

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук,
професора КОВАЛЬ Тетяни Ігорівни
на дисертацію 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»**

Ступінь актуальності обраної теми.

Хронічні вірусні гепатити В (ХГВ) і С (ХГС) залишаються важливою медико-соціальною проблемою охорони здоров'я як в світі, так і зокрема в Україні, і зважаючи на активні бойові дії можуть становити все більшу загрозу для суспільства. Проблема вірусних гепатитів є актуальною і для дитячого населення. Так, в Україні щорічно реєструється 3,5 тис. випадків вірусного гепатиту В серед дітей. Ризики хронізації вірусних гепатитів В і С у дітей є найвищими в ранньому дитинстві і на першому році життя (до 90% при гепатиті В). ХГС у дітей протікає переважно безсимптомно, але у 4-6 % має прогресуючий перебіг з розвитком фіброзу та цирозу печінки. Швидкість розвитку фіброзу печінки у дітей із ХГВ та ХГС у дітей визначається як індивідуальними особливостями організму дитини (генетичними, імунологічними, метаболічними та ін.), так і факторами вірусів (генотип вірусу гепатиту С, вірусне навантаження та ін.).

Натепер проводяться активні наукові дослідження щодо пошуку індивідуальних факторів, що впливають на швидкість формування фіброзу печінки у дорослих. У якості імовірних предикторів швидкого фіброзоутворення розглядаються генетичні фактори (поліморфізм різних генів) та сироваткові маркери фіброгенезу. Особливості фіброзоутворення та предиктори швидкого розвитку фіброзу печінки у дітей, хворих на хронічні гепатити В і С залишаються до кінця не вивченими.

Дисертаційна робота Демчишина Я.М. присвячена визначенню ролі маркерів фіброгенезу аргінази-1 (Arg-1), білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L), хрящового глікопротеїну (YKL-40, gp39), а також результатів ультразвукового дослідження органів черевної порожнини з режимом доплерного сканування для ранньої діагностики та прогнозування фіброзу печінки у дітей, хворих на хронічні вірусні гепатити В і С.

Тому актуальність дисертаційної роботи Демчишина Ярослава Михайловича є безперечною.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Основною метою дисертаційної роботи Демчишина Я.М. було удосконалення ранньої діагностики та прогнозування розвитку фіброзу печінки в дітей, хворих на хронічні вірусні гепатити В і С шляхом з'ясування ролі клінічних, біохімічних та інструментальних показників функціонального стану печінки. Відповідно до мети сформульовані завдання дослідження, які були вирішені в результаті проведеного дослідження.

Наукові результати дисертації опубліковані в 5 статтях у наукових виданнях, що входять до переліку Б наукових фахових видань України, в співавторстві з науковим керівником, що відповідає вимогам до наукових публікацій здобувачів ступеня доктора філософії. Основні положення дисертаційної роботи пройшли апробацію на численних фахових науково-практичних конференціях.

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

Автором вперше проаналізовано тренди розподілу рівнів Arg-1, YKL-40, FABP-1 серед дітей із ХГВ та ХГС залежно від віку, статі, ступеню фіброзу та наявності онкологічного захворювання (у стадії ремісії) та встановлено їх діагностичне значення для оцінки маніфестації фіброзних змін паренхіми печінки. Запропонований межовий рівень YKL-40 – 575,97 pg/ml, як потенційно нового неінвазивного біомаркера фіброзу печінки ($\geq F1$) у дітей з ХГВ та ХГС. Встановлені позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між рівнем YKL-40 та

ступенем фіброзу печінки ($R=0,43$, $p=0,001$). Визначений пороговий рівень FABP-1-L – 238,93 pg/ml, як маркера прогресування фіброзних змін печінки (чутливість – 66,7 %, специфічність – 94,9 %) і 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, які містять вищезазначені лабораторні маркери із високими операційними характеристиками та аналітичною чутливістю. Результати дисертаційної роботи повністю знайшли відображення в опублікованих наукових працях дисертанта.

