

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора,
академіка НАМН України, Заслуженого діяча науки і техніки України,
завідувача кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією,
шкірними та венеричними хворобами

Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Андрейчина Михайла Антоновича

на дисертацію Рудан Іванни Василівни на тему:

Гепатити В і С на тлі ВІЛ-інфекції: клініко-патогенетичні особливості,
лікування і наслідки», подану до захисту

в спеціалізовану вчену раду

ДФ 76.600.054 у Буковинському державному медичному університеті

МОЗ України, що утворена згідно наказу в.о. ректора ЗВО

Буковинського державного медичного університету № 03/Д від

09.01.2023 р. на підставі рішення Вченої ради БДМУ № 6 від 24.11.2022р.

для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття

ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за

спеціальністю 222 – Медицина

Актуальність теми дисертаційного дослідження

ВІЛ-інфекція, а також гепатити В і С належать до соціально значущих захворювань, які з-поміж інших факторів можуть серйозно впливати і на демографічну ситуацію в країні. Крім спільності шляхів і факторів передачі вірусів, домінуючим чинником, що ускладнює епідемічну ситуацію стосовно ВІЛ-інфекції та парентеральних вірусних гепатитів на території України, є залучення до епідемічного процесу підлітків і людей молодого віку.

За даними ВООЗ, гепатити В і С та їх ускладнення входять у першу десятку серед причин смерті. Нині у світі нараховується близько 257 млн людей з хронічним гепатитом В (ХГВ), з них 686 тис. щороку помирає від

асоційованих з гепатитом В цирозом та первинним раком печінки, а також приблизно 71 млн хворих на хронічний гепатит С (ХГС), з яких 399 тис. щороку помирає від відповідних ускладнень. При цьому лише близько 9 % хворих на хронічний вірусний гепатит знають про факт свого інфікування.

З опублікованих даних ряду досліджень відомо про взаємний вплив ВІЛ і HCV/HBV на перебіг як ВІЛ-інфекції, так і ХГС/ХГВ. Частота розвитку термінальної стадії ВІЛ-інфекції – СНІДу і летального вислідку, обумовленого СНІД-асоційованими захворюваннями, істотно вища в осіб з поєднаною інфекцією HBV/ВІЛ і/або HCV/ВІЛ. В інфікованих ВІЛ і HCV хвороба печінки, зумовлена HCV, швидше прогресує в цироз, ніж при HCV-моноінфекції.

Зважаючи на вищесказане, актуальність обраної здобувачкою теми дисертації не викликає сумніву і можна стверджувати, що дисертаційна робота Рудан Іванни Василівни «Гепатити В і С на тлі ВІЛ-інфекції: клініко-патогенетичні особливості, лікування і наслідки» є актуальною та практично значимою.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота виконувалася як фрагмент комплексної науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету на тему: «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування», № державної реєстрації 0117U002353, в якій дисертантка була співвиконавцем і самостійно виконала фрагмент цієї НДР.

Дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні і базується на клінічному та лабораторному обстеженні достатньої кількості хворих (337 пацієнтів), що дозволило отримати ґрунтовні висновки та практичні рекомендації.

За матеріалами дисертації надруковано 16 наукових праць, з них –7 статей (з них 1 стаття в іноземному періодичному виданні, що індексується у

наукометричній базі SCOPUS), 9 публікацій у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів. Основні положення роботи і результати досліджень доповідались та обговорювались на науково-практичній конференції з міжнародною участю 101-й та 103-й підсумкових науковопрактичних конференціях з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, 10, 12, 17 лютого 2020 р.; 07, 09, 14 лютого 2022 р.), XI Всеукраїнській науковопрактичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 26 жовтня 2018 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Інфекційні хвороби і біобезпека» (м. Хмельницький, 16, 17 травня 2019 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Наука, освіта, технології і суспільство: нові дослідження і перспективи» (м. Полтава, 20 вересня 2022 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів «Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи» (м. Кропивницький, 3-4 жовтня 2019 р.), X з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці» (м. Суми, 6, 7 жовтня 2021 р), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Гострі захворювання органів системи дихання, клінічні прояви, ускладнення, діагностика, лікування» (м. Київ, 11-12 лютого 2022 р.).

