

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

**доктора медичних наук, начальника кафедри військової терапії**

**Української військово-медичної академії**

**професора Осьодло Галини Василівни на дисертацію**

**Кондратюк Наталії Миколаївни на тему: «Оптимізація ерадикаційної терапії *Helicobacter Pylori* у залежності від секреторної функції шлунка та вибору схеми лікування», подану до захисту у створену для разового захисту спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.110, що утворена згідно наказу в.о. ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 204 від 29 грудня 2023 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 7 від 28 грудня 2023 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».**

### **Ступінь актуальності обраної теми.**

• *Helicobacter pylori* є однією з найпоширеніших бактеріальних інфекцій у світі, яка асоційована з численними гастроентерологічними захворюваннями, такими як хронічний гастрит, пептична виразка шлунка і дванадцятипалої кишки, та підвищеним ризиком розвитку онкологічних захворювань. Інфекція *Helicobacter pylori* відіграє ключову роль у виникненні до 95% дуоденальних виразок, 60-70% доброякісних виразок шлунка та до 100% хронічного антрального гастриту. Ерадикаційна терапія, спрямована на видалення інфекції *Helicobacter pylori*, є ключовим фактором у запобіганні розвитку асоційованих захворювань, але ефективність стандартних схем терапії в останні десятиріччя зменшується, зокрема через зростання резистентності до антибіотиків, які використовуються в стандартних схемах. Для покращення результатів антигелікобактерної фармакотерапії пропонується визначати чутливість *Helicobacter pylori* до антибактеріальних препаратів та визначати активність цитохрому P-450. Але у зв'язку з дороговартістю даних обстежень та часом виконання, вони не можуть бути застосовані в рутинній практиці лікаря. Наукову цінність представляє застосування методу експрес-гастро-рН-моніторингу для аналізу

вихідного рівня секреції хлористоводневої кислоти до початку та під час проведення антигелікобактерної терапії, як можливого предиктора прогнозування ефективності інгібіторів протонної помпи при ерадикації *Helicobacter pylori*.

Тому, дисертаційна робота Кондратюк Наталії Миколаївни на тему : «Оптимізація ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* у залежності від секреторної функції шлунка та вибору схеми лікування» є актуальною, своєчасною та має на меті підвищити ефективність ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* шляхом оптимізації використання інгібіторів протонної помпи в стандартних схемах антигелікобактерної терапії.

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

Дисертаційна робота Кондратюк Наталії виконана на високому науковому рівні. Здобувачем було здійснено ґрунтовний огляд наявних літературних джерел в Україні і в міжнародних наукових виданнях. Результати дослідження були належним чином порівняні із існуючими даними. Висновки та практичні рекомендації сформульовано лаконічно та чітко. Дисертація та опубліковані наукові роботи здобувача базуються на достатній для вирішення поставлених задач кількості клінічних спостережень. Автором підготовлені та опубліковані 8 наукових праць, у тому числі 5 статей у виданнях рекомендованих Порядком 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, 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №112870 та 3 тези доповідей у матеріалах вітчизняних і закордонних наукових конференціях.

**Наукова новизна теоритичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.**

Отримані здобувачем наукові результати дослідження, основні положення та висновки дисертації відзначаються науковою новизною. Вперше поширеність інфікованості *Helicobacter pylori* у пацієнтів з кислотозалежними гастроєзофагельними захворюваннями, а також статеві та вікові особливості інфікування *Helicobacter pylori* були детально проаналізовані за результатами дихальних тестів з <sup>13</sup>C-міченою сечовиною в період з 2006 по 2019 роки. Встановлено відсутність гендерних відмінностей при первинному інфікуванні *Helicobacter pylori*, а також оцінено ефективність коректних та некоректних схем антигелікобактерної терапії згідно Маастрихтських домовленостей. Доведено низьку ефективність схеми антигелікобактерної терапії на основі ІПП+Кл+М в лікуванні хворих.