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

Основні положення, сформульовані дисертантом, науково обґрунтовані і викладені на підставі поглибленого аналізу джерел літератури, результатів власних досліджень та їх обговорення. Застосовані дисертантом методи сучасні, високоінформативні, адекватні поставленій меті та завданням дослідження. Отримані результати наукових досліджень підтверджені адекватними і сучасними статистичними методами, достовірність результатів не викликає сумнівів.

Висновки роботи аргументовані, викладені на основі матеріалу дисертації, відповідають поставленим завданням.

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

Дисертант продемонстрував глибокий аналітичний підхід до виконання наукового завдання, повністю виконав поставлену мету. Автор опанував методологію наукового дослідження на високому рівні, що дозволило отримати плідні результати дослідження і впровадити їх у практичну діяльність.

Демчишин Ярослав Михайлович є багатостороннім фахівцем, має спеціалізації з дитячих інфекційних хвороб, УЗД-діагностики, педіатрії та інфекційних хвороб, що дозволило йому застосувати різноплановий підхід до наукової проблеми та представити її у вигляді завершеного наукового дослідження.

Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.

Результати проведеного дослідження є перспективними для подальших наукових досліджень.

Дисертантом встановлена діагностична цінність маркерів фіброзу печінки у дітей, хворих на ХГВ та ХГС, а саме: білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L), аргінази-1, хрящового глікопротеїну (YKL-40), інструментальних діагностичних шкал Y.Davoudi (2015), параметрів гемодинаміки у v.portae, v.lienalis, a.hepatica communis, індексу розподілу ехосигналів. Встановлено роль ступеня тривожності серед дітей із ХГВ та ХГС, у якості можливої клінічної маніфестації соматоформних розладів.

На основі отриманих результатів розроблені математичні моделі ранньої діагностики фіброзу печінки у дітей з ХГВ та ХГС, що дає змогу оцінити ступінь важкості хвороби, сформувавши оптимальний маршрут пацієнта та вчасно прийняти рішення щодо терапії. Результати дослідження мають суттєве практичне значення для діагностики фіброзу печінки на ранніх стадіях і можуть бути використані як основа для подальших наукових досліджень.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.

Дисертаційна робота Демчишин Я.М. написана за загальноприйнятою схемою, відповідно до наказу Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 № 40, із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки від 31.05.2019 №759. Наукова робота представлена на 237 сторінках, з них 178 сторінок основного тексту, містить анотацію українською і англійською мовами, зміст, перелік умовних позначень, вступ, основну частину (складається із 6 розділів), список використаних джерел і додатків.

Дисертаційна робота починається з **анотації** українською і англійською мовами, в якій стисло висвітлені основні наукові досягнення роботи, ключові слова. Список наукових праць дисертанта оформлено згідно вимог, містить DOI основних наукових праць.

У **вступі** автор обґрунтовує актуальність теми та її прогалини, що існують в сучасній літературі щодо дослідницького питання. Чітко сформульовані мета

та завдання, об'єкт і предмет дослідження. Відображені наукова новизна і практичне значення отриманих результатів, особистий внесок дисертанта.

У **Розділі 1** наведений структурований аналіз вітчизняних і зарубіжних джерел інформації щодо сучасних поглядів на формування та прогресування фіброзу печінки у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С та складається з трьох підрозділів. В першому підрозділі дисертантом наведені дані щодо сучасних патогенетичних особливостей фіброгенезу печінки при хронічних HBV- та HCV-інфекціях. Проаналізовані основні фактори, вплив яких на швидкість і ступінь фіброзу доведений, зокрема кишкові молекулярні структури, DAMPs, PAMPs, які володіють фіброгенною активністю через індукцію трансмісії інформаційних сигналів через TLR-4, TLR-7 та інші вроджені імунні рецептори; вплив антиоксидантних систем, регуляторних цитокінів, гомоцистеїну, TGF- β , системи ядерних транскрипційних факторів та інших біоактивних молекул й речовин. Автором зроблений висновок про недостатнє вивчення факторів, які потенціюють процеси розвитку фіброзу печінки у дітей із хронічними гепатитами В і С, що зумовлює об'єктивні труднощі у діагностиці і потребує додаткових досліджень.

