

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, професора Бондаренко Ольги Олександрівни на дисертацію Коцратюк 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 дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Ступінь актуальності обраної теми.

Незважаючи на успіхи сучасної медицини *Helicobacter pylori*, продовжує залишатися серйозною проблемою системи охорони здоров'я у всьому світі, що спричиняє значні наслідки захворюваності та смертності внаслідок виразкової хвороби та раку шлунка. Близько половини населення світу інфіковано *Helicobacter pylori*. Поширеність інфікування залежить від географічного положення, етнічної приналежності, віку, соціально-економічних факторів – вона висока в країнах, що розвиваються і нижча в розвинених країнах. В Україні інфікування населення за даними досліджень складає від 70 до 85% із збільшенням кількості інфікованих у сім'ях в яких є хворі на кислотозалежні гастроєзофагеальні захворювання (КЗГЕЗ). Водночас, зростаюча резистентність *Helicobacter pylori* до раніше ефективних схем антигелікобактерної терапії є однією з проблем сучасної медицини, що перешкоджає забезпеченню достатніх рівнів ерадикації *Helicobacter pylori*. Пошук шляхів оптимізації антигелікобактерної терапії є актуальним в контексті вибору підходів до лікування КЗГЕЗ так як суттєвим фактором впливу на успішність ерадикації

Helicobacter pylori є достатній кислотоблокуючий вплив інгібіторів протонної помпи (ІПП).

Тому, дисертаційна робота Кондратюк Наталії на тему «Оптимізація ерадикаційної терапії *Helicobacter Pylori* у залежності від секреторної функції шлунка та вибору схеми лікування» є актуальною та важливою як для наукової так і для практичної діяльності, оскільки має на меті створення наукового підґрунтя для оптимізації використання ІПП в схемах антигелікобактерної терапії у хворих на КЗГЕЗ, що призведе до збільшення кількості успішних ерадикацій *Helicobacter Pylori*.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертація виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова на кафедрі внутрішньої та сімейної медицини, як ініціативна наукова тематика «Езофагогастрооденальна пептична (кислотозалежна) та *Helicobacter pylori*-асоційована патологія з коморбідним перебігом: можливості езофагогастро-імпаданс-рН-моніторингу в покращенні діагностики, лікування та профілактики» (№ державної реєстрації: 0117U005123). Науковий рівень дисертаційного дослідження достатньо високий, зумовлений використанням сучасних інформативних методів клінічних та морфологічних досліджень, ґрунтовній статистичній обробці отриманих результатів, що дало можливість узагальнити отримані дані, зробити відповідні висновки, які відповідають завданням дослідження. У наукових публікаціях здобувача відображені основні наукові досягнення і практичні здобутки, які витікають із дисертаційного дослідження. За результатами дисертаційної роботи опубліковані 8 наукових робіт, які є сучасними та актуальними публікаціями, 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №112870 та 3 тези доповідей у матеріалах вітчизняних і закордонних наукових конференцій. Публікації включають 5 статей у виданнях, рекомендованих Порядком присудження ступеня доктора філософії та скасування рішень разової ради закладу вищої освіти наукової установи про присудження доктора філософії затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 №44 та 3 тез у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та конгресів. В обговоренні використано достатню кількість літературних джерел

(146 – латиницею, 86 – кирилицею). Висновки та практичні рекомендації відповідають поставленим завданням і отриманим результатам дослідження.

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

Отримані здобувачкою результати досліджень та основні положення й висновки дисертації містять наукову новизну. Так, вперше за допомогою аналізу результатів дихальних тестів із ¹³C-міченою сечовиною було досліджено поширеність інфікування *Helicobacter pylori* серед хворих на КЗГЕЗ за 2006-2019 роки, також за допомогою даного обстеження було вивчено ефективність коректних та некоректних схем антигелікобактерної терапії згідно Маастрихтських домовленостей, які призначались пацієнтам, встановлено перевагу призначених коректних схем та здійснено порівняння ефективності ППІ різних генерацій.

Проаналізовано показники добового гастро-pH-моніторингу на 5-7 добу прийому антигелікобактерної терапії пацієнтів з успішною ерадикацією *Helicobacter pylori*, показники експрес-гастро-pH-моніторингу на 5-7 добу прийому антигелікобактерної терапії у хворих з успішною та неуспішною ерадикацією, а також за допомогою експрес-гастро-pH-моніторингу, здійснено аналіз базальної секреції HCL до початку проведення ерадикації *Helicobacter pylori* з метою прогнозування достатньої кислотоблокуючої дії ППІ в схемах антигелікобактерної терапії.

В опублікованих наукових роботах за темою дисертації здобувачкою було повністю викладені результати дисертаційного дослідження, наукові положення, висновки і практичні рекомендації.

