики» (номер державної реєстрації 0115U001103), а також наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції» (номер державної реєстрації 0118U004365).

Згідно біоетичної комісії ДВНЗ «УжНУ» (протокол №3/1 від 12 грудня 2018 року) всі матеріали дисертаційної роботи щодо обстеження, проведення лабораторних та інструментальних досліджень, відповідають вимогам норм біоетики та рекомендацій Гельсінської декларації.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації та їх достовірність

Концепція дисертаційного дослідження є добре спланованою, логічною та послідовною. Автор дисертаційної роботи кваліфіковано формулює сутність існуючої проблеми, визначає мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження.

Для досягнення поставленої мети здобувачкою чітко визначено завдання, на які під час дослідження було отримано результати та сформульовано висновки.

Дисертаційне дослідження ґрунтується на аналізі результатів діагностики та лікування пацієнтів, що дали добровільну згоду та не мали критеріїв вилучення, дотримуючись методичних рекомендацій Гельсінської декларації. Кількість обстежених є достатньою — 150 пацієнтів з верифікованим хронічним гепатитом С, у 52 із них виявлено присутність *Helicobacter pylori*. Також сформовано контрольну групу - 30 практично здорових осіб, яка репрезентативна за статтю та віком. Здобувачка при встановленні діагнозу та проведенні лікування дотримувалася наказу дотримувалася наказу Міністерства охорони здоров'я України №729 від 18.07.2016 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при вірусному гепатиті С» та наказу МОЗ України № 943 від 31.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів із стандартизації медичної допомоги при ГЕРХ».

Всі експериментальні дані статистично оброблені і їх достовірність не викликає сумніву. Обсяг наукового матеріалу достатній для обґрунтування і доведення достовірності рекомендацій та висновків, що сформульовані у дисертації.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

У роботі вперше проаналізовано частоту та особливості уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони хворих на ХГС при їх супутньому інфікуванні *Helicobacter pylori*. Вперше встановлено, що частота *Helicobacter pylori* у хворих на ХГС складає 34,7%, але не залежить від трофологічного статусу пацієнта.

Доведено, що у хворих на ХГС за наявності *Helicobacter pylori* частіше реєструються підвищені рівні активності печінкових ферментів (АЛАТ, АСАТ, ГГТП), які корелюють із високим вмістом ІЛ-1 β та ІЛ-6 ($r=0,57$; $p < 0,05$).

Вперше виявлено, що хворі на ХГС за наявності супутнього інфікування *Helicobacter pylori* частіше мають глибокі стадії фіброзу печінки (F2-3), ніж хворі без *Hp*.

Доповнено дані про вплив стандартної ерадикаційної терапії *Hp* у хворих на ХГС на маркери холестазу (ЛФ та ГГТП), що дозволяє припускати наявність взаємозв'язку між інфікованістю *Hp* і синдромом холестазу.

Також модифіковано схему лікування хворих на ХГС шляхом обґрунтування доцільності одночасного додаткового призначення препарату УДХК та *Saccharomyces boulardii* на тлі стандартної ерадикаційної терапії *Hp*. Виявлено, що додаткове призначення УДХК та пробіотика *Saccharomyces boulardii* у хворих на ХГС з *Hp* веде до достовірного ($p < 0,05$) зменшення проявів астеновегетативного та диспептичного синдромів, синдрому правого підребер'я та холестазу, зменшує частоту небажаних явищ, тим і покращує переносимість ерадикаційної терапії та частоту повної ерадикації *Hp*.

Практичне значення отриманих результатів

Дисертаційна робота має практичне значення оскільки результати отриманих клініко-лабораторних та інструментальних досліджень оновлюють та доповнюють сучасні алгоритми ведення хворих з ХГС на тлі гелікобактеріозу.

При виявленні *Hp* хворим на ХГС, особливо з підвищеною масою тіла, необхідно проводити ФГДС для встановлення ступеня ураження слизової оболонки гастродуоденальної зони.

На основі отриманих результатів дослідження запропоновано модифіковану ерадикаційну терапію *Hp* з одночасним додатковим призначенням препарату УДХК та пробіотика *Saccharomyces boulardii* у хворих з ХГС для зменшення чи запобігання небажаних явищ.