Автором вперше було здійснено порівняння інгібіторів протонної помпи різних генерацій та доведено низьку ефективність омепразолу в схемі ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* на основі ППП+Кл+Ам+В. Також вперше проаналізовані показники добового гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу прийому антигелікобактерної терапії у пацієнтів з успішною ерадикацією *Helicobacter pylori*, показники експрес-гастро-рН-моніторингу перед початком лікування та на 5-7 добу прийому ерадикаційної терапії у хворих з успішною та неуспішною ерадикацією *Helicobacter pylori*, що дало можливість в подальшому розробити критерії достатності кислотоблокування в парієтальних клітинах шлунка та індивідуального підбору дози інгібітора протонної помпи для покращення результатів ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori*. Таким чином, за сукупністю своїх критеріальних ознак дисертація відзначається широтою наукових напрацювань та глибиною тлумачень, які мають сучасний і новітній характер, вагоме теоретичне та практичне значення. Результати досліджень, проведених дисертантом, повністю викладені в опублікованих працях.

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

Дисертантом чітко обґрунтована мета дослідження та визначені основні завдання та методи для їх виконання. Обґрунтованість отриманих результатів базується на достатній кількості спостережень, відповідності досліджень біоетичним вимогам, чіткій методології відбору хворих та формуванні окремих груп дослідження, відповідністю отриманих результатів поставленим меті й завданням дослідження. Усі результати дослідження підлягали належній обробці методами математичної статистики, ретельному узагальненню та аналізу. Наукові положення та висновки дисертації сформульовані у відповідності з отриманими результатами, повністю відповідають меті та завданням дослідження, широко оприлюднені у наукових публікаціях та апробовані на вагомих наукових форумах. За темою дисертації опубліковано 8 наукових робіт, з них 5 наукових статей, 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №112870 та 3 тези доповідей у матеріалах вітчизняних і закордонних наукових конференцій. Наукові статті опубліковані у наукових фахових виданнях, що рекомендовані Міністерством освіти і науки України, включені до переліку наукових фахових видань з присвоєнням категорії «Б» та у 1 періодичному науковому виданні, що входить в базу Scopus.

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

Дослідження виконано на високому науково-методичному рівні. Матеріал дисертації отримано з використанням сучасних методик, комплексне використання яких відповідає поставленим завданням і забезпечує достовірність отриманих результатів. Під час проведення досліджень отримано нові науково обґрунтовані результати, які в сукупності

допомагають розв'язати проблему підвищення ефективності ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori*, шляхом розробки критеріїв достатньої ацидоінгібіції та індивідуального підбору дози інгібітора протонної помпи. Відповідно до мети наукового дослідження автором було проведено аналіз результатів дихальних тестів з <sup>13</sup>C-міченою сечовиною, що були зроблені з 2006 по 2019 роки, в умовах клініко-діагностичної лабораторії кафедри внутрішньої та сімейної медицини та оцінено рівень первинної інфікованості *Helicobacter pylori*, здійснено порівняльну характеристику успішних та неуспішних схем ерадикації *Helicobacter pylori* та різних генерацій інгібіторів протонної помпи, як одного з компонентів антигелікобактерної терапії. За допомогою аналізу результатів добового гастро-рН-моніторингу оцінено рівень ацидоінгібіції на 5-7 добу прийому інгібіторів протонної помпи в залежності від успішності ерадикації, вивчено результати експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу прийому інгібіторів протонної помпи та досліджено вплив базальної секреції шлунка на ефективність кислотосупресивної дії інгібітора протонної помпи шляхом аналізу результатів експрес-гастро-рН-моніторингу до початку лікування та на 5-7 добу прийому лікування. Статистично обробка первинного цифрового матеріалу проведена коректно, значимість отриманих результатів підтверджено.