У підрозділі 1.2 детально проаналізовані клініко-лабораторні особливості хронічних вірусних гепатитів В та С у дітей. Автором наводяться дані щодо відмінностей у перебігу HBV-інфекції в дітей, що залежить від клінічної форми захворювання, вірусного навантаження, ступеню активності, а також терміну, у якому відбулось інфікування. Підкреслюється, що ризик хронізації HBV-інфекції є максимальним у дітей першого року життя. Представлена інформація щодо обтяжливого перебігу ХГВ та ХГС у дітей на тлі онкогематологічної патології, зважаючи на коморбідний імунодефіцит, обтяжений епідеміологічний анамнез, ураження печінки лікарськими препаратами, що використовуються для лікування основного захворювання. Перебіг вірусних гепатитів В і С у таких пацієнтів дитячого віку, як правило, несприятливий. Розглянуті особливості клінічної маніфестації та лабораторних методів дослідження при даних патологіях у дітей.

У підрозділі 1.3 наведені сучасні погляди на діагностику фіброзу печінки у хворих на хронічні вірусні гепатити В і С, особливості інвазивної та неінвазивної діагностики фіброзу печінки (індекси AAR, Forns, APRI, BARD, FIB-4, NFS, GPR, HFS). Проаналізована роль натупних маркерів фіброгенезу печінки - хрящовий глікопротеїн (YKL-40), білок, що зв'язує жирні кислоти (FABP-L-I) та аргіназа-I (Arg-1). Представлені сучасні дані щодо інструментальних методів діагностики фіброзу печінки (ультразвукова діагностика, транзитрна фіброеластографія, компресійна еластографія, еластографія хвилі зсуву). Літературний пошук є достатньо глибоким і свідчить про високу обізнаність дисертанта з досліджуваною проблемою.

Розділ завершується резюме із обґрунтуванням напрямку дослідження. З'ясовано наявність прогалин у дослідженнях фіброзоутворення дітей із хронічними гепатитами В і С, обґрунтована доцільність у визначенні діагностичних рівнів FABP-1-L, YKL-40, Arg-1 як чинників фіброгенезу у поєднанні із сонографічними та гемодинамічними характеристиками органів гепатобіліарної у пацієнтів дитячого віку.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» складається з 3 підрозділів.

В підрозділі 2.1. автором зазначено місце виконання дисертаційного дослідження - кафедра дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (завідувачка кафедри, науковий керівник – проф. ЗВО Ірина Незгода), комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня Вінницької обласної Ради» та інших закладів, де виконувались лабораторні дослідження.

Чітко описані критерії включення і виключення з дослідження, представлена детальна характеристика досліджуваної групи - 60 пацієнтів дитячого віку із хронічними вірусними гепатитами В і С і контрольної групи (30 практично здорових дітей).

В підрозділі 2.2 проаналізовані дані Міністерства охорони здоров'я України та ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» щодо динаміки

захворюваності на хронічні вірусні гепатити В та С серед дітей віком від 0 до 17 років в Україні та Вінницькій області за період 2015-2022 роки.

Наведена розгорнута клінічна характеристика обстежених осіб, розподіл пацієнтів основної групи в залежності від ступеню фіброзних змін печінки. Привертає до себе увагу надмірне дробіння досліджуваної групи на підгрупи (F0, F0-1, F1, F1-2, F2, F2-3, F3) що призвело до формування окремих підгруп із кількістю пацієнтів 1-2 особи (F1, F2), що в подальшому утруднило проведення статистичного аналізу. Більш логічним було б поділення на підгрупи F0-1, F2-3.

