

## ВІДГУК

офіційного опонента завідувача кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету МОН України, доктора медичних наук, професора Чемича Миколи Дмитровича на дисертацію **Потій Вікторії Віталіївни «Природний перебіг та можливі стратегії елімінації вірусного гепатиту С»**, подану до спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби

### **1 Актуальність теми**

Вірусні гепатити належать до числа широко розповсюджених захворювань. Так, за наближеними оцінками, у світі вірусом гепатиту С (НСV) інфіковано 71-170 млн осіб. ВГС є найбільш поширеною причиною захворювань печінки. У багатьох країнах частота виявлення маркерів НCV-інфекції коливається від 0,1 % до 9 %, причому у 80 % анти-НСV-позитивних хворих є віремія. Точна кількість інфікованих в Україні невідома, проте на підставі ряду досліджень можна вважати, що НCV інфіковано 3 % від загальної чисельності населення країни. При природному перебігу вірусних гепатитів ймовірний перехід гострого гепатиту у хронічний, останнього - у цироз печінки і/або гепатоцелюлярну карциному. В Україні дані, які мають відношення до природного перебігу захворювання є обмеженими, наприклад, у більшості випадків невідомо точний час інфікування, фактори які впливають на прогресування фіброзу, швидкість прогресування попередньої стадії захворювання у наступну, час розвитку цирозу печінки, тощо. Крім того, доступ до лікування залишається вкрай незадовільним, незважаючи на те, що у наш час існують високоефективні режими терапії, засновані на препаратах прямої дії на вірус, які можуть забезпечити досягнення стійкої вірусологічної відповіді у 95 % та 90 % випадків захворювання на хронічний гепатит С без цирозу та з цирозом печінки відповідно. Такі перспективи в керуванні НCV - інфекцією дозволили Всесвітній організації охорони здоров'я запропонувати Програму елімінації вірусних гепатитів до 2030 року, яка була прийнята у 2015 році і

підтримана Україною. Цільовими показниками Програми є зниження кількості нових випадків захворювання на 90 % до 2030 року та смертності від кінцевих стадій захворювання печінки - на 65 %. Розв'язання такого складного завдання неможливо без даних про зміну кількості інфікованої популяції та його якісного складу (розподіл хворих за стадіями фіброзу, частка хворих з цирозом печінки та гепатоцелюлярною карциномою тощо) як за умов природного перебігу захворювання, так і під впливом протівірусної терапії.

Отже, дисертація Потій В. В. «Природний перебіг та можливі стратегії елімінації вірусного гепатиту С», яка має на меті підвищити ефективність елімінації хронічного гепатиту С у рамках національної Програми елімінації HCV-інфекції в Україні шляхом створення моделі природного перебігу захворювання та оцінки ефективності різних стратегій лікування відносно витрат на їх реалізацію, є актуальною та своєчасною.

## **2 Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Основні результати дослідження отримані при виконанні планово-бюджетної НДР «Удосконалення лікувально-діагностичної допомоги хворим на вірусні гепатити з несприятливими предикторами результату протівірусної терапії» (№ державної реєстрації 0110U001645, шифр УН 10.03.01) та ініціативної НДР - «Епідеміологічні та клінічні особливості природного перебігу парентеральних вірусних гепатитів у сучасний період», (№ державної реєстрації 0116U004059, шифр У 2016.02.09).

## **3 Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше створена популяційна модель природного перебігу ВГС, яка дозволяє оцінити тягар ВГС в Україні до 2030 року, що характеризується зменшенням кількості інфікованих за рахунок превалювання летальних випадків від ЦП і ГЦК над випадками ГГС, та пов'язаний зі «старінням» HCV-інфікованої популяції: частка хворих старше 60 років та питома вага пацієнтів із тяжким фіброзом/ЦП збільшиться на 20 % й складатиме 56 % та 56,5 % відповідно.

Уточнено наукові дані щодо найбільш значущих чинників, які впливають на прогресування фіброзу у хворих на ХГС. Створено рівняння логістичної регресії, яке зв'язує такі найбільш інформативні фактори як вік (OR=1,09), стать (OR=4,95) хворого й активність гепатиту (OR=123,45) та дозволяє прогнозувати динаміку фіброзу печінки та визначити позицію пацієнта в аркуші очікування протівірусної терапії ( $\chi^2 = 574,17$ ,  $df = 3$ ,  $p < 0,001$ ).

Отримала подальший розвиток стратегія досягнення в Україні цільових показників Програми ВООЗ до 2030 року з мінімальними витратами, яка передбачає лікування 42,2 % пацієнтів із тяжким фіброзом/ЦП від чисельності інфікованої популяції у 2015 році.

