

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, в.о. завідувача кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, д.мед.н., професора Соловйової Галини Анатоліївни на дисертацію Кондратюк Наталії Миколаївни на тему: «Оптимізація ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* залежно 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».

Актуальність обраної теми дисертації.

Інфекція *Helicobacter pylori* є однією з найпоширеніших інфекцій людини і відіграє основну роль у розвитку таких захворювань, як гастрит, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, MALT-лімфома, рак шлунка. Незважаючи на сучасні досягнення в проведенні ерадикаційної терапії, в останні роки відзначається тенденція до наростання кількості невдач при лікуванні гелікобактерної інфекції. Незадовільні результати класичних ерадикаційних схем змушують проводити повторні курси лікування, у зв'язку з чим існує потреба не тільки у пошуку нових ефективних схем ерадикації Н.р. першої лінії, що оптимально працюють в умовах високої антибіотикорезистентності, а й в розробці нових підходів до проведення антигелікобактерної терапії, що впливали б на різні ланки патогенезу. Для вирішення даної проблеми рекомендується визначати чутливість Н.р. до антибактеріальних препаратів та проводити встановлення активності цитохрому P-450 (CYP2C19 генотипу) для вибору оптимальної схеми

лікування. Але у зв'язку з тривалістю та вартістю даних обстежень, для широкого кола пацієнтів вони будуть малодоступними. Як можливий маркер прогнозування ефективності ІПП в антигелікобактерній терапії розглядається експрес-гастро-рН-моніторингу для аналізу базального рівня хлористоводневої кислоти до початку та під час лікування. Такий підхід дозволить виробити критерії підбору дози ІПП вже на початку лікування для проведення успішної ерадикації Н.р.

Тому, не виникає жодного сумніву, що тема дисертаційної роботи Кондратюк Наталії на тему «Оптимізація ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* у залежності від секреторної функції шлунка та вибору схеми лікування» є актуальною та важливою для теоретичної та практичної медицини.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертація виконана на високому науково-методичному рівні, що забезпечено якісно проведеним патентно-інформаційним пошуком за напрямком дисертаційного дослідження, чітким визначенням мети дисертації та конкретних завдань для її досягнення, використанням сучасних методів дослідження.

Метою роботи дисертантка обрала вирішити одне з актуальних питань сучасної гастроентерології – підвищити ефективність ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* шляхом розробки критеріїв достатності ацидоінгібіції для ефективної ерадикації Н.р. при лікуванні КЗГЕЗ на основі аналізу результатів експрес-гастро-рН-моніторингу, добового гастро-рН-моніторингу та результатів дихальних тестів із ¹³С-міченою сечовиною.

У відповідності до мети були сформовані наступні завдання: вивчити динаміку рівня інфікованості Н.р., провести оцінку ефективності схем ерадикації Н.р. у пацієнтів із КЗГЕЗ – мешканців центральних областей України (аналіз результатів дихальних тестів із ¹³С-міченою сечовиною, виконаних у 2006-2009 роках), за допомогою аналізу результатів добового гастро-рН-моніторингу оцінити рівень ацидоінгібіції на 5-7 добу прийому ІПП в залежності від успішності ерадикації Н.р., вивчити результати експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу прийому ІПП у хворих із КЗГЕЗ в залежності від успішності ерадикації Н.р. та дослідити вплив базальної

секреції шлунка на ефективність кислотосупресивної дії ІІІ шляхом аналізу результатів експрес-гастро-рН-моніторингу до початку лікування та на 5-7 добу прийому ІІІ.

Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Езофагогастроуденальна пептична (кислотозалежна) та *Helicobacter pylori*-асоційована патологія з коморбідним перебігом: можливості езофагогастро-імпеданс-рН-моніторингу в покращенні діагностики, лікування та профілактики»(державний реєстраційний номер 0117U005123)

Результати проведеного дослідження були оприлюднені та обговорені на 5 науково-практичних конференціях та опубліковані у вигляді 5 статей у рекомендованих фахових наукових виданнях України, іноземних наукових журналах та тез у матеріалах конференцій.

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

Наукову новизну результатів, які були отримані аспіранткою, відзначає той факт, що під час виконання дисертаційного дослідження вперше у мешканців центральних областей України за допомогою аналізу результатів дихальних тестів із ¹³C-міченою сечовиною вивчено розповсюдженість інфікованості Н.р. серед хворих на КЗГЕЗ, досліджено гендерні та вікові особливості інфікування Н.р. у вказаній категорії хворих з 2006-2009р.