У підрозділі 2.3. детально описані лабораторні й інструментальні методи дослідження, зокрема клінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні, інструментальні та статистичні. Обрані методики цілком відповідають завданням дослідження, є сучасними та інформативними, дозволили вирішити поставлені завдання.

Розділ 3 «Клініко-параклінічна характеристика хронічних вірусних гепатитів В і С у дітей» складається із 4 підрозділів.

У підрозділі 3.1. «Особливості клінічного перебігу хронічного вірусного гепатиту В у дітей» проведений аналіз клініко-лабораторних показників 30 дітей, хворих на хронічний гепатит В, оцінено ступінь тривоги, як компоненту соматоформного синдрому, у дітей із ХГВ із використанням шкали Гамільтона (НАМА). З'ясовано переважання у дітей безжовтяничного перебігу ХГВ, у 63,3% - HBeAg (+), у 70,0 % обстежених пацієнтів на тлі обтяженого преморбідного фону (переважно онкогематологія).

У підрозділі 3.2. «Характеристика цитолітичного, холестатичного та синдрому гепатоцелюлярної недостатності у пацієнтів з ХГВ» виконана порівняльна оцінка лабораторних показників пацієнтів. Доведено зростання активності маркерів цитолітичного (АЛТ, АСТ) ($R_{\text{ALT-Fibrosis}}=0,62$; $p<0,001$; $R_{\text{AST-Fibrosis}}=0,53$; $p=0,003$) та холестатичного синдрому (рівень ГГТ ($R=0,48$; $p=0,007$)) зі збільшенням ступеню фіброзних змін паренхіми печінки.

У підрозділі 3.3 «Особливості клінічного перебігу хронічного вірусного гепатиту С у дітей» встановлено переважання безжовтяничного перебігу ХГС

у 63,3 % пацієнтів на тлі онкологічної патології, із збільшенням проявів астеновегетативного, диспепсичного, симптомів і позапечінкових проявів у пацієнтів із фіброзними змінами печінки >F1-2 за шкалою Metavir.

У підрозділі 3.4. «Характеристика цитолітичного, холестатичного та синдрому гепатоцелюлярної недостатності у пацієнтів з ХГС» встановлено кореляцію цитолітичного та холестатичного синдромів із збільшенням ступеню фіброзу печінки ($R_{ALT-fibrosis}=0,81, p<0,001$; $R_{AST-fibrosis}=0,79, p<0,001$) та вищі рівні індексів APRI, FIB-4 у дітей із ХГС, аніж у практично здорових дітей у 3,95 рази, 4,54 рази, відповідно ($p<0,001$).

Слід зазначити, що порівняння загально-клінічних і біохімічних показників дітей, хворих на хронічні гепатити В і С із здоровими дітьми не має особливої наукової цінності, тому рекомендовано перенести фокус порівняння на пацієнтів із різними ступенями фіброзу печінки.

В цілому, розділ 3 містить детальний порівняльний аналіз клініко-лабораторних показників із представленням основних наукових результатів у резюме до кожного підрозділу, ілюстрований 34 таблицями і 9 рисунками.

Розділ 4. «Діагностичне значення сучасних неінвазивних лабораторних маркерів фіброгенезу печінки у дітей з хронічними вірусними гепатитами В і С» присвячений вивченню значущості лабораторних маркерів фіброгенезу, зокрема хрящового глікопротеїну (gp39, YKL-40), білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L),

Автором встановлено предикторну роль хрящового глікопротеїну (gp39, YKL-40) та білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L) на формування фіброзу печінки в дітей з основної групи (встановлений достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($R=0,43; p=0,001$), ($R=0,54; p<0,001$) відповідно). Зазначені фактори можуть бути використані у якості лабораторного предиктора фіброзоутворення у дітей із ХГВ і ХГС.