#### **4 Важливість отриманих результатів для науки та народного господарства, рекомендації щодо їх використання**

Використання моделі природного перебігу ВГС в Україні дозволяє визначити витрати на реалізацію елімінаційної Програми ВООЗ в Україні та планувати щорічну кількість пацієнтів, які підлягають виявленню й лікуванню у рамках цієї Програми. Прогнозування динаміки фіброзу у хворого через довільну кількість років залежно від стадії й активності гепатиту на момент прогнозування може бути використано для пріоритетизації призначення протівірусного лікування в умовах обмежених матеріальних ресурсів.

#### **5 Теоретичне значення результатів дослідження**

Популяційна модель природного перебігу ВГС дозволяє оцінити тягар захворювання в Україні до 2030 року.

Наукові дані щодо найбільш значущих чинників, що впливають на прогресування фіброзу у хворих на ХГС з використанням створеного рівняння логістичної регресії, яке об'єднує найбільш інформативні фактори (вік, стать, активність гепатиту) дозволяє прогнозувати динаміку фіброзу печінки.

## **6 Повнота викладу наукових положень, висновків та практичних рекомендацій в опублікованих працях**

За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, у тому числі 5 статей у фахових журналах, рекомендованих МОН України; 1 стаття – у зарубіжному фаховому виданні; 8 наукових праць надруковано у матеріалах всеукраїнських та міжнародних науково - практичних конференцій.

Основні положення дисертаційної роботи представлені на першій Центрально - та Східноєвропейській зустрічі «Viral hepatitis and co-infection with HIV» (Варшава, 2015), «VI З'їзді Української Гастроентерологічної Асоціації» (Київ, 2017), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря - інтерніста: сучасні аспекти» (м. Суми, 2018 р.).

Автореферат повністю відповідає змісту дисертації, віддзеркалює основні положення наукової роботи, підкреслює наукову новизну, теоретичне та практичне значення.

## **7 Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків**

Дослідження є обсерваційним, проспективним, заснованим на даних, що стосуються природного перебігу ХГС. Всього до дослідження було залучено 5922 хворих, серед яких 4358 осіб на ГВГ й 1564 - на ХГС, у тому числі 142 пацієнти з цирозом печінки.

Використані сучасні методи діагностики стадії фіброзу печінки й ступеня активності гепатиту, такі як FibroTest/ActiTest або FibroMax (713), у 184 випадках стадію захворювання та ступінь активності визначали за допомогою біопсії печінки. Для опрацювання результатів досліджень були застосовані базові методи математичної статистики: описова статистика, критерії парних і множинних порівнянь. При проведенні аналізу були використані методи побудови математичних моделей множинної логістичної та лінійної регресії. Для оцінки адекватності отриманих моделей використовувався метод аналізу операційних характеристик кривих регресії (ROC - Receiver Operating Characteristic curve analysis). На підставі власних даних побудована модель динаміки інфікованої

популяції як за умов природного перебігу, так і під впливом протівірусної терапії. Основні положення роботи, що сформульовані автором дисертації, викладені на підставі глибокого аналізу джерел літератури та результатів власних досліджень. Усі положення роботи науково обґрунтовані.

Сформульовані Потій В. В., основні наукові положення та висновки базуються на використанні сучасних інформативних методів досліджень, апробованих епідеміологічних, загально клінічних, біохімічних, імунологічних, молекулярно-генетичних, серологічних, статистичних методик дослідження. Перераховане вище дозволяє оцінити наукові положення, висновки та отримані результати досліджень Потій В. В., як достовірні, обґрунтовані.

Висновки роботи аргументовані, логічно випливають із матеріалу дисертації, відповідають поставленим завданням.

Отже, обсяг поданого в дисертації матеріалу цілком достатній, на підставі проведеного дослідження та аналізу матеріалу можна судити про наукову новизну та практичну значущість отриманих результатів.

## **8 Оцінка змісту дисертації**

Структура дисертації традиційна. Всі розділи підпорядковано відповідному викладенню обраної проблеми, мети та сформульованих завдань.

Дисертація викладена на 165 сторінках тексту, складається з анотації, вступу, 6 розділів (зокрема огляду літератури, матеріалів та методів і 4 розділів власних спостережень), узагальнення й аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (48 кирилицею й 161 латиницею), містить 29 таблиць і 29 рисунків, додатки.

**У вступі** детально обґрунтовано актуальність обраної теми та доцільність проведення комплексного дослідження, сформульовано мету і завдання, відображена наукова новизна і практичне значення роботи, висвітлено апробацію результатів дисертації та особистий внесок здобувача.