Одержані результати дослідження впроваджені в практичну діяльність гастроентерологічного відділення КНП «Закарпатської обласної клінічної лікарні імені А.Новака» ЗОР; відділення для дорослих КНП «Обласної клінічної інфекційної лікарні» Закарпатської обласної ради»; ДУ «Інститут

гастроентерології НАМН України»; відділення внутрішніх хвороб КНП «Тернопільської комунальної міської лікарні № 2», а також у науково-методичну роботу кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб, кафедри факультетської терапії та кафедри госпітальної терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи

Дисертаційна робота має традиційну форму, написана українською мовою, загальним обсягом 176 сторінки комп'ютерного тексту, з яких обсяг основного тексту становить 156 сторінок. Складається з анотацій (англійською та українською мовами), переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Список використаних джерел містить 202 джерел, з яких 38 — кирилицею, 164 — латиницею. Дисертація ілюстрована 11 рисунками та 15 таблицями. Загальний обсяг та структура дисертаційної роботи відповідає вимогам атестаційної комісії МОН України щодо дисертаційних робіт.

Вступ складається із 8 сторінок, де чітко та лаконічно висвітлено актуальність вибраної теми, якій присвячена робота, коротко обґрунтовано важливість наукового пошуку, взаємозв'язок з науковими програмами, сформульовані мета та виділено завдання, предмет дослідження, чітко висвітлена наукова новизна та практичне значення роботи, наведена інформація про впровадження отриманих результатів у практику, апробація та список публікацій. Даний розділ оформлено згідно вимог атестаційної комісії МОН України та містить всі пункти та інтерпретацію.

Розділ 1 присвячений огляду літературних джерел щодо сучасних уявлень про хронічний гепатит С, як полісистемної патології. Особливості уражень гастродуоденальної зони та цитокінової ланки імунної системи у хворих з патологією печінки. Також вивчалось питання поширеності гелікобактеріозу та етапність схем ерадикаційної терапії.

Здобувачка продемонструвала обізнаність у даній проблемі та показала вміння аналізувати складні іноземні джерела щодо мультисистемного підходу до лікування хронічного гепатиту С.

Розділ 2 показано вибір запропонованих методів дослідження, вказує на необхідність їх застосування, в тому числі інструментальних. В ході дослідження обстежено достатню кількість пацієнтів, а чисельність використаних сучасних лабораторних, інструментальних та статистичних методів відповідають вимогам, щодо дисертаційної роботи. Структура дизайну дослідження чітко описана та етапність його проведення обґрунтована. Також висвітлені методики всіх спеціальних методів, що були використані в ході даного дослідження, включаючи методи статистичного аналізу. Обрані методики цілком відповідають завданням дослідження, є сучасними та інформативними.

В **розділі 3** висвітлено гендерні, вікові, епідеміологічні та трофологічні характеристики хворих на хронічний гепатит С при верифікованому *Hp*-інфікуванні. Вивчення гендерних особливостей дозволило встановити, що серед хворих на ХГС та ХГС з *Hp*-інфекцією більшу кількість склали чоловіки - 54,7 % проти 45,3% та на ХГС частіше хворіють особи працездатного віку. Проведено оцінку уражень слизової оболонки гастродуоденальної зони у хворих на хронічний гепатит С з різним трофологічним статусом. Розділ має 14 сторінок, складається з 3 підрозділів, містить 3 таблиці та 6 рисунків.

Розділ 4 складає 13 сторінок, має 2 підрозділи, містить 5 таблиць та 3 рисунки. Проведено аналіз клінічних даних та визначено характерні умовно специфічні симптоми, що фіксувалися більше у пацієнтів з ХГС в поєднанні з *Hp*. За наведеними даними в розділі чітко відображена тенденція зростання рівнів цитокінів при підвищенні ступеня обсіменіння *Hp* слизової оболонки шлунка. У 65,9% досліджуваних виявлялися високі рівні обсіменіння у пацієнтів із високими рівнями прозапальних цитокінів. Даний розділ інтерпретований багатьма рисунками та таблицями, що є інформативно, але обсяг інформації досить громіздкий.