Виявлено достовірне зниження рівню Arg-1(аргінази-1) у дітей основної групи на фоні прогресування фіброзних змін паренхіми печінки рівень ($R=-0,37; p=0,003$); а також вищий рівень аргінази-1 у пацієнтів із онкопатологією в анамнезі ($114,28\pm 4,99$ ng/ml), аніж у дітей без неї ($99,24\pm 5,55$ ng/ml) ($p<0,05$).

Представлені дані свідчать про високі діагностичні можливості лабораторних маркерів YKL-40, FABP-1-L, Arg-1 у якості прогностичних факторів прогресування фіброзу печінки у дітей з ХГВ та ХГС.

У розділі 5 «Роль ультразвукового обстеження із режимом доплерного сканування для діагностики фіброзу печінки у дітей з ХГВ та ХГС» висвітлюється оцінка сонографічних та гемодинамічних параметрів гепатобіліарної зони у дітей з ХГВ та ХГС. Слід зазначити, що УЗД дослідження проведено автором самостійно, зважаючи на наявність відповідної спеціалізації.

Виявлено достовірне зниження показників кровотоку у систолічну фазу у системі v.portae (VqS) ($F=346,5$; $p<0,001$), у діастолічну фазу (VqD) ($F=188,03$; $p<0,001$), а також індексу резистентності (RI) ($F=8,13$; $p<0,001$) зі збільшенням показників фіброзних змін тканини печінки. Аналогічні дані встановлено щодо достовірного зниження показників кровотоку в діастолічну фазу у a.hepatica communis (VqD) ($F=35,6$; $p<0,001$), а також збільшення індексу резистентності (RI) ($F=306,21$; $p<0,001$) на фоні збільшення ступеня фіброзу печінки у пацієнтів основної групи.

Розділ містить детальний аналіз результатів ультразвукового обстеження із режимом доплерного сканування, містить статистичний аналіз результатів, які представлені в таблицях і рисунках. Оцінка сили кореляційного зв'язку між ступенями фіброзу печінки обстежених пацієнтів та індексами розподілу ехосигналу додатково ілюстрована кореляційною тепловою матрицею (correlation heatmap), що полегшує візуалізацію отриманих результатів.

У Розділі 6 «Прогнозування фіброзу печінки у дітей з хронічними вірусними гепатитами В і С» представлений кореляційний аналіз, в якому доведено множинні достовірні кореляційні зв'язки середньої сили між рівнями маркерів Arg-1, YKL-40, FABP-1-L та з 20 лабораторно-інструментальними параметрами обстеження пацієнтів із ХГВ та ХГС.

Створено прогностичні моделі, які включають маркери FABP-1-L (AUC=0,817; Specificity – 94,9 %, Sensitivity – 66,7 %, cut-off = 238,93 pg/ml) та YKL-40 (AUC=0,728; Specificity – 59,0 %, Sensitivity – 81,0 %, cut-off = 575,97

pg/ml), що продемонстрували високу аналітичну чутливість для прогнозування фіброзу печінки >F1.

Розроблено математичні моделі (M1 та M2), які дозволяють визначити прогностичний пороговий показник для фіброзних змін печінки >F1 за шкалою Metavir з використанням рівнів хрящового глікопротеїну (gp39, YKL-40), білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L), а також індексу шкали Yasmin Davoudi (2015), індексу розподілу ехосигналу від паренхіми печінки що дають змогу інтегрувати досліджувані показники у прогностичні моделі ранніх фіброзних змін паренхіми печінки в дітей із ХГВ та ХГС

Дисертант продемонстрував глибокий статистичний аналіз предикторної ролі маркерів Arg-1, YKL-40, FABP-1-L у фіброзоутворенні печінки у дітей, хворих на ХГВ і ХГС. У розділі наведено 2 клінічних випадки, які ілюструють можливості використання отриманих наукових результатів у практичній лікарській діяльності.

У розділі «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» автором проведено детальне обговорення результатів дослідження. Написаний за традиційним принципом, містить узагальнення власних досліджень дисертанта, що співставленні з сучасними даними інших науковців.