**Розділ 1 «Природний перебіг вірусного гепатиту С та його моніторинг (літературний огляд)»** складається з трьох підрозділів. Перший з підрозділів висвітлює знання про природний перебіг ВГС, описані численні фактори, з боку хазяїна (вік, стать, метаболічні фактори тощо), вірусу (генотип, коінфекція HBV, ВІЛ) та поведінкові фактори (вживання алкоголю, паління, вживання кави), які впливають на природний перебіг. Дані, описані у світовій літературі, зіставлені з результатами досліджень, проведених в Україні, є посилання на відповідні джерела. Згадуються роботи, присвячені моніторингу фіброзу за допомогою методики FibroTest, зіставлення отриманих результатів з результатами біопсії печінки. Описані роботи, які визначали прогностичну цінність неінвазивних методів дослідження фіброзу у порівнянні з біопсією печінки.

Другий підрозділ присвячено огляду клінічних досліджень ефективності та безпеки протівірусних препаратів прямої дії на вірус, узагальнено результати цих досліджень.

Третій підрозділ висвітлює проблему моделювання природного перебігу ВГС. Наведено приклади моделювання, посилання на які датуються, починаючи ще з другої половини 90-х років, описано подальше їх вдосконалення з метою підвищення точності прогнозування.

Є резюме. Матеріали розділу опубліковані у одній роботі.

Підрозділ 1.2 перевантажений таблицями (9), які, на мою думку, слід було б об'єднати та узагальнити. В опублікованій роботі відсутня вказівка на сторінки.

**Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження»** складається з 2 підрозділів: матеріали дослідження й методи дослідження й дає уявлення про дизайн дослідження, критерії залучення та вилучення, критерії постановки діагнозу вірусного гепатиту С. Описані вікові групи, за якими були розподілені хворі. Детально описані методи статистичної обробки отриманих результатів.

У даному розділі слід було надати розширену характеристику пацієнтів, які увійшли в дослідження.

**Розділ 3 «Клінічні особливості природного перебігу хронічного гепатиту С в залежності від активності гепатиту, віку, статі та давності захворювання»**

складається з 2 підрозділів і 4 підпідрозділів. У цьому розділі дисертанткою визначено вік у якому частіше за все відбувається інфікування, ретельно проаналізовані стадія фіброзу, ступінь активності гепатиту у залежності від віку й статі. Зіставлені результати аналізу неінвазивних тестів та біопсій печінки. Показана ідентичність цих двох методів у здатності відрізнити пацієнтів без фіброзу та зі значущим фіброзом, а також хворих з цирозом від пацієнтів, які не мають цирозу. Описано розподіл хворих за стадіями фіброзу, ступенем активності, генотипами вірусу. Визначено середній вік хворих з різними стадіями фіброзу. Показано значущість дослідження АлАТ для моніторингу природного перебігу ВГС. Так, визначено, що залежність між активністю трансаміназ і вираженістю фіброзу за результатами біопсії та неінвазивних методів дослідження дещо відрізняється. В інтервалі від F0 до F3 як за результатами неінвазивних методів дослідження, так і біопсії середнє значення АлАТ у хворих із наступною стадією фіброзу вище порівняно з попередньою. А ось у хворих із ЦП, верифікованим за даними біопсії, АлАТ, навпаки, менше, ніж у хворих із F3, у той же час у пацієнтів із F4, верифікованим за допомогою FibroTest, практично така ж.

Резюме підсумовує викладене у розділі. Матеріали розділу опубліковані у шести роботах.

Підрозділ 3.2.2 перевантажений рисунками 6 на 3 сторінках.

**Розділ 4 «Моделювання залежності фіброзу печінки від віку, активності і статі»** складається з двох підрозділів, у яких виділено найбільш значущі фактори для прогресування фіброзу, до яких належать стать, вік й активність гепатиту. Побудовано рівняння логістичної регресії, яке пов'язує ці фактори й може бути використано, як модель прогнозу прогресування фіброзу у кожного конкретного пацієнта. Наведено 6 прикладів використання цієї моделі, зроблено висновок про неоднозначність впливу зазначених факторів на прогресування фіброзу.

Резюме підсумовує викладене у розділі. Матеріали розділу опубліковані у двох роботах.

**Розділ 5 «Моделювання динаміки популяції хворих на хронічний гепатит С при природному перебігу HCV - інфекції та під впливом протівірусної терапії»** складається з 6 підрозділів, у яких детально описано побудову моделі, наведено результати моделювання динаміки інфікованої популяції як за умов природного перебігу, так і під впливом сучасної протівірусної терапії. Отримані результати стосовно летальності, пов'язаної з кінцевими стадіями захворювання печінки за умов природного перебігу, зіставлені з опублікованими інститутом стратегічних досліджень даними про летальність від фіброзу і цирозу печінки за винятком алкогольного ураження, з 2012 по 2016 рік. Зроблено висновок, що розроблена модель висвітлює особливості природного перебігу гепатиту С в Україні і може бути використана для досягнення цілей Програми ВООЗ щодо елімінації ВГС у країні.

