

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора РЯБОКОНЬ Юрія Юрійовича 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 створену згідно до наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім.

М.І. Пирогова

№ 190 від 01 грудня 2023 року 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. Ступінь актуальності обраної теми.

Дисертаційна робота Демчишина Ярослава Михайловича є оригінальною та актуальною авторською роботою, яка присвячена проблемі ранньої діагностики та прогнозування фіброзу печінки у дітей, хворих на хронічні вірусні гепатити В і С. Ця дисертаційна робота є особливо важливою як для теоретичної, так і для практичної медицини, оскільки частота хронізації гепатитів у дітей чітко корелює із віком інфікування дитини та є максимальною (до 90%) на першому році життя та в ранньому дитинстві. При цьому особливе значення набуває ця проблема у дітей на тлі онкогематологічної патології, серед яких частота інфікування вірусами гепатиту В і С може сягати 70-80 %.

Відомо, що швидкість прогресування хронічних гепатитів В та С у дітей визначається патофізіологічними особливостями та динамікою фіброзоутворення в печінці. При цьому темпи прогресування фіброзу печінки є вельми індивідуальними і визначаються як факторами хазяїна, так й факторами вірусу. Тому особливе значення має пошук високоінформативних маркерів ранньої діагностики та прогнозування фіброзу печінки у дітей хворих на хронічні гепатити В і С на тлі онкопатології.

Актуальність та оригінальність дисертаційної роботи Демчишина Ярослава Михайловича полягає у науковому обґрунтуванні нових інформативних маркерів ранньої діагностики та прогнозування фіброзу

печінки у дітей, хворих на хронічні вірусні гепатити В і С на тлі онкогематологічної патології, де має місце коморбідний імунодефіцит, обтяжений епідеміологічний анамнез, симультанне ураження печінки медикаментами тощо.

Отже, обрана Демчишином Я.М. тема дисертаційного дослідження є безперечно актуальною і своєчасною як для теоретичної, так і для практичної медицини.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота Демчишина Я.М. виконана на високому науково-методичному рівні та відповідає сучасним вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Основні положення дисертаційної роботи опубліковані в 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. Результати дисертаційного дослідження впроваджені в лікувальний процес ряду лікувально-профілактичних закладів України, що підтверджено відповідними актами впровадження.

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

Дисертаційна робота Демчишина Я.М. безперечно має наукову новизну. Отримані нові наукові дані щодо 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. Встановлено 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 (чутливість – 81,0 %, специфічність – 59,0 %). Детерміновані позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між рівнем YKL-40 та ступенем фіброзу за шкалою Metavir ($R=0,43$, $p=0,001$).

Визначений пороговий рівень FABP-1-L – 238,93 pg/ml, як маркери прогресування фіброзних змін печінки (чутливість – 66,7 %, специфічність – 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 із високою чутливістю.

Доповнено наукові дані про особливості клінічного перебігу ХГВ та ХГС у дітей залежно від ступеня фіброзних змін печінки, обтяженого анамнезу онкологічним захворюванням. Досліджено особливості індексу шкали тривоги Гамільтона у дітей >6 років залежно від віку, статі, фактору наявності онкопатології у анамнезі, ступеня фіброзу.

Результати дисертаційної роботи опубліковані в 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.

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

Дисертаційне дослідження базується на достатній кількості хворих, включених в дослідження, формування дизайну роботи чітко відповідає поставленій меті та сформульованим завданням.

Методи досліджень, які використані в дисертаційній роботі, є сучасними, інформативними і адекватні поставленим завданням. Статистичні методи, які використані в роботі, є сучасними, статистична обробка отриманих даних проведена коректно. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації науково обґрунтовані, є логічним підсумком отриманих результатів досліджень.