Усі опубліковані праці висвітлюють основні положення власних досліджень, завершуються висновками, які повністю відображають їх завдання.

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

Дисертанткою проведено ретроспективний та оперативний клініко-епідеміологічний аналіз захворюваності та вислідів вірусних гепатитів у ВІЛ-інфікованих в Чернівецькій області та Україні, яким встановлено статистично

достовірне зниження захворюваності гострими гепатитами В і С при одночасному зростанні захворюваності хронічними формами цих гепатитів і збільшенні коінфікування – ХГВ+ХГС+ВІЛ-інфекція.

Вперше встановлена частота формування у ВІЛ-інфікованих осіб «прихованого» гепатиту В, у крові яких виявляється генетичний матеріал HBV разом з маркерами перенесеної HBV-інфекції за відсутності скринінгового маркера – HBsAg.

Вперше проведені розрахунки частоти трансформації ВІЛ-/HBV-/HCV-інфекції у сформований цироз печінки, а також ймовірність і відносний ризик летального вислід у таких хворих при різних клінічних стадіях імунодефіциту.

Встановлена вища ефективність пангенотипної комбінації противірусних препаратів прямої дії (софосбувіру і велпатасвіру) порівняно з переважно моногенотипною терапією (ледіпасвір і софосбувір) при лікуванні ВІЛ-інфікованих хворих на хронічний гепатит С.

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

Дисертаційна робота Рудан І. В. виконана на сучасному науковому рівні, забезпечується репрезентативним обсягом обстежених хворих (337 пацієнтів), розділених за віком і статтю.

Достовірність та обґрунтованість наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації, зумовлена правильно обраними методичними підходами, використанням сучасних інформативних методів дослідження, що відповідають поставленій меті та завданням роботи, а також захищено аналітичними методами параметричної і непараметричної статистики.

Представлений у дисертації ілюстрований матеріал повністю відображає об'єм проведених досліджень і містить необхідну наукову інформацію. Аналіз та узагальнення результатів дослідження зроблено ґрунтовно із залученням достатньої кількості джерел літератури для порівняння та підтвердження власних даних. Наукові положення та висновки дисертації базуються на

результатах власних досліджень, характеризуються аналітичною інтерпретацією і достатньо висвітлені в опублікованих наукових працях, а також у матеріалах науково-практичних конференцій. Результати дослідження були впроваджені у навчальний та практичний процес багатьох закладів охорони здоров'я України.

Загалом, методологічний підхід і дизайн дослідження є коректними, тому слід вважати, що всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації є належним чином обґрунтовані та описані.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Здобувачка продемонструвала навички і компетентності вільного володіння методологією наукової діяльності. Авторка самостійно провела літературний та патентно-інформаційний пошук, підбір пацієнтів та їх розподіл на групи дослідження, виконала всі етапи аналітичної обробки результатів дослідження, вела первинну документацію. Здобувачка самостійно підготувала до друку всі наукові публікації, де викладено основні положення дисертаційного дослідження. У друкованих у співавторстві публікаціях участь дисертантки є визначальною.

Ідею роботи, тему і наукові завдання дисертації сформульовано спільно з науковим керівником. Висновки та практичні рекомендації описано також із науковим керівником, забезпечено впровадження результатів дослідження в практику лікувально-профілактичних закладів і навчальний процес закладів вищої освіти, що засвідчують відповідні акти впровадження.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Обґрунтована необхідність зміни концепції епідеміологічного нагляду, яка передбачає розширення доступу до тестування на ВІЛ-, НВВ- і НСV-інфекцію усіх верств населення та запровадження нового пріоритетного напряму профілактики статевої передачі ВІЛ, спрямованого на загальне населення.

