

ВІДГУК

**офіційної опонентки, звідувачки відділення дитячої гепатології
ДУ «Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка
О.М. Лук'янової НАМН України» докторки медичних наук, професорки
Березенко Валентини Сергіївни на дисертацію Демчишина Ярослава
Михайловича «Рання діагностика та прогнозування фіброзу печінки у
дітей, хворих на хронічні вірусні гепатити В і С», подану на здобуття
наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю 222 – Медицина**

Актуальність обраної теми

Проблема хронічних гепатитів викликаних вірусами гепатитів В та С, незважаючи на успіхи в лікуванні впродовж останніх років, все ще залишається актуальною, як у дорослих так і дітей.

За даними ВООЗ в 2015 році 257 млн населення світу мали хронічну інфекцію, викликану вірусом гепатиту В, а 887 000 померли від хронічної ВГВ-інфекції. Інфекція, спричинена ВГС також є серйозною проблемою у сфері громадського здоров'я та причиною хронічного захворювання печінки, яке призводить до приблизно 399 000 смертей щороку. За оцінками ВООЗ у 2019 р. 58 мільйонів людей мали хронічну інфекцію та жили з гепатитом С. Варто зазначити, що в значній мірі витoki зростання захворюваності серед дорослих беруть початок в дитячому віці, а частота хронізації цієї інфекції є максимальною у дітей перших років життя.

На відміну від дорослих, переважна більшість дітей з ураженням печінки вірусами гепатитів С та В мають малосимптомний субклінічний перебіг, що слугує причиною пізньої діагностики та підвищує ризик формування цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Ризик формування цирозу печінки у дітей визначаються темпами розвитку та прогресування фіброзу печінки, які є індивідуальними та визначаються як

факторами вірусу так і хазяїна. Окрім того відомо, що хронічна ВГВ- та ВГС- інфекція впливають на якість життя дітей – психоемоційний стан, когнітивні функції.

До останнього часу початок лікування хронічного гепатиту викликаного ВГВ та ВГС у дітей в значній мірі визначалось віком хворого, ризиками прогресування та стадією фіброзу, оскільки базувалась на використанні імуномодуляторів (пегильований інтерферон), нуклеозидних аналогів та препаратів прямої противірусної дії у пацієнтів з хронічним гепатитом С (ХГС). Саме тому діагностика стадії фіброзу була важливою для прийняття рішення про початок противірусного лікування.

За рекомендаціями ВООЗ (2022) лікування хронічної ВГС інфекції у дітей необхідно розпочинати по досягненню ними 3-х річного віку пан генотипними препаратами прямої противірусної дії з моменту встановлення діагнозу, а на вибір терапевтичної тактики впливає лише досвід попереднього лікування та наявність цирозу печінки у хворого. Динамічне спостереження за перебігом ХГС з визначенням стадії фіброзу є важливим для тих пацієнтів, яким противірусна терапія (ПВТ) є протипоказаною. В той час як у дітей з хронічним гепатитом В (ХГВ) для прийняття рішення про початок лікування необхідно оцінити стадію фіброзу та фазу інфекційного процесу. Важливість оцінки виразності фіброзу печінки у хворих з хронічними гепатитами без проведення пункційної біопсії печінки сприяли розробці та вивченню інформативності чисельних неінвазивних (біохімічних, ультразвукових, розрахункових тестів) методів його діагностики. Нажаль можливість неінвазивних методів для визначення ранніх стадій (F1 – F2) фіброзу сьогодні є обмеженою та часто потребує спеціального обладнання та підготовлених фахівців, що й спонукає науковців для подальшого дослідження в цьому напрямку. . Тому дисертаційна робота Демчишина Я.М., яка присвячена удосконаленню ранньої діагностики та прогнозуванню розвитку фіброзу печінки у дітей з хронічними вірусними гепатитами В та С на підставі дослідження біохімічних маркерів фіброзу та

ультразвукових характеристик морфо функціонального стану печінки з урахуванням стадії фіброзу (за даними системи Fibrotest) є актуальною.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами, планами, темами

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).

Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (протокол № 5 від 26.11.2020 р.), та на засіданні Комітету біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (протокол №7 від 01.10.2020р). Висновок комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова по завершенню дослідження отримано 12.10 2023 р., протокол №6.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні. Текст дисертації викладений в логічному порядку, з дотриманням вимог наукового письма. За темою дослідження дисертантом було здійснено огляд достатньої кількості наявних літературних джерел в Україні та в міжнародних наукових виданнях. Результати власних досліджень були належним чином проаналізовані та порівняні з даними літератури.