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

Дисертаційне дослідження виконано на високому науково-методичному рівні, про що свідчить сформований дизайн дослідження відповідно до мети й завдань, застосовані в роботі методи дослідження, які обрані із урахуванням наукового обґрунтування. Обрані методи статистичної обробки отриманих даних є сучасними, що дало змогу дисертанту отримати нові наукові дані щодо ранньої діагностики та прогнозування фіброзу печінки у дітей з хронічними гепатитами В і С на тлі онкопатології. Отримані результати в ході дисертаційного дослідження узагальнені та ретельно проаналізовані, співставлені із результатами інших дослідників. Це дало змогу дисертанту обґрунтовано сформулювати основні положення та висновки дисертації. Дисертантом повністю на високому рівні вирішена поставлена мета дисертаційного дослідження та виконані завдання, поставлені у дисертаційній роботі.

6. Теоретичне і практичне значення отриманих результатів дослідження.

Теоретичне значення результатів представлено дисертаційного дослідження полягає у суттєвому розширенні існуючих наукових знань та надає нові вагомі відомості щодо діагностики та прогнозування розвитку фіброзу печінки у дітей з хронічними гепатитами В і С на тлі онкопатології.

Отримані нові наукові дані щодо 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. Встановлено 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. Запропоновано межовий рівень YKL-40, як потенційно нового неінвазивного біомаркери фіброзу печінки (\geq F1) у дітей з ХГВ та ХГС. Визначений пороговий рівень FABP-1-L, як маркеру прогресування фіброзних змін печінки. Розроблені дві математичні моделі прогнозування фіброзних змін печінки із високою чутливістю.

Доповнено наукові дані про особливості клінічного перебігу ХГВ та ХГС у дітей залежно від ступеня фіброзних змін печінки, обтяженого анамнезу онкологічним захворюванням. Досліджено особливості індексу шкали тривоги Гамільтона у дітей >6 років залежно від віку, статі, фактору наявності онкопатології у анамнезі, ступеня фіброзу.

Результати дослідження впровадженні у практичну діяльність низки лікувально-профілактичних закладів України, а саме: 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.

6. Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.

Дисертація побудована за традиційним принципом, складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та додатків. Наведено дві анотації українською та англійською мовами.

У **вступі** дисертантом переконливо представлена актуальність теми та обраний напрямок дослідження, чітко сформульовані мета дослідження, задачі, об'єкт та предмет дослідження. Зазначено, що дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб. Представлені відомості про наукову новизну роботи, практичне значення, апробацію матеріалів дисертації на науково-практичних конференціях, впровадження їх в практику закладів охорони здоров'я тощо.

Розділ 1 являє собою огляд літератури, який побудований на аналізі значної кількості сучасних джерел наукової літератури і свідчить про вміння дисертанта аналізувати наукову інформацію, що присвячена сучасним уявленням про формування та прогресування фіброзу печінки у дітей із хронічними вірусними гепатитами В і С. Розділ 1 завершується резюме, з якого чітко стає зрозумілим, чому дисертантом обрана відповідна тема дисертації, поставлена відповідна мета та завдання роботи.

Розділ 2 являє собою Матеріали та методи дослідження, в якому чітко представлений дизайн дисертаційного дослідження, формування груп хворих, критерії включення та виключення з дослідження, описані нормативні документи та клінічні настанови, за якими здійснювали верифікацію діагнозу. Чітко наведені дані щодо методів дослідження обраних параметрів.

У **Розділі 3** наведено клініко-параклінічну характеристику хронічних вірусних гепатитів В і С у дітей. За результатами цього розділу доведено, що у дітей хворих на ХГС більш виражений цитолітичний синдром, аніж у обстежених дітей групи контролю ($p < 0,001$), а ступінь виразності цитолітичного синдрому корелював із збільшенням ступеню фіброзу печінки ($R_{ALT-fibrosis} = 0,81$, $p < 0,001$; $R_{AST-fibrosis} = 0,79$, $p < 0,001$). Також за результатами цього розділу дисертантом було доведено, що у дітей з ХГС, порівняно із групою контролю, в 2,5 рази вище показник ЛФ ($p < 0,001$), а показники холестатичного синдрому (рівні ГГТ, ЛФ, загального білірубину та його фракцій) у дітей із ХГС достовірно корелювали зі ступенем фіброзу печінки. Рівні діагностичних індексів APRI, FIB-4 були також достовірно вищими у

дітей із ХГС, аніж у дітей контрольної групи у 3,95 рази, 4,54 рази, відповідно ($p < 0,001$).

