

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

докторки медичних наук, професорки, завідувачки кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету 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 дисертації. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), вірусними гепатитами інфіковані або перенесли їх у минулому до 2 млрд нинішнього населення Землі. Актуальність проблеми вірусних гепатитів зумовлена не тільки високою захворюваністю, що нерідко набуває ознак епідемій, а й високою частотою хронізації захворювань, що може призвести до розвитку цирозу і гепатокарциноми. Як мінімум 60 % випадків раку печінки пов'язано саме з пізнім діагностуванням та лікуванням гепатитів В і С.

Нині поєднана ВІЛ-/HCV-/HBV-інфекція є глобальною проблемою суспільної охорони здоров'я. ВІЛ-інфекцію і парентеральні вірусні гепатити відносять до соціально значущих захворювань, які можуть суттєво впливати на демографічну ситуацію в країні. Крім спільності шляхів і факторів передачі вірусів, домінуючим чинником, що ускладнює епідеміологічну ситуацію стосовно ВІЛ-інфекції і парентеральних вірусних гепатитів на території України, є залучення до епідемічного процесу підлітків і людей молодого віку. Віковий чинник обумовлений явищами поточної епідемії наркоманії.

Враховуючи вищесказане, дисертаційна робота Рудан І.В., є актуальною і дозволить підвищити ефективність ранньої діагностики та покращити алгоритми лікування ВІЛ-інфікованих з вірусними гепатитами, та покращити якість життя таких пацієнтів.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні і є фрагментом НДР 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). Рудан Іванна Василівна є виконавцем фрагменту НДР.

У дисертації чітко сформульовані мета та завдання дослідження, які спрямовані на покращення діагностики та алгоритму ведення пацієнтів з поєднаною інфекцією ХВГ/ВІЛ-інфекція; розуміння патогенезу. Проведено значний інформаційно-патентний пошук, включаючи ґрунтовний аналіз 297 джерел українських та міжнародних видань. Статистична обробка отриманих даних проведена відповідно до виду дослідження та типів числових результатів, які були отримані. Обсяг проведеного дослідження та застосування сучасних методів обробки даних дозволили отримати обґрунтовані висновки та практичні рекомендації.

Дисертанткою опубліковано 16 наукових праць за темою дисертаційного дослідження, у тому числі 7 статей, 6 з яких відповідають 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. З них 1 стаття у закордонному виданні, що цитується у базі даних Scopus; 5 статей – у періодичних наукових виданнях, включених до переліку фахових видань

України; 9 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій. Усі опубліковані праці висвітлюють основні результати власних досліджень.

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

Проведений ретроспективний та оперативний клініко-епідеміологічний аналіз захворюваності та вислідів вірусних гепатитів у ВІЛ-інфікованих в Чернівецькій області та Україні встановив достовірне зниження захворюваності на гострі гепатити В і С при одночасному зростанні захворюваності на хронічні форми 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 із маркерами перенесеної HBV-інфекції за відсутності скринінгового маркера – HBsAg.

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

Встановлена вища ефективність пангенотипної комбінації протівірусних 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.

Отримані результати, положення та висновки дисертаційного дослідження базуються на чіткому формулюванні мети та завдань дослідження, ретельному відборі та обстеженні учасників дослідження, використанні сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження (клінічні, біохімічні, серологічні методи дослідження, ПЛР,

методи діагностики ВІЛ-інфекції у т.ч. визначення вірусного навантаження та інструментальні методи дослідження), застосуванні відповідних статистичних методів обробки отриманих результатів дослідження, що дало змогу проаналізувати отримані дані та зробити науково обгрунтовані висновки та практичні рекомендації.

Дисертаційна робота виконана на високому методичному та технічному рівнях, що доводить валідність та обгрунтованість основних наукових положень.

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

Оцінюючи рівень виконання дисертанткою поставлених наукових завдань, слід відзначити глибоке розуміння та високий рівень знань здобувачки з теми дослідження, що їй дозволило їй оволодіти необхідною методологією наукової діяльності та вирішити поставлені наукові завдання. Весь необхідний об'єм клінічних та лабораторно-діагностичних обстежень хворих з ко-інфекцією ВІЛ/ХГВ/ХГС, розподіл хворих на групи, обгрунтування методів лікування, виконання статистичної обробки матеріалу, узагальнення отриманих результатів виконані самостійно.

Проаналізувавши дисертаційну роботу РУДАН І.В., встановлена відповідність результатів дослідження завданням та меті роботи, при виконанні якої дисертантка продемонструвала глибоке розуміння основних принципів наукової роботи та здатність до аналізу отриманих результатів, що є необхідним для науковця, який претендує на присудження ступеня доктора філософії.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Здобувачкою обгрунтована необхідність зміни концепції епідеміологічного нагляду, яка передбачає розширення доступу до тестування на ВІЛ-, HBV- і HCV-інфекцію усіх верств населення та запровадження нового пріоритетного напрямку профілактики статевої передачі ВІЛ, спрямованого на загальне населення.

Авторкою 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.

Вперше обґрунтована рекомендація максимально раннього призначення лікування HCV-інфекції у ВІЛ-інфікованих ще за відсутності прийому антиретровірусних препаратів і 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 – ледіпасвір 90 мг і софосбувір 400 мг 1 раз на добу внутрішньо.

Отримані результати впроваджені в практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів України (КНП «Чернівецький обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом», ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня»).