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

Результати досліджень отримані на достатньому за обсягом матеріалі з використанням інформативних, адекватних поставленій меті та завданням методів

використанні експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу прийому антигелікобактерної терапії дають можливість розробити критерії ефективності блокування хлористоводневої кислоти, як маркера вдалої ерадикації *Helicobacter pylori*. Дані критерії розроблені в Україні вперше.

Результати проведених досліджень впроваджені в навчальний процес Національного медичного університету імені О.О.Богомольця та Вінницького національного університету імені М.І.Пирогова.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Зміст і структура дисертаційної роботи Кондратюк Наталії відповідають вимогам щодо оформлення дисертаційних робіт. Робота написана українською мовою за традиційною схемою, складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу й узагальненню одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку джерел літератури, додатків. Всі розділи дисертації викладені послідовно, ґрунтовно, у науковому стилі. Загальний обсяг роботи складає 175 сторінок комп'ютерного тексту. Зміст роботи ілюструють 18 таблиць та 27 рисунків. Список використаних джерел літератури включає 196 публікацій, з них 51 – кирилицею та 145 – латиницею.

Аналізуючи зміст основних розділів дисертації, слід зауважити наступне. Анотація дисертації викладена українською та англійською мовами ідентично. В анотації коротко наведені основні результати дослідження, встановлені автором з коротким їх аналізом та підсумком. Приведені публікації основних результатів дисертації та наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів та додатково відображають наукові результати.

У «Вступі» окреслена актуальність дисертаційної роботи, сформульовано мету і завдання роботи, відображено її наукове та практичне значення, зазначено особистий внесок здобувача, форми оприлюднення та впровадження результатів дослідження, кількість публікацій за темою роботи.

«Огляд літератури» сформульований в результаті аналізу великої кількості новітніх джерел інформації (196 джерел, в тому числі 51 – кирилицею, 145 – латиницею). Опрацьовані джерела надають важливу інформацію щодо стану

досліджуваної проблеми у світі, акцентують увагу на її невирішених проблемах та обґрунтовують вибір дисертантом напрямку дослідження, його мети та завдань.

У 1 розділі «Сучасний погляд на поширеність інфекції *Helicobacter Pylori* та проблеми її ерадикації. Роль блокування секреції НСЛ для успішного проведення ерадикації *Helicobacter pylori*. Критерії ацидоінгібіції та можливості прогнозування успішності ерадикації *Helicobacter pylori* (аналітичний огляд літератури)» основна увага дисертанта спрямована на проблематику зростання резистентності *Helicobacter pylori* до антигелікобактерної терапії, обмеженого резерву антибактеріальних препаратів, які можуть застосовуватись при ерадикації та пошуку нових механізмів для збільшення відсотку успішного лікування інфекції *Helicobacter pylori*. Одним з таких механізмів, можна вважати оптимізацію прийому інгібіторів протонної помпи. Дисертант, базуючись на вивченні результатів добового та експрес-гастро-рН-моніторингу, як до так і під час прийому АГБТ та можливості співставлення з результатами дихальних тестів із ¹³C-міченою сечовиною має на меті розробити критерії ефективного блокування секреції НСЛ для успішної ерадикації Н.р. та встановити критерії базальної секреції НСЛ на підставі яких стане можливим прогнозування ефективності кислотоблокуючої дії ІПП у відповідності до критерії ерадикації Н.р.

У 2 розділі «Клінічна характеристика хворих та методів дослідження» дисертант проводить опис груп пацієнтів, які підлягали дослідженню згідно віку, статі, а також схем антигелікобактерної терапії. Висвітлені критерії відбору осіб, методи обстеження та методики статистичного аналізу. Дослідження розділено на два етапи. На першому етапі було проведено аналіз дихальних тестів з ¹³C-міченою сечовиною, що проводились з 2006-2019 роки. Це дало можливість вивчити первинну інфікованість *Helicobacter pylori* у пацієнтів з патологією верхніх відділів ШКТ та успішність антигелікобактерної терапії в залежності від статі пацієнта та обраної схеми ерадикації. На другому етапі дослідження вивчалися показники добового внутрішньошлункового рН на 5-7 добу прийому ІПП, показники експрес-гастро-рН-моніторингу до та під час прийому ІПП на 5-7 добу. Це дало можливість встановити критерії ефективної ацидоінгібіції для проведення успішної ерадикації *Helicobacter pylori*.

У розділі 3 «Поширеність *Helicobacter pylori* у пацієнтів із КЗГЕЗ верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та оцінка ефективності схем

антигелікобактерної терапії у мешканців центральних областей України» наведений детальний аналіз результатів дихальних тестів із ^{13}C -міченою сечовиною, які були виконані впродовж 2006-2019 років на базі гастроентерологічної лабораторії кафедри внутрішньої та сімейної медицини ВНМУ ім. Пирогова. Серед 1189 пацієнтів, що підлягали обстеженню первинно *Helicobacter pylori* був виявлений у 599 (50,4%) пацієнтів. Статевих відмінностей не виявлено. Встановлено перевагу коректних схем ерадикації *Helicobacter pylori* над некоректними. Доведено, що використання омепразолу в схемі ППП+Кл+Ам+В призводить до достовірного зменшення відсотку успішної ерадикації, порівняно з використанням пантопризолу, лансопризолу, рабепразолу та езомепразолу в даній схемі.