Розділ 5 складає 19 сторінок, розділений на 4 підрозділи та містить 3 таблиці та 5 рисунків. У даному розділі проведено оцінку ступеня вираженості цитолітичного синдрому серед досліджуваних. Зменшення проявів диспептичного синдрому, синдрому правого підребер'я та холестазу та частоти небажаних явищ досягається при застосуванні стандартної ерадикаційної терапії *Нр* УДХК та пробіотика *Saccharomyces boulardii* чим підвищує частоту повної ерадикації *Нр*. Дані отриманих результатів наведені у двох клінічних спостереженнях застосування комбінацій ерадикаційної терапії та наявність небажаних явищ.

Розділ 6 присвячений обговоренню та аналізу результатів обстежень даного дослідження. Даний розділ містить численні аргументи, що наводяться відповідно до отриманих результатів наукового дослідження. Створюється чітке уявлення про виконану роботу і показує вміння здобувачки аналізувати отримані результати, порівнювати їх з даними наукової літератури, робити з них узагальнення. Також застосований системний підхід до вивчення характеристики уражень слизової оболонки ШКТ та ступенем обсіменіння у хворих на хронічний гепатит С. Обсяг розділу- 9 сторінок.

Таким чином, провівши аналіз даної дисертаційної роботи, можу дійти до висновку, що мета та виставлені завдання в ході виконання дослідження були виконані, а дисертація є завершеною науковою кваліфікаційною працею.

Висновки коротко характеризують поставлені завдання даного дослідження, стисло висвітлюють отримані результати та можуть бути основою для застосування практичних рекомендацій.

Список літератури оформлений до бібліографічних вимог та рекомендацій. Переважають іншомовні джерела останніх п'яти років.

Додатки представлені списком публікацій здобувачки під час апробації матеріалів дисертації та актами впровадження.

Зауваження та недоліки дисертаційної роботи

Оцінюючи в цілому позитивно контекст і оформлення дисертаційної роботи Данканич Є.Е, слід відмітити й недоліки, що не мають принципового

значення. Дисертація не позбавлена граматико-стилістичних помилок, не досить вдалих висловів. Однак слід звернути увагу на перенавантаженість окремих таблиць та рисунків, що ускладнює доступне сприйняття інформації.

Вказані побажання та зауваження не зменшують теоретичного значення та науково-практичної цінності дисертаційної роботи і зовсім не перешкоджає загальному позитивному враженню від роботи.

В процесі ознайомлення з роботою до Данканич Євгенії Еміліянівни виникли запитання, на які хотілося б почути відповіді:

1. Чи існує взаємозв'язок між реєстрацією більш глибоких стадій фіброзу печінки у пацієнтів з ХГС та гелікобактеріозом ?
2. Чому клінічна ефективність стандартної ерадикаційної терапії із залученням пробіотики показала меншу ефективність ніж комбінація стандартної ерадикаційної терапії, пробіотики та УДХК серед ваших досліджуваних ?

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікацій)

За результатом комп'ютерного тестування системою пошуку плагіату Unicheck електронної форми дисертації Данканич Євгенії на тему: «Клініко-епідеміологічні особливості хронічного гепатиту С у хворих з гелікобактерною інфекцією та їх лікування», не було виявлено академічного плагіату. Текст представлених метафайлів даної кваліфікаційної наукової роботи є оригінальним.

Повнота викладу основних положень, висновків та рекомендацій

Результати дисертаційної роботи відображені у 12 наукових роботах: 2 статті у виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз (SCOPUS), 3 статті у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, а також 2 статті та 5 тез у журналах, збірниках наукових праць, матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій. Отже, 5 публікацій відповідають вимогам п.11 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 06 березня 2019

року №167 Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів» на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Данканич Євгенії Єміліянівни на тему: «Клініко-епідеміологічні особливості хронічного гепатиту С у хворих з гелікобактерною інфекцією та їх лікування» є самостійною завершеною кваліфікаційною науковою працею. За актуальністю обраної теми, об'єму проведених досліджень, науковою новизною та практичною значимістю отриманих результатів та практичну значимість відповідає вимогам дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 — «Медицина» згідно з п. 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 року №167, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 222 - «Медицина».

Офіційний опонент, завідувачка кафедри
інфекційних хвороб з курсом епідеміології
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
д.мед.н., професор

Мороз Л.В.

Підпис *Мороз Л.В.*
завіряю
ст.експ. відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М.І. Пирогова
Л.В. Мороз
« 11 » 10 2021 р.