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 194 сторінках, ілюстрована 21 таблицями, 7 рисунками та містить 6 додатків. 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 таблицями, 7 рисунками, 3 витягами з історій хвороб.

Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні. Всі розділи за науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичної обробки даних, інтерпретацією отриманих результатів, висновками і практичними рекомендаціями відображають повноцінно викладену дисертаційну роботу, де кожний розділ завершується коротким резюме, в якому узагальнюється викладений матеріал.

Анотація дисертації чітко та лаконічно висвітлює основні наукові

положення та результати дисертаційного дослідження; написана українською та англійською мовами.

У *вступі* стисло та чітко висвітлені актуальність обраної теми, об'єкт і предмет дослідження, представлена інформація про апробацію результатів дослідження на науково-практичних заходах та про публікації здобувачки.

I розділ «Особливості перебігу гепатитів В і С у ВІЛ-інфікованих осіб» – огляд сучасних літературних джерел відповідно до визначеної мети та завдань дисертаційного дослідження із наведенням нових епідеміологічних даних щодо поширеності ВІЛ-інфекції у поєднанні з гепатитами та особливостей перебігу цих нозологій при їх ко-інфекції.

У *II розділі* «Обсяг і методи дослідження» описані методи і об'єкт дослідження. Розділ присвячений характеристиці груп та підгруп хворих, на основі чого доводиться їх репрезентативність. Використання сучасних лабораторних та інструментальних методів дозволяє в повній мірі оцінити перебіг ВІЛ-інфекції в поєднанні з гепатитами. Для обробки отриманих результатів дослідження використані сучасні методики статистичної обробки даних.

В цілому дизайн дослідження висвітлений чітко, що значно покращує розуміння суті дисертації загалом і полегшує роботу рецензента.

У *III розділі* «Епідеміологічні особливості ВІЛ-інфекції та гепатитів В і С в Україні та у Чернівецькій області» представлені результати власних досліджень. Проведений аналіз епідеміологічних характеристик когорти ВІЛ/НВВ/НСV-коінфікованих у Чернівецькій області. Особливих зауважень немає.

Розділ IV «Клінічні особливості, висліди і розповсюдженість маркерів вірусних гепатитів у хворих на ВІЛ-інфекцію» також присвячений результатам власних досліджень і демонструє особливості перебігу хронічного гепатиту В, а також клінічні особливості ХГВ у ВІЛ-інфікованих. Представлений ступінь фіброзу печінки при ХГВ у ВІЛ-інфікованих залежно від рівня CD4⁺-Т-лімфоцитів

У розділі V «Лікування хворих на хронічний гепатит С у поєднанні з ВІЛ-інфекцією» порівняли ефективність рекомендованих EASL переважно моногенотипної схеми протівірусної терапії ХГС (ледіпасвір + софосбувір) та пангенотипної комбінації ПППД – софосбувір + велпатасвір.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» проведені і описані основні підсумки роботи. Отримані результати дослідження авторка порівнює з даними інших авторів, наводить важливі дискусійні питання і аргументовано їх вирішує. При цьому здобувачка використовує достатню кількість вітчизняних та зарубіжних джерел наукової літератури.

Висновки повністю відповідають поставленій меті і завданням дисертації і узагальнюють інформацію, отриману здобувачкою при виконанні дисертаційного дослідження.

Практичні рекомендації, наведені у роботі, підкреслюють не тільки теоретичне, а й практичне значення проведеного дослідження і є корисними та інформативними для лікарів-інфекціоністів, лікарів загальної практики, лікарів-терапевтів, тощо.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Після опрацювання дисертаційної роботи Рудан І.В. 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», а також використовуються на практичних заняттях та в лекційному курсі на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, кафедрі інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедрі інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Експертиза 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 сертифікованого програмного забезпечення «Unichesk» засвідчила 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.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

При рецензуванні дисертаційної роботи принципів зауважень щодо оформлення та змісту немає. Виникли зауваження, пов'язані з наявністю окремих орфографічних помилок, стилістично некоректних висловів, що в цілому не впливає на теоретичне та практичне значення отриманих результатів, оскільки поставлені мета та завдання наукової роботи були досягнуті.

При ознайомленні з рукописом, у порядку наукової дискусії до авторки виникли наступні запитання:

1. Яка тактика ведення пацієнтів із поєднаною HBV/ВІЛ інфекцією? І які саме препарати застосовували для лікування?
2. Яка частота реєстрації маркерів HBV-інфекції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів?
3. Яка переносимість обох апробованих схем лікування у групі хворих з ХГС та у групі пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ХГС?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Рудан І.В. на тему «Гепатити В і С на тлі ВІЛ-інфекції: клініко-патогенетичні особливості, лікування і наслідки», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною самостійною кваліфікованою науковою працею, в якій отримані нові наукові

дані, що у сукупності вирішують конкретну наукову задачу, яка має суттєве значення для практичної медицини – удосконалення даних щодо патогенезу ВІЛ-інфекції у поєднанні з вірусними гепатитами та отримання нової інформації про особливості клінічного перебігу ко-інфекції ВІЛ/ХГС/ХГВ, що дає змогу удосконалити методи ранньої діагностики цих нозологій та покращити якість життя таких пацієнтів.

Дисертаційна робота за актуальністю теми, методичним рівнем, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти та науки України № 40 від 12.01.2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її авторка заслуговує присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

Завідувачка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології

Івано-Франківського національного медичного університету,

докторка медичних наук, професорка *Глиш* **Олександра ПРИШЛЯК**