Розділ 3 добре ілюстрований таблицями та рисунками. Матеріали цього розділу висвітлені в 5 друкованих роботах та апробовані на 2 конференціях.

Розділ 4 присвячений визначенню діагностичного значення сучасних неінвазивних лабораторних маркерів фіброгенезу печінки у дітей з хронічними гепатитами В і С, а саме хрящового глікопротеїну (YKL-40), білка, що зв'язує жирні кислоти (FABP-1-L), аргінази-1 (Arg-1). Так, доведено, що рівень YKL-40 серед дітей основної групи був у 1,54 рази достовірно вищим, аніж у дітей групи контролю ($p < 0,001$), а рівень його підвищення зростав зі збільшенням фіброзних змін печінки ($R = 0,43$; $p = 0,001$). Рівень FABP-1-L у пацієнтів основної групи був достовірно вищим у 1,34 рази, аніж у дітей контрольної групи ($p < 0,001$), а рівень його також зростав із прогресування фіброзу печінки ($R = 0,54$; $p < 0,001$).

Деякі інші закономірності встановлені при аналізі змін рівня Arg-1. Рівень Arg-1 у дітей основної групи був достовірно вищим у 1,37 рази, аніж у дітей групи контролю ($p < 0,001$), однак зі збільшенням ступеню фіброзу печінки рівень активності цього ензиму знижувалася ($R = -0,37$; $p = 0,003$). При цьому рівень цього ферменту залежав від наявності онкопатології в анамнезі ($p < 0,05$).

Доведено також певна різниця цих параметрів залежно від віку та статі дитини. Тобто за результатами цього розділу продемонстровано високі діагностичні можливості маркерів, що вивчалися, в прогресуванні фіброзу печінки у дітей з ХГВ та ХГС.

Розділ 4 добре ілюстрований таблицями та рисунками. Матеріали цього розділу висвітлені в 2 друкованих роботах та апробовані на 7 науково-практичних конференціях.

Розділ 5 присвячений з'ясуванню ролі ультразвукового обстеження із режимом доплерного сканування для діагностики фіброзу печінки у дітей з ХГВ та ХГС. При стратифікації дисертантом ультразвукових характеристик органів черевної порожнини в дітей основної та групи контролю за шкалою

Yasmin Davoudi (2015), було доведено, що зі зростанням ступеню фіброзних змін у тканині печінки відмічається достовірне збільшення параметричних характеристик представленої шкали ($R=0,74$; $p<0,001$). Детерміновано закономірність збільшення індексу розподілу ехосигналу від тканини печінки ($R=0,92$; $p<0,001$) зі збільшенням ступеня фіброзу печінки в обстежених пацієнтів основної групи, що підтверджує прогностичну роль даного параметра.

Розділ 5 добре ілюстрований таблицями та рисунками. Матеріали цього розділу висвітлені в 3 друкованих роботах та апробовані на 4 науково-практичних конференціях.

В **Розділі 6** наведено розробку дисертантом прогнозування фіброзу печінки у дітей з хронічними вірусними гепатитами В і С. На підставі ґрунтовного статистичного аналізу, зокрема проведеного ROC-аналізу, дисертантом було розроблено 2 математичні моделі для діагностики фіброзу печінки. Розроблені математичні моделі (M1 та M2) дозволяють визначити прогностичний пороговий показник для фіброзних змін печінки $>F1$ за шкалою Metavir з використанням рівнів γ -ГЛТ-40, FАВР-1-L, а також параметрів ультразвукового обстеження із режимом доплерного сканування з високими операційними характеристиками. В цьому розділі наведено 2 клінічних приклади, які демонструють застосування розроблених дисертантом математичних моделей в практиці.

Розділ 6 добре ілюстрований таблицями та рисунками. Матеріали цього розділу висвітлені в 2 друкованих роботах та апробовані на 2 наукових конференціях.

