

## РЕЦЕНЗІЯ

**офіційного рецензента, доктора медичних наук, завідувачки кафедри педіатрії №1 ВНМУ ім. М. І. Пирогова, професора ЯБЛОНЬ Ольги Степанівни на дисертаційну роботу Демчишина Ярослава Михайловича на тему: «Рання діагностика та прогнозування фіброзу печінки у дітей, хворих на хронічні вірусні гепатити В і С», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.095, що створена згідно до наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова № 190 від 01 грудня 2023 р. на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М. І. Пирогова № 5 від 30 листопада 2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»**

### **1. Актуальність теми дисертаційної роботи**

В Україні щороку реєструється понад 3,5 тисячі дітей, хворих на вірусний гепатит В. Закономірності і частота хронізації гепатитів залежать від віку інфікування дитини та є максимальною (до 90%) на першому році життя та в ранньому дитинстві. Швидкість формування прогресуючого перебігу хронічного вірусного гепатиту В (ХГВ) та С (ХГС) у дітей визначається патофізіологічними особливостями та динамікою фіброгенезу печінки. Темпи прогресування фіброзу печінки є індивідуальними і визначаються як особливостями організму дитини (генетичними, імунологічними, метаболічними та ін.), так і факторами вірусу, такими як генотип вірусу, величина вірусного навантаження та ін. Важкість захворювання, його тривалість, несприятливі віддалені наслідки потребують розширення наукових досліджень, спрямованих на попередження хронізації та поліпшення якості життя дітей.

Виходячи з вищенаведеного, актуальність теми дисертаційної роботи Демчишина Ярослава Михайловича обумовлена прагненням удосконалити ранню діагностику та прогнозувати розвиток фіброзу печінки у дітей, хворих на хронічні вірусні гепатити В і С шляхом з'ясування ролі клініко-лабораторних предикторів

фіброзоутворення у взаємозв'язку із біохімічними та інструментальними показниками функціонального стану печінки.

## **2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача**

Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова: «Перебіг вірусних та бактеріальних інфекцій у дітей в залежності від генетичних, імунологічних, метаболічних та морфологічних факторів» (номер державної реєстрації науково-дослідницької роботи - 0120U100609).

Матеріали дисертаційного дослідження та отримані результати у ході його виконання опубліковані у 11 наукових працях, серед яких: 5 статей у фахових періодичних виданнях із переліку, затверджених МОН України, 1 стаття, яка додатково розкриває методологічний підхід та обґрунтування критеріїв виключення із дослідження – у виданні Web of Science, 1 стаття – у закордонному виданні (Польща), 4 наукових праці, що включені до збірників науково-практичних конференцій та конгресів.

Наукові публікації повністю відповідають змісту дисертації.

## **3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях**

В результаті проведеного дослідження отримано нові дані про діагностичну цінність маркерів фіброзу печінки, а саме білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L), аргінази-1, хрящового глікопротеїну (YKL-40) у дітей із ХГВ та ХГС. Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження полягає в отриманні вперше проаналізованих трендів розподілу вмісту Arg-1, YKL-40, FABP-1 у дітей із ХГВ та ХГС залежно від віку, статі, ступеню фіброзу та наявності коморбідного онкологічного захворювання (у стадії ремісії). З'ясовано діагностичне значення сироваткового рівня FABP-1-L, YKL-40 у дітей з ХГВ та ХГС для можливої оцінки клінічного ступеня маніфестації фіброзних змін паренхіми печінки з урахуванням

шкали Metavir. Запропонований межовий рівень YKL-40 — 575,97 pg/ml, як потенційно нового неінвазивного біомаркери фіброзу печінки ( $\geq F1$ ) у дітей з ХГВ та ХГС (sensitivity — 81,0 %, specificity — 59,0 %). Детерміновані позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між рівнем YKL-40 та ступеню фіброзу за шкалою Metavir ( $R=0,43$ ,  $p=0,001$ ). Визначений пороговий рівень FABP-1-L — 238,93 pg/ml, як маркера прогресування фіброзних змін печінки (sensitivity — 66,7 %, specificity — 94,9 %). Встановлені кореляційні зв'язки між ступенем фіброзних змін паренхіми печінки та рівнем FABP-1-L ( $R=0,54$ ;  $p<0,001$ ). Розроблені дві математичні моделі прогнозування фіброзних змін печінки на основі клінічних предикторів прогресування фіброзу із високими операційними характеристиками та аналітичною чутливістю.

Встановлено ступінь тривожності серед дітей із ХГВ та ХГС та його роль у якості можливої клінічної маніфестації соматоформних розладів.

В результаті проведеного дослідження також отримано нові дані про діагностичну цінність інструментальних діагностичних шкал Y.Davoudi (2015), параметрів гемодинаміки у *v.portae*, *v.lienalis*, *a.hepatica communis*, індексу розподілу ехосигналів у дітей, хворих на ХГВ та ХГС, залежно від віку, статі, клінічних особливостей перебігу захворювання.

#### **4. Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Дисертаційна робота є завершеною науковою працею, що ґрунтується на достатньому обсязі клінічного матеріалу із репрезентативною кількістю обстежених пацієнтів та використанням сучасних і водночас стандартизованих методів досліджень, з ретельним аналізом усіх результатів роботи та аргументованим застосуванням відповідних математико-статистичних методів обробки отриманих даних, що підтверджує вірогідність результатів і викликає довіру. Робота виконана з дотриманням вимог, норм і основних положень з питань етики, викладених у сучасних міжнародних і вітчизняних документах з біомедичних досліджень, що підтверджено засіданням експертів комісії з питань

етики. Наукові положення, рекомендації та висновки сформульовані чітко та послідовно.