З метою виключення «прихованого» гепатиту В уперше доведена доцільність обстеження ВІЛ-інфікованих на ДНК HBV за допомогою ПЛР навіть при негативному результаті дослідження на HBsAg і маркери перенесеної HBV-інфекції.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з гепатитами В і С вірогідність розвитку ЦП і летальних вислідів суттєво зростають з поглибленням імунодефіциту, що вимагає перегляду тактики ведення цієї категорії пацієнтів.

Вперше обґрунтована рекомендація максимально раннього призначення лікування HCV-інфекції у ВІЛ-інфікованих, ще за відсутності прийому антиретровірусних препаратів та ознак цирозу печінки. При цьому, з огляду на ефективність і безпеку, перевагу варто надавати пангенотипній комбінації протівірусних препаратів прямої дії – софосбувіру 400 мг і велпатасвіру 100 мг 1 раз на добу внутрішньо, ніж моногенотипній схемі – ледіпасвіру 90 мг і софосбувіру 400 мг 1 раз на добу внутрішньо.

При опрацюванні матеріалів дисертації можна зробити висновок про вагоме практичне значення отриманих результатів наукової роботи, які на сьогодні впроваджені в практику лікувально-профілактичних закладів України (КНП «Чернівецький обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом», ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня») і дозволяють підвищити якість діагностики ВІЛ-інфекції та гепатитів. Крім того, результати дисертаційної роботи включені до навчального процесу Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Івано-Франківського національного медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертація побудова традиційно, написана українською мовою і відповідає сучасним вимогам, затвердженим Наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року. Дисертаційна робота викладена на 194 друкованих сторінках, обсяг основного тексту якої складає 146

сторінок. Дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури та 6 додатків. Наукова робота проілюстрована 21 таблицею, 7 рисунками, 3 витягами з історій хвороб. Список літератури містить 297 наукових праць (105 – кирилицею, 176 – латиницею).

Кожен розділ опису власних досліджень завершується резюме та посиланнями на публікації.

Анотація дисертації представлена українською та англійською мовами, стисло та чітко відображає основні положення наукової праці, їх наукову та практичну цінність.

Вступ містить актуальність, інформацію про апробацію результатів дослідження на науково-практичних конференціях та про публікації здобувача, а також основні положення роботи, які викладені відповідно до основних вимог оформлення цієї частини.

1 розділ «Особливості перебігу гепатитів В і С у ВІЛ-інфікованих осіб (огляд літератури)» містить 2 підрозділи, в яких відображено сучасний стан проблеми поєднаної патології ВІЛ-інфекції з вірусними гепатитами. Суттєвих зауважень немає.

У 2-му розділі «Обсяг і методи дослідження» чітко описано дизайн дослідження, використані сучасні клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи з посиланням на загальноприйняті світові та вітчизняні нормативно-правові документи щодо дотримання основних правил біоетики.

Групи обстежених пацієнтів сформовані методично правильно, чітко висвітлено критерії відбору хворих, розподіл пацієнтів на групи та підгрупи, що значно покращує розуміння суті дисертації.

Розділ 3 «Епідеміологічні особливості ВІЛ-інфекції та гепатитів В і С в Україні та у Чернівецькій області» присвячено результатам власних досліджень. Проведений аналіз епідеміологічних характеристик когорти

ВІЛ/НВВ/НСV-коінфікованих у Чернівецькій області у порівнянні з ВІЛ-моноінфікованими. Цифровий, табличний та рисунковий матеріал вдало доповнюють науковий текст.