За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт, серед яких 5 статей у фахових періодичних виданнях із переліку затверджених МОН України.

Результати роботи були також представлені на українських і міжнародних науково-практичних конференціях, з'їздах.

Новизна представлених теоретичних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях

В дисертаційній роботі проведено проспективне дослідження результати якого дозволили доповнити наукові дані стосовно перебігу ХГВ та ХГС у дітей з урахуванням стадії фіброзу печінки та супутнього онкологічного захворювання. Результати проведеного дослідження дозволили розширити наукові дані стосовно діагностичного значення використання FАВР-1-L, YKL-40 в якості прямих біохімічних маркерів фіброзу печінки у дітей з ХГВ та ХГС та встановити їх межовий рівень для діагностики стадії фіброзу печінки $\geq F1$ у даного контингенту хворих з високою специфічністю та чутливістю. Автором вперше, шляхом математичного моделювання та регресійного аналізу, розроблені дві математичні моделі, які дозволяють прогнозувати у дітей з ХГВ та ХГС фіброзні зміни печінки $\geq F1$ у яких регресорами фіброзу виступають концентрація в сироватці крові YKL-40, FАВР-1-L, індекс ультразвукової шкали Y. Davoudi та індекс розподілу ехосигналу від паренхіми печінки з високими операційними характеристиками та аналітичною чутливістю.

Кожен з розділів власних досліджень підкріплений відповідними публікаціями. Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертації відображені в публікаціях. Публікації містять власні результати досліджень та не повторюються.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Основні положення роботи є обґрунтованими і достовірними, оскільки дисертаційну роботу виконано на достатній кількості клінічного матеріалу (60 хворих з хронічним вірусним гепатитом В та С та 30 практично здорових

дітей контрольної групи, з них у 90 дітей були проведені дослідження відповідно до сформульованих завдань) з використанням сучасних методів дослідження, які відповідають меті та завданням роботи.

Автором використані раціональний методологічний підхід до дизайну дослідження, сучасні та інформативні методики, адекватна статистична обробка результатів, яка проводилась з використанням параметричних й непараметричних методів статистики та ґрунтовний літературний пошук. Поряд зі стандартним клініко-параклінічним обстеженням дітей з хронічними вірусним гепатитом В та С, який включає також імуноферментний та метод ампліфікації з використанням полімеразної ланцюгової реакції для діагностики етіології гепатиту та фази інфекційного процесу), методом ІФА в сироватці крові визначено вміст хрящового глікопротеїну (gp39, YKL-40, chitinase-3-like-protein 1), білка, що зв'язує жирні кислоти (fatty acid-binding protein, liver, FABP-1-L), аргінази-1 (arginase-1).

Дисертаційна робота побудована методично правильно, висновки та практичні рекомендації логічно витікають з наведених результатів дослідження. Використані сучасні інформативні методи дослідження в поєднанні з ретельною статистичною обробкою та ґрунтовним аналізом дозволяють вважати усі викладені наукові положення роботи повністю обґрунтованими та достовірними.

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

Демчишин Я.М. показав високий рівень наукового підходу в ході формулювання та виконання завдань дисертаційної роботи, розуміння проблематики. Робота виконана на сучасному науково-методичному рівні і базується на достатній кількості клінічних спостережень для вирішення поставлених завдань.

Методи, які використовував дисертант, є інформативними і відповідають поставленим завданням. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що містяться в дисертації, є логічним підсумком отриманих результатів дослідження. Висновки та рекомендації ґрунтуються на опрацьованих автором даних власного дослідження з проведенням відповідного статистичного аналізу, що й підтверджує їх достовірність. Отримані результати дослідження доповнюють напрацювання інших авторів із обраної теми та обґрунтовано доводять доцільність використання досліджених прямих біохімічних та ультразвукових маркерів фіброзу печінки та математичних моделей для діагностики стадії фіброзу печінки \geq F1 у дітей з ХГВ та ХГС.

Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження

Результати проведеного автором дослідження мають важливе теоретичне та практичне значення. Доведено діагностичну цінність маркерів фіброзу печінки : білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L), аргінази-1, хрящового глікопротеїну (YKL-40), ультразвукової діагностичної шкали Y.Davoudi, , індексу розподілу ехосигналів у дітей, хворих на ХГВ та ХГС для ранньої діагностики фіброзу печінки у дітей з ХГВ та ХГС, що обґрунтовує доцільність їх використання в практичній медицині. Встановлено роль ступеня тривожності для можливої клінічної маніфестації соматоформних розладів у дітей з ХГВ та ХГС.

