

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Шипуліна Вадима Петровича 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 теми дисертаційної роботи

Актуальність обраної теми зумовлена значним поширенням захворювань печінки, в тому числі вірусних гепатитів, є одним з найбільш обговорюваним та невирішеним питанням в сучасній гастроентерології та охороні здоров'я. Доказом цього є їх значна розповсюдженість і збільшення випадків реєстрації даної групи захворювань, особливо серед осіб працездатного віку та висока вірогідність виникнення ускладнень, в тому числі вірусіндуковані цирози печінки, автоімунні та онкологічні захворювання.

В умовах сьогодення захворюваність хронічного гепатиту С (ХГС) і показники смертності від наслідків хронічної HCV-інфекції залишаються високими й продовжують зростати з року в рік. За даними ВООЗ на ХГС хворіють близько 71 млн осіб, а 350-399 тис. щорічно помирають внаслідок ураження печінки та ускладнень ХГС. Незважаючи на діючу стратегію ВООЗ з елімінації вірусних гепатитів і значні успіхи у етіотропному лікуванні у хворих з ХГС препаратами прямої противірусної дії, дане

вірусне захворювання має тенденцію до підвищення серопродуктивності і становить близько 3%.

На розвиток та прогресування ХГС впливають ряд факторів, серед яких важливу роль відіграють спосіб життя і наявність супутніх захворювань гастродуоденальної зони. Вплив з комбінацією таких супутніх патологій як ГЕРХ та *Hp*-асоційовані гастродуоденальні захворювання на перебіг ХГС залишається недостатньо вивченими в умовах сьогодення.

Бесперечно, вивчення взаємозв'язків між клінікою, біохімічними показниками, дисбалансом цитокінової системи, стадією фіброзу печінки та ступенем обсіменіння слизової оболонки шлунку *Helicobacter pylori* на протікання ХГС залишається недостатньо вивченими. Тому вибір теми даної дисертаційної роботи є обґрунтованим, а тема – актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконувалася згідно плану наукових досліджень Ужгородського національного університету за період 2018-2020 рр. і 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).

Матеріали дисертаційної роботи щодо обстеження, проведення лабораторних та інструментальних досліджень, відповідають вимогам норм біоетики, про що підтверджено висновком біоетичної комісії ДВНЗ «УжНУ» (протокол №3/1 від 12 грудня 2018 року).

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

Ознайомившись із даною дисертаційною роботою можна стверджувати, що підхід здобувачки до обраної теми та поставлених завдань наукового пошуку властивий ґрунтовністю дослідження, дана дисертація виконана на високому та сучасному науково-методичному рівні. В дослідженні брали участь охочі, згідно критеріїв залучення, за особистою підписаною згодою та згідно методичних рекомендацій Гельсінської декларації. Кількість обстежених є достатньою — 150 пацієнтів з верифікованим хронічним гепатитом С, у 52 із них виявлено інфікованість на *Helicobacter pylori*. Для порівняння результатів сформовано контрольну групу з 30 практично здорових осіб, яка репрезентативна за статтю та віком. Здобувачка при встановленні діагнозу та проведенні лікування 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» і використовувала рекомендацій «Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги «Диспепсія»: наказ Міністерства охорони здоров'я України № 600 від 03. 08. 2012 року.

Слід відмітити, методично вірний підхід до вирішення поставлених завдань, використання сучасних високоінформативних методів дослідження у поєднанні із достатньою кількістю клінічних спостережень та репрезентативними науковими результатами.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів

У роботі вперше встановлено, що 54,6% хворих мають різного ступеня ураження слизової оболонки гастроудоденальної зони та проаналізовано частоту та характер гастропатій у хворих на ХГС, серед яких найчастіше реєструється ГЕРХ та хронічний гастрит- 35,3%. Отримані результати даного дослідження свідчать, що у хворих з ХГС при наявності хронічного *Hp*-асоційованого гастриту частіше реєструються підвищені рівні активності печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ, ГГТП) та

виявляються більш глибокі стадії фіброзу печінки (F2-3) у порівнянні з хворими без гастриту.