У 4-му розділі «Клінічні особливості, висліди і розповсюдженість маркерів вірусних гепатитів у хворих на ВІЛ-інфекцію» наведено 3 підрозділи. Представлено результати дослідження груп і підгруп ВІЛ-інфікованих пацієнтів з поєднаною ВІЛ-НВВ-/НСV-інфекцією. Розділ написано змістовно, доповнено 4 витягами з історії хвороби пацієнтів, які наглядно демонструють перебіг ВІЛ-інфекції у поєднанні з вірусними гепатитами, і вдало завершено стислим узагальненням отриманих результатів. Трапляються поодинокі стилістичні та технічні огріхи.

У 5-му розділі «Лікування хворих на хронічний гепатит С у поєднанні з ВІЛ-інфекцією» порівняно ефективність моногенотипної та пангенотипної схем протівірусної терапії цього гепатиту та доведено переваги останньої.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» чітко проведено наукове обґрунтування отриманих даних на підставі аналізу сучасних джерел літератури.

Висновки та практичні рекомендації відображають мету дослідження та поставлені завдання й повністю впливають з отриманих даних. Список використаних джерел літератури відповідає сучасним вимогам.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційної роботи Рудан І. В. суттєво розширюють відомості про ланки патогенезу ВІЛ-інфекції у поєднанні з вірусними гепатитами, що створює наукове підґрунтя для розробки і впровадження нових підходів до діагностики та профілактики цих недуг.

Отримані результати наукового дослідження мають практичне значення для лікарів-інфекціоністів, лікарів загальної практики – сімейної медицини, лікарів-епідеміологів, терапевтів, фтизіатрів тощо. Практичні рекомендації дисертації можна використовувати в науково-педагогічній діяльності кафедр

медичних закладів вищої освіти та лікувально-профілактичних установах.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувачки

У процесі рецензування дисертаційної роботи виникли зауваження, пов'язані з наявністю окремих пунктуаційних помилок та невдало оформлених граматичних конструкцій, що в цілому не впливає на теоретичне та практичне значення результатів дослідження та не знижує наукової значущості роботи.

У ході проведення наукової дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Які показання для обстеження хворих із поєднанням ВІЛ-/HBV-/HCV-інфекцій на гепатит D?
2. Чи залежить ступінь фіброзу печінки при ХГС у ВІЛ-інфікованих від ступеня імуносупресії.
3. Які клінічні симптоми переважали у групі пацієнтів з ко-інфекцією ХГВ/ВІЛ порівняно з ХГВ як моноінфекцією?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Комісія Буковинського державного медичного університету (голова комісії, д. мед. н., професор Булик Р. Є.; відповідальний за перевірку робіт клінічного профілю, д. мед. н., професор Гринчук Ф. В.) провела первинну експертизу на наявність плагіату та порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі Рудан І. В. на тему «Гепатити В і С на тлі ВІЛ-інфекції: клініко-патогенетичні особливості, лікування і наслідки» за допомогою антиплагіатного сервісу «Unicheck». В результаті перевірки встановлено унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі (91,4%), що дозволяє оцінити даний матеріал як такий, в якому плагіату не виявлено в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

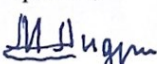
Під час рецензування матеріалів дисертації, аналізу наукових публікацій здобувачки ознак порушення академічної доброчесності, а саме академічного

плагиату, самоплагиату, фабрикування та фальсифікації даних, також не було виявлено. Дисертаційна робота є самостійною оригінальною працею і не містить порушень академічної доброчесності.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Рудан Іванни Василівни на тему «Гепатити В і С на тлі ВІЛ-інфекції: клініко-патогенетичні особливості, лікування і наслідки» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, повнотою опублікування результатів дисертації та оригінальністю текстових даних відповідає вимогам п. 6 Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 року № 44 «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» та вимогам щодо оформлення дисертаційної роботи, затверджених наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року, а здобувачка – Рудан Іванна Василівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами
Тернопільського національного медичного
університету ім. І.Я. Горбачевського,
академік НАМН України,
Заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор 

Михайло АНДРЕЙЧИН

Особистий підпис

Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