Висновки дисертації повністю відповідають поставленим автором меті та завданням дослідження, зроблені на основі фактичного матеріалу і відображають основні результати виконаної роботи. Але доречно було б вилучити із висновків результати порівняння загальноклінічних та біохімічних показників дітей, хворих на ХГВ і ХГС та здорових дітей контрольної групи.

Практичні рекомендації обґрунтовані, сформульовані чітко та можуть бути використані лікарями у клінічній практиці з метою прогнозування розвитку фіброзних змін печінки у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С (моделі лінійної регресії з використанням рівнів YKL-40, FABP-1-L (модель 1, M1) та величини індексу шкали Yasmin Davoudi (2015) й індексу розподілу ехосигналу від паренхіми печінки (Histogram Index, Liver) (модель 2, M2).

Список використаних джерел оформлений відповідно сучасних вимог та стандартів і за кількістю наведених наукових праць, є достатнім та відповідає

темі дисертації. Містить всього - 181 найменувань, серед них - 39 українською мовою, 142 англійською мовою)

Впровадження результатів дослідження в практику. 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 актами впровадження (містяться в Додатку Б дисертаційної роботи).

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Зважаючи на отримані результати наукового дослідження, висновки та практичні рекомендації, зроблені автором, матеріали дисертаційної роботи можуть бути використані в практичній діяльності педіатрів, дитячих лікарів-інфекціоністів та онкогематологів.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Суттєвих зауважень до виконаної дисертаційної роботи немає. Є окремі стилістичні помилки та некоректні вирази.

Привернуло до себе увагу надмірне дробіння досліджуваної групи на підгрупи (F0, F0-1, F1, F1-2, F2, F2-3, F3), що призвело до формування окремих підгруп із кількістю пацієнтів 1-2 особи (F1, F2), що в подальшому утруднило проведення статистичного аналізу і загальне сприйняття результатів.

Крім того, порівняння загально-клінічних і біохімічних показників дітей, хворих на хронічні гепатити В і С із здоровими дітьми не має особливої наукової цінності, тому було б доцільно перенести фокус порівняння на пацієнтів із різними ступенями фіброзу печінки й не включати ці результати у висновки.

Зазначені зауваження мають несуттєвий характер, не зменшують теоретичного та науково-практичного значення роботи та не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

У ході дискусії хотілося б отримати відповіді на запитання:

1. Які фактори, що вивчались вами в якості можливих предикторів фіброзоутворення слід рекомендувати саме для ранньої діагностики фіброзу, а які з метою прогнозу його тяжкості та швидкості утворення?
2. Як можна пояснити зниження рівню Arg-1(аргінази-1) у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С на фоні прогресування фіброзних змін паренхіми печінки, і в той же час підвищення її рівня у пацієнтів із онкопатологією в анамнезі?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Рукопис дисертаційної роботи Демчишина Я.М. пройшов перевірку на плагіат у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова програмним засобом «StrikePlagiarism». Рівень оригінальності становить: 95,59 %, що підтверджено звітом.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Зважаючи на вищенаведене вважаю, що дисертація Демчишина Ярослава Михайловича на тему: «Рання діагностика та прогнозування фіброзу печінки у дітей, хворих на хронічні вірусні гепатити В і С», яка представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною, самостійно виконаною науковою працею, в якій завдяки отриманим новітнім науковим результатам, сформульованим положенням та висновкам вирішено актуальну для медицини наукову та практичну задачу щодо удосконалення діагностики та прогнозування розвитку фіброзу печінки в дітей, хворих на хронічні вірусні гепатити В і С.

За актуальністю теми роботи, науковим і методологічним рівнем та обсягом виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів для медицини та повнотою висвітлення результатів дослідження в опублікованих працях дисертація у повній мірі

відповідає існуючим вимогам згідно Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та «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, 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 кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією

Полтавського державного медичного університету

доктор медичних наук, професор

Т. І. Коваль