На основі статистичної обробки результатів вперше показано, що у хворих на ХГС під впливом комплексної ерадикаційної терапії *Hp* реєструється зниження рівня загального білірубину, ЛФ та ГГТП, що дає змогу припустити наявність взаємозв'язку між інтенсивністю *Hp* та холестатичним синдромом.

Імунологічні особливості та стан цитокинової ланки у хворих з ХГС за наявності гелікобактеріозу був досліджений. З'ясовано, що у хворих на ХГС за наявності *H. pylori* цитокиновий дисбаланс характеризується підвищенням рівнів прозапальних цитокинів ІЛ-1 β та ІЛ-6, що прямо пропорційно залежать від ступеня ураження слизової оболонки гастродуоденальної зони, та достовірно відрізняється від рівнів у хворих на ХГС без *Hp*. Однак рівні ФНП- α та неоптерину у хворих на ХГС з та без *Hp* достовірно не відрізняються ($p > 0,05$), що свідчить про вплив даних цитокинів у прогресуванні печінкового ушкодження, незалежно від етіологічного чинника.

Практичне значення отриманих результатів

Отримані дані дослідження мають теоретичне та практичне значення, оскільки доповнюють поняття про сучасні уявлення про клініко-епідеміологічні особливості ХГС у хворих з *Hp* та методи їх лікування. Обґрунтовано необхідність виявлення *Hp* та проведення ФГДС хворим на ХГС, оскільки більше половини таких хворих мають ураження слизової оболонки шлунку та більш глибокі стадії фіброзу печінки F2-F3 у порівнянні з хворими без *Hp*.

Проаналізовано ефективність включення до стандартної ерадикаційної терапії *Hp* УДХК та пробіотика *Saccharomyces boulardii*, що веде до зменшення клінічних проявів ХГС, а також зменшує частоту

небажаних явищ (діарея, нудота, метеоризм) та збільшує частоту повної ерадикації *Hp* у даних пацієнтів.

Теоретичні положення роботи в перспективі було б доцільно використати при виданні монографій, навчальних посібників та підручників із гастроентерології чи інфекційних хвороб.

Матеріали даного дослідження впроваджені в практичну діяльність таких лікувальних закладах: 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»; кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики - сімейної медицини ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

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 викладений на 8 сторінках, у якому здобувачка обґрунтовує актуальність вибраної теми, коротко висвітлюється сучасний стан

наукового пошуку, якій присвячена робота, взаємозв'язок з науковими програмами, сформульовані мета та конкретизовані завдання, предмет дослідження, чітко висвітлено 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.

Перший розділ (огляд літератури) містить 27 сторінок та складається із 5 підрозділів, що присвячені огляду літературних джерел, автор, ґрунтовно проаналізувавши достатню кількість літературних джерел, в тому числі іноземних, подає повну характеристику стану проблеми існуючих на сьогодні у науковій літературі проблеми поширеності *Helicobacter pylori* та особливості уражень гастродуоденальної зони у хворих з патологією печінки, а також сконцентрувала свою увагу на основних дискусійних моментах цієї проблеми. Проведене дисертанткою дослідження літературних джерел демонструє її обізнаність у проблемі, показує вміння аналізувати складні, а часом і дискусійні дані щодо мультидисциплінарного підходу до лікування хронічного гепатиту С.

У другому розділі “*Матеріали та методи дослідження*” здобувачка обґрунтовує вибір запропонованих методик для дослідження проблеми, вказує на необхідність їх застосування, в тому числі інструментальних. Здобувачка обстежила достатню кількість пацієнтів, а чисельність використаних сучасних лабораторних, інструментальних та статистичних методів відповідають вимогам, що стосуються такого виду робіт. Автор чітко описує запропонований нею підхід до дизайну дослідження, етапність його проведення. Розділ завершується відомостями про методи статистичної обробки, що були задіяні для узагальнення отриманих цифрових результатів.