У вступі обґрунтовано актуальність обраної теми роботи, дисертант чітко формулює мету і завдання роботи, демонструє наукову новизну з розкриттям її сутності і практичну значущість отриманих результатів, а також їх впровадження та особистий внесок у виконання дисертації. Слід зазначити, що робота пройшла достатню апробацію, доповідалася на науково-практичних форумах різного рівня та має широке висвітлення у наукових публікаціях в Україні та закордоном.

Проведений аналіз сучасної вітчизняної і зарубіжної літератури відобразив існуючі погляди на формування та прогресування фіброзу печінки у дітей з хронічними вірусними гепатитами С і В. Дисертант висвітлив сучасні патогенетичні особливості фіброгенезу печінки, клініко-лабораторні особливості хронічних вірусних гепатитів, існуючі погляди на діагностику фіброзу.

В дисертаційній роботі автором наведено результати комплексного обстеження 60 дітей, які хворіють на хронічний гепатит В і С. Контрольна група сформована з 30 практично здорових дітей. Застосовано сучасні і нові методи діагностики: вміст хрящового глікопротеїну (YKL-40) у сироватці крові; вміст білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L); вміст аргінази-1 (Arg-1).

Автором проведений ретельний клінічний аналіз перебігу ХГВ і ХГС у дітей, доповнений дослідженням ступеня тривоги, як компоненту соматоформного синдрому. Визначено клінічні особливості перебігу цитолітичного, холестатичного синдромів залежно від віку, важкості, стадії хвороби.

Проведено вивчення та оцінка взаємозв'язку морфометричних та гемодинамічних ультразвукових параметрів гепатобіліарної зони у дітей з ХГВ та ХГС з показниками фіброзних змін тканини печінки.

На підставі отриманих результатів дослідження запропоновано математичну модель прогнозування фіброзу печінки у дітей з ХГВ і ХГС, яка дає можливість ранньої діагностики і профілактики.

## **5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності**

Дисертаційна робота представлена у формі рукопису державною мовою на 237 сторінках машинописного тексту, структурними елементами якої є вступ, аналітичний огляд літератури, методологічний аспект проведення дослідження, 4 розділи власних досліджень, обговорення та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (всього - 181 найменувань, серед яких - 39 державною мовою, 142 англійською мовою) та 5 додатків. Робота ілюстрована 70 таблицями та 26 рисунками.

Мету наукового дослідження досягнуто, завдання реалізовані.

## **6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження**

Дисертація Ярослава Демчишина має теоретичне і практичне значення, оскільки в процесі її виконання визначено характер взаємозв'язків між запропонованими неінвазивними діагностичними маркерами фіброгенезу та біохімічними, інструментальними показниками ураження печінки у дітей із ХГВ та ХГС. На основі отриманих результатів розширено уявлення про особливості патогенезу та фіброзних змін печінки у пацієнтів дитячого віку із хронічними вірусними гепатитами В і С, а також розроблена прогностична математична модель ранньої діагностики фіброзу печінки у дітей з ХГВ та ХГС, що дає змогу оцінити ступінь важкості хвороби, сформувавши оптимальний маршрут пацієнта та вчасно призначити адекватну терапію. Проведене дослідження дозволило поліпшити діагностичні, лікувальні та профілактичні можливості при наданні медичної допомоги пацієнтам із ХГВ та ХГС, а також може бути використаним у якості методологічних засад для подальших наукових досліджень.

## **7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці**

Результати дослідження впровадженні у практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів: КНП «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна

лікарня Вінницької обласної Ради», ПП «Медичний центр «Радовель» (Житомирська область, смт. Радовель), КНП «ЦПМСД Боярської міської Ради», КНП Київської обласної Ради «Київська обласна дитяча лікарня», КНП «Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня Житомирської обласної Ради», КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр Чернівецької обласної Ради», що підтверджено нормативними документами та заслуговують на подальше впровадження.

## **8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності**

В роботі відсутні ознаки академічної недоброчесності. Дисертаційна робота оформлена згідно існуючих вимог, які висуваються до наукових робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Разом з тим, вона є досить об'ємною – 237 сторінок. Статистична обробка результатів проведена коректно і ретельно, вірогідність отриманих результатів не викликає сумнівів. Висновки логічно завершують дисертаційну роботу, стисло узагальнюють отримані результати та відповідають всім поставленим завданням. Водночас, їх варто скоротити.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи немає. Мають місце деякі граматичні і стилістичні погрішності. Разом з тим, у порядку обговорення та наукової дискусії хотілося б почути відповідь дисертанта на такі запитання:

1. Які критерії діагностики холестатичного синдрому ви використовували в роботі?
2. Яким чином ви встановлювали ступінь фібротичних змін в печінці?
3. Ви використовуєте в роботі термін «коморбідність». Що він означає та як використовується.

## **9. Відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Демчишина Ярослава Михайловича «Рання діагностика та прогнозування фіброзу печінки у дітей, хворих на хронічні вірусні гепатити В і С», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22

«Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, в якій наведено результати досліджень, які відкривають нові діагностичні і прогностичні можливості та оптимізують надання медичної допомоги дітям, хворим на хронічні вірусні гепатити В і С.

За науковою новизною, актуальністю, обсягом дослідженого матеріалу, сучасністю методик і методології дослідження, теоретичною і практичною цінністю, а також відсутністю ознак академічної недоброчесності дисертація у повній мірі відповідає існуючим вимогам до дисертаційних робіт відповідно до «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 та вимогам щодо оформлення дисертації відповідно до наказу МОН України від 12.01.2017 р. №40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а Демчишин Ярослав Михайлович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Завідувачка кафедри педіатрії №1

Вінницького національного медичного

університету ім. М.І. Пирогова

д. мед. н., професор

О. С. Яблонь