Для використання в практиці дитячого інфекціоніста, гастроентеролога та сімейного лікаря розроблено математичну модель прогнозування стадії фіброзу печінки (\geq F1) у дітей з ХГВ та ХГС , що є важливим для підвищення ефективності діагностики у даного контингенту хворих, а також слугує підґрунтям для подальших наукових досліджень в цьому напрямку.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому

Рукопис дисертаційної роботи написаний відповідно до вимог, які регулюють написання дисертацій та має відповідну структуру. Дисертаційна робота викладена державною мовою на 237 сторінках машинописного тексту, з яких 178 основного тексту, структурними елементами рукопису є вступ, аналітичний огляд літератури, методологічний аспект проведення дослідження, 4 розділи власних досліджень, обговорення та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (всього - 181 найменувань, серед яких - 39 українською мовою, 142 англійською мовою) та 5 додатків. Аналітично робота додатково ілюстрована 70 таблицями та 26 рисунками.

У вступі на підставі аналізу сучасної наукової літератури автором сформульовано мету і завдання дисертаційного дослідження, вказано наукову новизну та практичне значення роботи, особистий внесок здобувача, інформацію про апробацію результатів дослідження.

У розділі 1 (аналітичний огляд літератури) представлено інформацію про сучасні погляди на перебіг ХГВ та ХГС у дітей, патогенетичні особливості розвитку та прогресування, сучасні можливості діагностики фіброзу печінки у даного контингенту хворих. Він складається з огляду наукових фактів, які є підґрунтям досліджуваної проблеми, описує поточний стан досліджень на основі аналізу сучасних даних наукової літератури. Аналітичний огляд літератури свідчить про достатню компетенцію автора в питаннях, що стосуються проблеми, яка вивчається і виступає теоретичним обґрунтуванням доцільності проведення представленого наукового дослідження.

У розділі 2 (матеріали та методи дослідження) автором надано характеристику контингенту обстежених, дизайн дослідження. Детально описано методи, які були використані в роботі. Обсяг використаних методів

дослідження та статистичної обробки одержаних результатів відповідає поставленим задачам та сучасним вимогам.

У розділі 3 «Клініко-параклінічна характеристика хронічних вірусних гепатитів В і С у дітей» автор вивчив особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту В та С у дітей з урахуванням віку, статі та стадії фіброзу печінки (за даними діагностичної системи Fibrotest) та дослідив їх взаємозв'язок. Дисертантом також проаналізовано особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту з урахуванням супутньої онкологічної патології у хворого. Окрім того, у всіх обстежених проведено дослідження ступеня тривоги, як компоненту соматоформного синдрому та встановлено, що ступінь тривожності у дітей з хронічною ВГВ та ВГС інфекцією є вищим ніж в групі контролю та корелює з стадією фіброзу печінки.

В розділі 4 «Діагностичне значення сучасних неінвазивних лабораторних маркерів фіброгенезу печінки у дітей з хронічними вірусними гепатитами В і С» дисертантом встановлено що у дітей ХГВ та ХГС вміст хрящового глікопротеїну (YKL-40), білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L) є достовірно вищим, ніж у практично здорових дітей та має прямий кореляційний зв'язок з стадією фіброзу печінки. В той час як концентрація Arg-1 достовірно знижувалась з прогресуванням фіброзу печінки. Проведений автором аналіз дистрибутивних характеристик показників концентрації YKL-40, FABP-1-L, Arg-1 в сироватці крові свідчить про високі діагностичні можливості даних маркерів в оцінці фіброзу печінки у дітей з ХГВ та ХГС.

У розділі 5 «Роль ультразвукового дослідження з режимом доплерного сканування для діагностики фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом В та С» дисертантом проведена оцінка результатів ультразвукового дослідження за шкалою Yasmin Davoudi, гемодинамічних параметрів методом доплерного сканування в системі порталльної, селезінкової вен та печінкової артерії, індексів гістограм з урахуванням віку,

статі та стадії фіброзу печінки. Отримані результати порівняно з аналогічними показниками практично здорових дітей. Автором доведено що досліджувані ультразвукові параметри корелюють з стадією фіброзу печінки у даного контингенту хворих та можуть відігравати прогностичну роль для неінвазивної оцінки фіброзу печінки у цих хворих.