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

Отримані автором результати дослідження мають вагомим практичне та теоретичне значення, так як спрямовані на покращення ефективності проведення антигелікобактерної терапії шляхом оптимізації використання інгібіторів протонної помпи, що використовуються в стандартних схемах ерадикації *Helicobacter pylori*. Результати дослідження впровадженні в освітній процес Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на кафедрі внутрішньої медицини №1 та Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на кафедрі внутрішньої медицини медичного факультету №2.

#### **Оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому.**

Дисертація викладена українською мовою на 175 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 27 рисунками та 18 таблицями і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу й узагальненню одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку джерел літератури та додатків.

У Анотації державною та англійською мовами стисло викладені основні результати дослідження, проведеного автором та вказані ключові слова. Згідно існуючих вимог дисертантом виокремлені та наведені список публікацій, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації (8 публікацій) та наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації (5 публікацій).

«Вступ» дисертації побудований класично і містить розкриття актуальності теми досліджень, зазначення зв'язку роботи з науковими програмами, планами, темами, формулювання мети і завдань дослідження, його об'єкту і предмету; викладення наукової новизни та практичного значення одержаних результатів, особистого внеску здобувача та апробації результатів дисертації, виданих публікацій, відомості щодо структури та обсягу дисертації.

«Огляд літератури» заснований на ґрунтовному аналізі великої кількості інформаційних джерел (196 джерел, в тому числі 51-кирилицею і 145- латиницею), що відповідають новітнім стандартам. Матеріалами даного розділу автор аргументує вибір і важливість напрямку свого дисертаційного дослідження.

Перший розділ «Сучасний погляд на поширеність інфекції *Helicobacter Pylori* та проблеми її ерадикації. Роль блокування секреції HCL для успішного проведення ерадикації *Helicobacter Pylori*. Критерії ацидоінгібіції та можливість прогнозування успішності ерадикації *Helicobacter Pylori* (аналітичний огляд літератури)» присвячений основній проблемі дослідження, а саме подолання резистентності *Helicobacter Pylori* до ерадикаційної терапії та пошуку механізмів її покращення в умовах зростаючої антибіотикорезистентності. Вирішення даної задачі автор вбачає в оптимізації ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* шляхом індивідуального підбору та розробці критеріїв ефективного блокування секреції HCL для прогнозування ефективності кислотоблокуючої дії інгібіторів протонної помпи.

Другий розділ «Клінічна характеристика хворих та методів дослідження» присвячений характеристиці груп пацієнтів, що досліджувались. Даний розділ складається з двох етапів. В рамках першого автор описує результати дихальних тестів з  $^{13}\text{C}$ -міченою сечовиною, які проводились з 2006 по 2019 роки в умовах клініко-діагностичної лабораторії кафедри внутрішньої та сімейної медицини ВНМУ ім Пирогова. Другий етап представлений вивченням показників добового внутрішньошлункового рН на 5- 7 добу прийому антигелікобактерної терапії та показників експрес-гастро-рН-моніторингу до та під час прийому лікування на 5-7 добу.

В третьому розділі «Поширеність *Helicobacter pylori* у пацієнтів з КЗГЕЗ верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та оцінка ефективності схем антигелікобактерної терапії у мешканців центральних областей України» дисертант на основі дихальних тестів з  $^{13}\text{C}$ -міченою сечовиною, проведених в 1189 пацієнтів впродовж 2006-2019 років, описує встановлений рівень первинної інфікованості *Helicobacter pylori*, відсутність гендерних відмінностей при інфікуванні *Helicobacter pylori* серед досліджуваної вибірки пацієнтів, порівнює перевагу коректних та некоректних схем ерадикації *Helicobacter pylori* та генерації інгібіторів протонної помпи, які застосовуються при проведенні антигелікобактерної терапії.