Вперше за допомогою аналізу результатів дихальних тестів із ¹³C-міченою сечовиною вивчено ефективність коректних схем АГБТ та некоректних схем лікування Н.р., які призначались хворим на КЗГЕЗ за 2006-2009р у мешканців центральних областей України. Встановлено переваги коректних схем ерадикації Н.р. над некоректними. Доведено низьку ефективність схеми АГБТ на основі ІІІ+Кл+М в лікуванні хворих на КЗГЕЗ. Вперше порівняно ефективність ІІІ різних генерацій в схемах АГТБ. Доведено низьку ефективність омепразолу при його використанні в схемах ерадикації Н.р. на основі ІІІ+Кл+Ам+В.

Отримав подальший розвиток аналіз показників добового гастро-рН моніторингу на 5-7 добу прийому АГТБ у хворих на КЗГЕЗ із успішною ерадикацією Н.р.

Вперше було проаналізовано показники внутрішньошлункового рН при проведенні експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу прийому АГТБ у хворих із успішною та неуспішною ерадикацією Н.р. і запропоновані критерії достатності кислотоблокування в паріетальних клітинах шлунка для досягнення успішної ерадикації Н.р.

Вперше, за допомогою експрес-гастро-рН-моніторингу проаналізовано базальну секрецію HCL в паріетальних клітинах шлунка до початку проведення ерадикації Н.р. у хворих на КЗГЕЗ з позиції прогнозування достатньої кислотоблокуючої дії ІПП в схемах АГБТ. Встановлено критерії показників внутрішньошлункового рН за якими можливо спрогнозувати ефективність ІПП в схемах АГБТ для досягнення успішної ерадикації Н.р.

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, рекомендованих Міністерством освіти і науки України, включених до переліку наукових фахових видань України та у 1 періодичному науковому виданні іншої держави, яка входить до Європейського Союзу (Польща).

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

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 175 сторінках, грамотно, аргументовано, дохідливо, оформлена згідно вимог МОН України та побудована за класичною схемою, складається з із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та додатків.

Дисертаційне дослідження ілюстроване 27 рисунками і 18 таблицями.

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

Дисертантка проаналізувала ефективність схем ерадикації Н.р. залежно від використаних антибактеріальних препаратів та ІПП. Провела ретроспективний аналіз результатів добових гастро-рН-моніторингів на 5-7 добу прийому АГБТ та експрес-гастро-рН-моніторингів до початку та на 5-7 добу прийому АГБТ, які виконувались в клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Виконано статистичну обробку отриманих результатів та здійснено їх інтерпретацію.

Дисертанткою особисто написані всі розділи дисертації. Разом із керівником сформульовані висновки і практичні рекомендації. Самостійно здійснено оформлення літературних джерел та підготовку до друку.

Теоритичне та практичне значення результатів дослідження.

Отримані результати дослідження при використанні експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу прийому АГБТ стали основою для розробки критеріїв ефективності блокування хлористоводневої кислоти в паріетальних клітинах шлунка як предиктора успішної ерадикації Н.р. Проведення експрес-гастро-рН-моніторингу до початку лікування та на 5-7 добу прийому АГБТ є методикою, яка дозволяє передбачати індивідуальний підбір дози ІПП для проведення вдалої АГБТ.

Результати проведених досліджень впроваджені до навчального процесу, в лекційних курсах та практичних заняттях на кафедрах внутрішньої медицини провідних ЗВО України.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертація складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та додатків. Викладена на 175 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 27 рисунками і 18 таблицями. На початку дисертації наведений “Перелік умовних скорочень”, який містить транслітерацію усіх скорочень, які в подальшому зустрічаються в тексті дисертації. Кожен з розділів власних досліджень закінчується висновками, які підсумовують отримані результати.

В «Анотації» відображено найбільш вагомі результати дисертаційного дослідження, зроблені акценти на наукову новизну та практичну цінність роботи, наведено список публікацій здобувача за темою дисертації.

У Вступі дисертантка розкриває актуальність обраної теми, чітко формулює мету та завдання дослідження, визначає об'єкт та предмет дослідження, зазначає використані методи дослідження та вказує зв'язок дисертації з науковими програмами, надає відомості щодо особистого внеску у виконання роботи, апробації результатів дисертації та своїх публікацій.