У розділі 6 методом кореляційно-регресивного та ROC-аналізу розроблені математичні моделі для прогнозування стадії фіброзу $\geq F1$ у дітей з ХГВ та ХГС та встановлено їх аналітичні параметри (специфічність, чутливість та точка відсічення). Доведено, що незалежними предикторами в цих моделях для прогнозування стадії фіброзу $\geq F1$ є концентрація в сироватці крові γ -ГЛТ-40 та FАВР-1, а також індекс шкали Y . Davoudi й індекс розподілу ехосигналу від паренхіми печінки .

Аналіз та узагальнення результатів проведеного дослідження наведено в окремому розділі, який написано чітко і кваліфіковано. В ньому обґрунтовано методологічні підходи та всебічно проаналізовано результати дослідження та проведено їх порівняння з даними інших науковців.

Висновки логічно випливають з отриманих результатів, коротко сформульовані, містять відповіді на поставлені завдання дисертаційної роботи. Практичні рекомендації базуються на власних результатах дослідження.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційної роботи 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 рекомендуються для подальшого впровадження в заклади практичної охорони здоров'я в яких надається допомога дітям з ХГВ та ХГС.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

При розгляді дисертаційної роботи Демчишина Ярослава Михайловича на здобуття наукового ступеня доктора філософії суттєвих недоліків не виявлено. Окремі стилістичні та орфографічні помилки не впливають на зміст, наукову та практичну цінність проведеного дослідження. Принципових зауважень до дисертації в цілому та до окремих її розділів немає.

Для дискусії та уточнення окремих положень дисертаційної роботи дисертантці пропонується дати відповіді на наступні запитання:

1. Як пояснити підвищення ступеня тривожності у дітей з ХГВ та ХГС з прогресуванням фіброзу печінки. Чи досліджували Ви залежність цього параметру від тривалості хвороби?
2. Чи відображає у дітей з ХВГ показник лужної фосфатази синдром холестазу? Чи виходили значення цього показника у обстежених Вами пацієнтів за межі референтних значень?
3. Характеризуючи клінічний перебіг хронічного вірусного гепатиту Ви відзначаєте порушення частоти випорожнень. Про який характер порушень йдеться? Чи проводилось таким хворим дослідження кальпротектину?
4. Чому в якості прямих біохімічних маркерів фіброзу в своєму дослідженні Ви обрали хрящовий глікопротеїн (YKL-40), білок, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L) та аргіназу -1? В чому їх переваги над вже дослідженими раніше прямими маркерами фіброзу печінки?

5. Чому для прогнозування у дітей з хронічними вірусними гепатитами В та С стадії фіброзу $\geq F1$ Ви запропонували дві математичні моделі? На якому етапі надання медичної допомоги дітям їх варто застосовувати?
6. Чи дозволять розроблені Вами математичні моделі проводити динамічне спостереження за фіброзом печінки у дітей, що особливо важливо для хворих з ХГВ?

Дотримання академічної доброчесності.

Під час ознайомлення з матеріалами дисертації, аналізу наукових публікацій дисертанта не виявлено фактів академічного плагіату. Визначення оригінальності тексту дисертаційної роботи було проведено за допомогою «Strikeplagiarism», рівень оригінальності – 95,59 %. Дисертаційна робота Демчишина Ярослава Михайловича є оригінальною, самостійно виконаною науковою працею.

Висновок про 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», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професорки Незгоди Ірини Іванівни та представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є самостійною науковою працею, що містить нові, обґрунтовані результати з актуальної в педіатрії проблеми та виконана на належному методичному рівні і базується на узагальненні матеріалу клінічних спостережень, лабораторно-інструментальних й додаткових методів дослідження, що дозволило сформулювати наукові положення, висновки та практичні рекомендації. Робота за науковим, методичним рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів відповідає наказу МОН України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертацій»

від 12 січня 2017 року № 40 та «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» від 12 січня 2022 року №44 (зі змінами внесеними Постановою Кабінетів Міністрів України №341 від 21 березня 2022 р.), а її автор – Демчишин Ярослав Михайлович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувачка відділення дитячої гепатології

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і

гінекології імені академіка О. М. Лук'янової

НАМН України»

докторка медичних наук, професорка

Валентина БЕРЕЗЕНКО

Особу та підпис _____

перевірено

Відповідальна особа _____