Четвертий розділ «Показники добового гастро-рН-моніторингу та експрес-гастро-рН-моніторингу при успішній ерадикації *Helicobacter pylori*. рН метричні критерії прогнозування ефективності ацидоінгібіції для проведення антигелікобактерної фармакотерапії» охоплює детальний аналіз показників добових-гастро-рН-моніторингів, проведених на 5-7 добу антигелікобактерної терапії у пацієнтів з успішною ерадикацією *Helicobacter pylori* та експрес-гастро-рН-моніторингу до та під час лікування на 5-7 добу, з успішною та неуспішною ерадикацією *Helicobacter pylori*. Згідно даних показників, автор встановлює необхідні критерії прогнозування ефективності ацидоінгібуючої дії інгібіторів протонної помпи, які необхідні для успішної ерадикації *Helicobacter pylori*.

У п'ятому розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертантом узагальнено та ґрунтовно проаналізовано отримані результати досліджень з використанням аналітичного порівняння з даними інших авторів, які працювали у подібному напрямку досліджень. Шість окремих висновків дисертації у повному обсязі відображають отримані результати досліджень, відповідають завданням і меті дисертаційної роботи. Список використаних джерел оформлений відповідно до існуючих вимог. Дисертацію в цілому слід вважати повністю завершеною науковою працею.

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

Результати дисертації доцільно використовувати в подальшому в практичній діяльності лікарів загальної практики-сімейної медицини, терапевтів, гастроентерологів. Використовуючи отримані наукові дані можна сприяти покращенню проведення антигелікобактерної терапії, збільшити відсоток успішних ерадикацій та уникнути таких грізних ускладнень як рак шлунку чи виразка гастродуоденальної зони.

#### **Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача**

У дисертаційній роботі Кондратюк Н.М. виявлено незначні недоліки, що не впливають на наукові висновки та положення дисертації, а також на загальний позитивний висновок про науково-практичне значення дисертаційного дослідження:

1. У переліку літературних посилань значна кількість робіт більше, ніж 5-річної давнини.
2. У тексті зустрічається повторення даних, наведених в таблицях.
3. Наявні поодинокі стилістичні та лексичні помилки, які не впливають на загальне позитивне сприйняття дисертації.

Вказані недоліки не знижують наукову вагомість та практичну значущість роботи.

У розрізі наукових дискусій хотілося б почути від дисертантки відповіді на такі запитання:

1. Що відомо про вивчення резистентності бактерії *Helicobacter pylori* до антибіотиків на даний час в Україні?
2. Яким схемам ерадикації Нр слід віддати перевагу в нашій країні при інфікуванні метронідазоло- і кларитроміцинорезистентними штамми?
3. Які ІПП, згідно Ваших досліджень, не потребують подвоєння дози у схемах антигелікобактерної терапії?

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

За результатами проведеного аналізу тексту дисертації, наукових публікацій дисертанта ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації або фальсифікації результатів дисертаційного дослідження Кондратюк Наталії не виявлено. Текст дисертації є оригінальним, отримані результати є власним доробком здобувача.

### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Кондратюк Наталії Миколаївни на тему «Оптимізація ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* у залежності від секреторної функції шлунка та вибору схеми лікування», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора кафедри внутрішньої та сімейної медицини Палій Ірини Гордіївни є завершеним науковим дослідженням, в результаті якого були отримані нові науково обґрунтовані та достовірні дані щодо можливостей покращення ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* шляхом розробки критеріїв достатності ацидоінгібіції при лікуванні хворих з кислотозалежними гастроєзофагеальними захворюваннями.

Дисертація оформлена згідно з Вимогами до оформлення дисертації, затвердженими Наказами МОЗ України від 12.07.2017 №40 за своєю актуальністю, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів є закінченою, самостійною науковою роботою, що виконана на високому науково-методичному рівні та цілком задовольняє вимоги, що ставляться Порядком 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, Кондратюк Наталія Миколаївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний опонент  
начальник кафедри  
військової терапії Української  
військово-медичної академії,  
доктор медичних наук, професор**



**Галина Осьодло**