Розділ третій, викладений на 14 сторінках, складається з 3 підрозділів, містить 3 таблиці та 6 рисунків. В даному розділі висвітлено частоту інфікування *Hr* та клінічну характеристика гастропатій у хворих на хронічний гепатит С з різним тролологічним статусом. Також проаналізовано гендерні, вікові, епідеміологічні та тролологічні характеристики хворих на хронічний гепатит С при верифікованому *Hr*-інфікуванні.

Розділ четвертий, містить 13 сторінок, складається з 2 підрозділів, містить 5 таблиць та 3 рисунки. В цьому розділі показано клінічні та біохімічні особливості перебігу хронічного гепатиту С у хворих із супутнім гелікобактеріозом та встановлено що у хворих на ХГС поєднаний з *Hr* спостерігається збільшення частоти диспептичного синдрому, частіше виявлені підвищені рівні активності печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ, ГГТП) порівняно, з пацієнтами без *Hr*. Також встановлено у хворих на ХГС за умови інфікування *Hr* у 2,3 раза частіше реєструються глибокі стадії фіброзу печінки (F2-3) у порівнянні з хворими без *Hr*.

Розділ п'ятий, містить 19 сторінок, розділений на 4 підрозділи та містить 3 таблиці та 5 рисунків. В даному розділі проаналізовано та обгрунтовано клінічну ефективність та вплив різних схем ерадикаційної терапії на клініко-біохімічні показники та на показники цитокінового статусу у хворих на хронічний гепатит С. Також здобувачкою встановлено, що включення до стандартної ерадикаційної терапії *Hr* УДХК та пробіотика *Saccharomyces boulardii* веде до достовірного зменшення проявів астеновегетативного та диспептичного синдромів та збільшується ефективність повної ерадикації *Hr*. Наглядно дані отриманих результатів висвітлено у двох клінічних спостереженнях даного розділу.

Розділ шостий, присвячений аналізу результатів обстежень та їх обговорення, здобувачка досить вдало проводить аналіз отриманих результатів у вигляді порівняння основних етапів наукового пошуку,

лаконічно формулює підсумки проведених досліджень, зіставляючи їх із сучасними даними вітчизняної та зарубіжної літератури. Позитивно вирізняє дану роботу те, що автором проведено комплексне дослідження та вперше застосований системний підхід до вивчення характеристики цитокінової ланки імунної системи у хворих на хронічний гепатит С та вплив різних схем ерадикаційної терапії при гелікобактерній інфекції.

Таким чином, провівши аналіз основної частини дисертації, можу дійти до висновку, що мета дисертаційної роботи в ході виконання дослідження була досягнута, а дисертація є завершеною науковою кваліфікаційною працею.

Висновки дисертації відповідають поставленим завданням даного дослідження, лаконічно висвітлюють отримані результати та можуть бути підґрунтям для практичних рекомендацій.

Список літератури оформлений згідно бібліографічних вимог. Переважають іноземні джерела останніх п'яти років.

Додатки представлені на 20 сторінках, де є список публікацій здобувачки та акти впровадження.

Зауваження та недоліки дисертаційної роботи

Позитивно оцінюючи роботу здобувачки, вважаю за необхідне зазначити наступні дискусійні положення та зауваження до поданої дисертаційної роботи: в поодиноких випадках зустрічаються описки, повторення та невдалі стилістичні вирази; інтерпретувати показники білірубіну та білків згідно рівнів у поданих даних. Вказані зауваження та побажання не зменшують значимість наукової праці.

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

1. Які конкретні дані були встановлені вами щодо порушення балансу цитокінів серед досліджуваних? Як ви можете пояснити вказані відхилення?

2. Які були характеристики небажаних явищ, що виникали серед досліджуваних? Чому вони відрізнялися між досліджуваними групами?

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, фабрикацій, 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 матеріалів кваліфікаційної наукової праці 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 в журналах, збірниках наукових праць, матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій. 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 дисертаційної роботи Данканич Євгенії Еміліянівни 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, наукову новизну 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,
Завідувач кафедри
внутрішньої медицини №1
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
д.мед.н., професор

Шипулін В.П.