В розділі **Аналіз та узагальнення результатів дослідження** дисертантом ретельно проаналізовані результати власних досліджень, які співставлені із результатами інших дослідників, представлених у сучасній науковій літературі.

Висновки чітко сформульовані, конкретні, логічно витікають із отриманих власних досліджень, відповідають поставленій меті, містять відповіді на поставлені задачі дослідження.

Практичні рекомендації чітко сформульовані, реальні для практичного використання.

Список літератури містить 181 джерело та відповідає вимогам оформлення дисертації. Переважають джерела, опубліковані за останні 10 років. Результати досліджень і основні наукові положення, викладені в опублікованих працях є ідентичні тим, що наведені у дисертаційній роботі. Дисертація в повній мірі ілюстрована інформативними таблицями та рисунками, які полегшують сприйняття матеріалу.

Наприкінці дисертаційної роботи наведені всі необхідні **додатки**.

8. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційного дослідження та практичні рекомендації, які на них ґрунтуються, можуть бути рекомендовані до використання у навчально-методичній та науковій роботі кафедр дитячих інфекційних хвороб, інфекційних хвороб та педіатрії вищих навчальних медичних закладів України, а також у практичній діяльності закладів охорони здоров'я первинної, вторинної ланки та високоспеціалізованих медичних закладах.

9. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Принципових зауважень щодо представленої дисертаційної роботи немає. У дисертаційній роботі є окремі орфографічні та стилістичні помилки, поодинокі неточні вирази, які мають суто технічний характер і не впливають на значущість проведених досліджень, науково-практичну цінність роботи й загальну позитивну оцінку дисертації. Автором повністю розкрито сутність проблеми, що вивчалась. Представлені в роботі результати та сформульовані на їх підставі наукові положення і висновки можуть бути оцінені як обґрунтовані та достовірні.

У плані дискусії прошу здобувача відповісти на наступні питання:

1. Чи отримували діти з ХГВ на момент включення в дослідження противірусне лікування?

2. Чому при створенні математичних моделей ви зосередилися лише на визначенні ступеня фіброзу печінки >F1 та не враховували визначення тяжкого фіброзу печінки F3-4?

3. На ваш погляд, використання розроблених вами математичних моделей M1 та M2 обмежено для визначення ступеня фіброзу печінки у дітей із ХГВ та ХГС за наявності онкопатології в анамнезі, чи є більш універсальними та можуть бути застосовані для діагностики фіброзу печінки у хворих без онкопатології?

10. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

У тексті дисертації, наукових публікаціях автор не порушував принципи академічної доброчесності при виконанні дисертаційного дослідження та написання роботи. Рукопис дисертації Демчишина Ярослава Михайловича на тему: «Рання діагностика та прогнозування фіброзу печінки у дітей, хворих на хронічні вірусні гепатити В і С» на здобуття наукового ступеня доктора філософії обсягом 237 сторінок друкованого тексту перевірено на плагіат програмним засобом «StrikePlagiarism». Рівень оригінальності становить: 95,59 %. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами.

11. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Демчишина Ярослава Михайловича на тему: «Рання діагностика та прогнозування фіброзу печінки у дітей, хворих на хронічні вірусні гепатити В і С», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною науковою працею, в якій наведені нові науково обґрунтовані результати проведених особисто здобувачем досліджень щодо вирішення науково-практичної задачі, яка полягає в удосконаленні ранньої діагностики та прогнозування розвитку

фіброзу печінки в дітей, хворих на хронічні вірусні гепатити В і С шляхом отримання нових наукових даних щодо 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 й прогностичне значення, що дало змогу розробити дві прогностичні математичні моделі. Одержані під час виконання дисертаційної роботи результати мають істотне значення для сучасної медицини та підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень.

За актуальністю, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, дисертація повністю відповідає вимогам «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. Дисертація оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та рекомендується до проведення публічного захисту з метою присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». Демчишин Ярослав Михайлович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

доктор медичних наук, професор,
директор навчально-наукового інституту
післядипломної освіти Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету

Юрій РЯБОКОНЬ