У розділі 1 автор проводить детальний аналіз сучасних літературних даних. Визначає основну проблематику дослідження, а саме підвищення резистентності *Helicobacter pylori* до ерадикаційної терапії, в умовах обмеженого резерву антибактеріальних препаратів, що входять в протоколи антигелікобактерної терапії та пошук ефективних шляхів збільшення відсотку успішного лікування Н.р. інфекції.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» представлено дані щодо дизайну дослідження, наведено відомості про застосовані методи клінічного обстеження пацієнтів, а також наведено методи статистичного аналізу даних. Також в цьому розділі детально описано розподіл груп пацієнтів та забезпечення вимог біоетики під час проведення дисертаційного дослідження. Одержані автором результати наукової роботи можна вважати цілком достовірними, враховуючи достатню кількість обстежених пацієнтів, використання сучасних інформативних методів їх обстеження та застосування сучасних статистичних методів обробки даних. В своїй роботі автор виділяє два етапи досліджень. На першому етапі дисертантка робить оцінку тестів із ¹³C-міченою сечовиною, які були виконані для визначення первинної інфікованості *Helicobacter pylori* та контролю успішності антигелікобактерної терапії, протягом 2006-2019 років. На другому етапі дослідження вивчалися показники добового внутрішньошлункового рН під час прийому інгібіторів протонної помпи на 5-7 добу лікування, показники еспрес-гастро-рН-моніторингу до лікування та на 5-7 добу прийому ліків. Вивчення даних показників дало можливість розробити критерії ефективної ацидоінгібіції для успішної ерадикації *Helicobacter pylori*.

В третьому розділі здобувачка провела аналіз результатів дихальних тестів із ¹³C-міченою сечовиною, які були виконані протягом 2006-2019 років. В цілому, серед 1189 обстежених хворих при первинній діагностиці Н.р. вказаний мікроорганізм був виявлений у 599 (50,4%) пацієнтів. Гендерних відмінностей щодо інфікування Н.р. у хворих із КЗГЕЗ не виявлено. В результаті проведеного дисертантом аналізу результатів ¹³C-уреазних дихальних тестів, що були використані для контролю успішності ерадикації Н.р. протягом 2006-2019 років, встановлено, що у випадку використання схем (згідно Маастрихтських рекомендацій II, III, IV) серед 636 тестів успішна антигелікобактерна фармакотерапія підтверджена в 517 (81,3%) випадках. Водночас, успішна ерадикація Н.р. серед 270 результатів некоректних схем, які не відповідали положенням Маастрихтських консенсусів, підтверджена тільки в 177 (65,6%) випадках.

Успішна ерадикація Н.р. серед коректних схем становила: в схемі ІПП+Кл+Ам – 81,6%, ІПП+Кл+Ам+В – 87%, ІПП+Кл+М – 68,1%, ІПП+Т+М+В – 83,9% та ІПП+Ам+Лев+В – 76,9%. Згідно отриманих результатів, схема антигелікобактеріальної фармакотерапії на основі ІПП+Кл+М давала достовірно гірший рівень ерадикації Н.р. порівняно із ІПП+Кл+Ам, ІПП+Кл+Ам+В та ІПП+Т+М+В.

Пантопразол, лансопразол, рабепразол та езомепразол виявились однаково ефективними при їх використанні у схемах ерадикації Н.р. рекомендованих Маастрихтськими консенсусами. Водночас, використання омепразолу в схемі ІПП+Кл+Ам+В призводило до достовірного ($p < 0,01$) зменшення відсотку успішної ерадикації Н.р. порівняно із використанням пантопразолу, лансопразолу, рабепразолу та езомепразолу в даній схемі.

В четвертому розділі дисертантка проводить аналіз добових гастро-рН-моніторинрів, виконаних на 5-7 добу прийому АГБТ та встановлює, що для проведення успішної ерадикації Н.р. тривалість часу із внутрішньошлунковим $pH \geq 5,0$ од. має становити $14,9 \pm 1,9$ год., а тривалість часу із внутрішньошлунковим $pH \geq 6,0$ од. $10,8 \pm 1,7$ год. Також аналізує результати експрес-гастро-рН-моніторингу на 5-7 добу прийому АГБТ із успішною та неуспішною ерадикацією Н.р. Зокрема, на 5-7 добу прийому АГБТ, у хворих

на КЗГЕЗ інфікованих Н.р. при досягненні показників внутрішньошлункового мах рН >5,92 спостерігається успішна ерадикації Н.р.

За результатами проведеного аналізу експрес-гастро-рН-моніторингу до початку прийому АГБТ автор встановлює критерії прогнозування ефективності кислотоблокуючої дії ІПП, необхідні для успішної ерадикації Н.р. Входячи із отриманих результатів, можна зробити висновок про те, що експрес-гастро-рН-моніторинг до початку прийому ІПП може використовуватись для прогнозування ефективності кислотоблокуючої дії ІПП для забезпечення успішності ерадикації Н.р.

У 5 розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» Н.М.Кондратюк проводить ретельний аналіз результатів власної роботи. Цей розділ дає вичерпне уявлення про методологічні підходи, характер і результати проведених нею досліджень.