У розділі 4 «Показники добового гастро-pH-моніторингу та експрес гастро-pH-моніторингу при успішній ерадикації *Helicobacter pylori*. pH метричні критерії прогнозування ефективності ацидоінгібіції для проведення антигелікобактерної фармакотерапії» наведений аналіз добових гастро-pH-моніторингів, проведених на 5-7 добу атигелікобактерної терапії, експрес-гастро-pH-моніторингу до та під час лікування (5-7 доба).

За результатами аналізу експрес-гастро-pH-моніторингу до початку прийому антигелікобактерної терапії, дисертантка встановлює критерії прогнозування ефективності кислотоблокуючої дії ППП, які не необхідні для успішної ерадикації *Helicobacter pylori*.

У розділі 5 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» авторка детально проаналізувала отримані результати на сучасному науковому рівні із посиланням на достатню кількість вітчизняних та закордонних наукових досліджень. Виклад власних думок є лаконічним, послідовним та науково обґрунтованим на високому рівні.

Шість висновків дисертації відображають отримані результати досліджень, відповідають завданням і меті дисертаційної роботи, змістовні, інформативні. Список використаних у дисертації літературних джерел представлений публікаціями вітчизняних та зарубіжних авторів, які оформлено згідно існуючим стандартам. У підсумку хочу відмітити, що всі розділи дисертації відповідають змісту роботи, написано послідовно та детально. Представлений у розділах матеріал проілюстрований достатньою кількістю таблиць та рисунків. Наприкінці

кожного розділу є резюме із підсумками проведених досліджень та посиланнями на наукові праці, де вони опубліковані

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Отримані наукові дані мають велике практичне значення так як направлені на підвищення ефективності існуючих схем ерадикаційної терапії. Експрес-гастро-рН-моніторинг до початку лікування та на 5-7 добу прийому антигелікобактерних препаратів є методикою, що дозволяє прогнозувати успішність ерадикацій *Helicobacter pylori* передбачити індивідуальний підбір дози ППП. В клінічній практиці даний підхід використовується лікарями КНП «Хмельницька центральна районна лікарня», КНП «ЦПМД Хмельницького району», КНП «ЦПМД №2» м. Вінниця та ТОВ «Гастроцентр» м.Київ.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. До несуттєвих зауважень слід віднести наступні:

1. У роботі наявні поодинокі невдалі формулювання, тавтології, громіздкі фрази. Мають місце повтори ідентичних за змістом та суттю, але викладених різними словами положень.

2. В переліку літературних посилань зустрічаються роботи більше ніж п'ятирічної давності.

Вказані недоліки не зменшують наукової цінності роботи та не впливають на позитивну її оцінку. У порядку наукової дискусії хотілось би отримати відповіді автора на наступні питання:

1. На Вашу думку, які саме чинники призвели до істотного зменшення первинного інфікування *Helicobacter pylori* впродовж останніх 15 років?
2. Які найчастіші помилки у призначенні схем ерадикаційної терапії зустрічалися у Вашому дослідженні?

3. Окрім належної ацидоінгібіції, які додаткові фактори можуть вплинути на ефективність ерадикації *Helicobacter pylori* при лікуванні кислотозалежних гастроєзофагеальних захворювань?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Автор не порушував принципи академічної доброчесності під час виконання дисертаційного дослідження та написання роботи. Рукопис дисертації Кондратюк Наталії на тему «Оптимізація ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* у залежності від секреторної функції шлунка та вибору схеми лікування» було перевірено на ознаки плагіату за допомогою програми Unicheck, при цьому рівень оригінальності тексту склав 81%. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі збіги із власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноновживаними фразами.

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», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 22 «Охорона здоров'я» 222 «Медицина» є завершеною самостійною науковою роботою, у якій на основі проведених досліджень на високому науковому та методологічному рівні з високим ступенем вірогідності розроблено та обґрунтовано вирішення важливого питання підвищення ефективності ерадикаційної терапії *Helicobacter Pylori*, на основі аналізу результатів експрес гастро-рН-моніторингу, добового гастро-рН-моніторингу та результатів дихальних тестів із ¹³C-міченою сечовиною та розробку критеріїв достатності ацидоінгібіції при лікуванні хворих з кислотозалежними гастроєзофагеальними захворюваннями.

За актуальністю теми, мети та завдань, науковим рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною отриманих результатів, їх теоретичним і практичним значенням дисертація повністю 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 Кондратюк Наталія Миколаївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

**д.мед.н., професор кафедри терапії №1,
медичної діагностики та
гематології і трансфузіології ФПДО
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького**

Ольга Бондаренко



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

Провідня фахівця
відділу кадрів