Основні результати проведених наукових досліджень стисло представлено у шістьох висновках, вони повністю відповідають запланованій меті та завданням дисертаційної роботи. Список використаних у дисертації джерел літератури представлений сучасними публікаціями вітчизняних та зарубіжних авторів, які оформлено згідно сучасних вимог. У підсумку хочу відзначити, що всі розділи дисертації відповідають змісту роботи, написані послідовно та детально. Представлений у розділах матеріал проілюстрований достатньою кількістю таблиць та рисунків. Наприкінці кожного розділу є коротке резюме із підсумками проведених досліджень та посиланнями на наукові праці, де вони опубліковані.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Отримані наукові дані та результати будуть сприяти покращенню проведення антигелікобактерної терапії та підвищувати ефективність ерадикації при призначенні коректних схем лікування Н.р.. Результати дослідження використовуються в клінічній практиці лікарями Комунального неприбуткового підприємства «Хмельницька центральна районна лікарня» Хмельницького району, Комунального неприбуткового підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги №2» м. Вінниця, Комунального

неприбуткового підприємства «Центр первинної медичної допомоги Хмельницького району» та Товариства з обмеженою відповідальністю «Гастроцентр» м.Київ.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації.

1. Бажано було б ретельніше описати «некоректні» схеми лікування. Отже, Маастрихтські рекомендації містять схеми з доведеною ефективністю саме у порівняльних дослідженнях.
2. На мій погляд, при описанні пацієнтів краще було б використовувати термін «функціональна диспепсія» або «Н.р.-асоційований гастрит» замість терміну «шлункова диспепсія».
3. Практична рекомендація 1 містить загальносвітові дані. Краще було б вказати, які схеми ерадикації не слід застосовувати.

Ці зауваження не впливають на загальну позитивну характеристику роботи та її практичну цінність.

Запитання до здобувача.

1. Чим Ви пояснюєте ефективність схеми ППП+А+К+В, отже, відомо, що препарати вісмуту долають резистентність до метронідазолу саме у схемі ППП+Т+М+В?
2. Чи проводили Ви морфологічне дослідження слизової оболонки шлунка (СОШ) та вивчали кореляцію між ступенем атрофії тіла шлунка та показниками рН-метрії? Чи може бути ступінь атрофії (а вона і є причиною зниження рН) прогностичною ознакою ефективності ерадикаційної терапії?
3. Чим пояснюється доцільність порівняння «коректних» та «некоректних» схем ерадикації? Маастрихтські рекомендації включають схеми, які довели свою ефективність у порівняльних дослідженнях.
4. Чому, на Ваш погляд, у схемах ерадикаційної терапії рідше використовувався езомепразол? За Вашими даними це один з найефективніших ППП?
5. Чи достатньо 15 добових гастро-рН-моніторингів для оцінки рН-метричних критеріїв ефективної ацидоінгібіції у досліджених пацієнтів?

6. Які Маастрихтські рекомендації містять схему терапії ІППІ+К+А+В? Чи проводилися дослідження, які б показали подолання резистентності до кларитроміцину у цій схемі при додаванні препаратів вісмуту?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Ознак порушень академічної доброчесності у дисертаційній роботі Кондратюк Н. не встановлено. Рукопис дисертації на тему: «Оптимізація ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* у залежності від секреторної функції шлунка та вибору схеми лікування» обсягом 175 сторінок друкованого тексту було перевірено на плагіат програмним засобом «антиплагіатна Інтернет – система Unichesk». Рівень оригінальності становить 81 %. За перевіркою посилок комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноживаними фразами.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Вважаю, що дисертаційна робота Кондратюк Наталії на тему «Оптимізація ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* у залежності від секреторної функції шлунка та вибору схеми лікування», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною самостійною кваліфікованою науковою працею, в якій отримані нові, науково-обґрунтовані результати досліджень, які дозволили вирішити важливу, актуальну наукову задачу для медицини - на основі аналізу результатів експрес гастро-рН-моніторингу, добового гастро-рН-моніторингу та результатів дихальних тестів із ¹³C-міченою сечовиною, розробити критерії достатності ацидоінгібіції для ефективної ерадикації Н.р. при лікуванні КЗГЕЗ.

Отримані результати, основні положення та висновки дисертації мають важливе теоретичне та практичне значення для медицини.

Представлена на здобуття доктора філософії дисертація за актуальністю, науковою новизною, методологічним рівнем виконання, достовірністю, вагомістю одержаних результатів та оформленням у повному обсязі 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 та оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а Кондратюк Наталія Миколаївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» та рекомендується до проведення публічного захисту дисертації з метою присудження наукового ступеня доктора філософії за даною спеціальністю.

Офіційний опонент

д.мед.н., в.о. завідувача кафедри

внутрішніх хвороб

стоматологічного факультету

Національного медичного

університету ім. О.О.Богомольця,

доктор медичних наук, професор

Галина Соловйова