Запропоновано базисну стратегію лікування, застосування якої дозволить скоротити летальність, пов'язану з кінцевими стадіями захворювання печінки не менш, як на 65 % і яка передбачають лікування 615 тис. хворих зі стадіями F3/F4 з 2016 до 2030 року. Визначено, що лікування хворих тільки з кінцевими стадіями фіброзу пов'язано з прогресуванням захворювання у тому числі до стадій фіброзу F3/F4 майже у 480 тис. хворих, що є головним недоліком базисної стратегії. У зв'язку з цим перераховано інші стратегії лікування, серед яких обрано найбільш вдалу (альтернативну) стратегію, яка передбачає лікування хворих зі стадіями фіброзу F2-F4, не збільшуючи обсягу фінансування порівняно з базисною стратегією.

Резюме підсумовує викладене у розділі. Матеріали розділу опубліковані у трьох роботах.

У власних дослідженнях є посилання на літературу (стор. 80), які слід було б перенести в обговорення.

**Розділ 6 «Ефективний скринінг як необхідна умова реалізації програми ВООЗ щодо елімінації ВГС в Україні»** присвячено опису планування кількості хворих, яких треба виявляти щорічно, щоб мати можливість пролікувати 615 тис. хворих зі стадіями F3/F4 або F2-F4 за 15 років згідно з базисною або



альтернативною стратегією відповідно. Показано, що кількість хворих зі стадіями фіброзу F3/F4 серед раніше виявлених хворих буде збільшуватись, отже потреба в виявленні хворих з кінцевими стадіями захворювання кожного року буде зменшуватись. У розділі наведено й детально описано формули, за якими слід здійснювати розрахунки щодо залучення хворих до лікування та обстеження здорової популяції.

Резюме підсумовує викладене у розділі. Матеріали розділу опубліковані у двох роботах.

У розділі «Аналіз і узагальнення отриманих результатів» автором проведено детальне обговорення результатів дослідження. Він написаний за традиційним принципом, містить узагальнення власних досліджень дисертанта, що співставленні з сучасними даними інших науковців. Обговорення отриманих результатів обґрунтоване власним баченням виявлених змін.

**Висновків** – 6, вони ґрунтуються на результатах проведених досліджень, чітко сформульовані автором, логічні, відповідають меті і завданням. У висновках обґрунтовано: актуальність і необхідність проведеного дослідження; головні складові тягаря ВГС в Україні (тяжкий фіброз/ ЦП, смертність, превалювання чоловіків, інфікування у молодому віці, раннє формування тяжкого фіброзу/ЦП); значущі чинники фіброзу (вік, стать, активність гепатиту) покладені в основу рівняння логістичної регресії, що дозволяє прогнозувати динаміку фіброзу та визначити позицію пацієнта в аркуші очікування ПВТ; доведено, що природний перебіг ВГС в Україні, згідно отриманої моделі, характеризується зменшенням кількості інфікованих за рахунок превалювання летальних випадків від ЦП і ГЦК над випадками ГВС, це пов'язано зі «старінням» HCV-інфікованої популяції; доведено недоліки існуючої стратегії елімінації гепатиту; встановлено необхідні умови для досягнення цільового показника Програми - активізація скринінгу та збільшення фінансування наблизить Україну до досягнення цільового показника ВООЗ.

**Практичних рекомендацій** - 2, обґрунтовані, випливають з матеріалів роботи, сформульовані чітко та можуть бути використані лікарями у клінічній практиці та плануванні противірусної терапії ВГС.

**Список використаних джерел** містить достатню кількість сучасних публікацій, широко використані роботи іноземних авторів.

**Автореферат дисертації** відповідає викладеному матеріалу в дисертації.

### **Зауваження**

Є орфографічні і стилістичні помилки, деякі термінологічні неточності, які не мають суттєвого впливу на значущість виконаного дослідження. Принципових зауважень та заперечень щодо поданого і викладеного у дисертації матеріалу немає.

### **Для дискусії пропонуються наступні запитання:**

1 За результатами проведених в Україні епідеміологічних досліджень можна вважати, що вірусом гепатиту С інфіковано близько 3 % населення, як Ви оцінюєте це порівняно з іншими країнами?

2 Чим на Вашу думку обумовлене частіше виявлення більш тяжких стадій фіброзу печінки у чоловіків порівняно з жінками?

3 Відомо, що у 80 % хворих на гострий гепатит С розвивається хронічний гепатит, які Ви знаєте чинники ризику розвитку хронічної форми інфекції?

## **ВИСНОВОК**

Дисертація **Потій Вікторії Віталіївни «Природний перебіг та можливі стратегії елімінації вірусного гепатиту С»**, подана до спеціалізованої Вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова МОЗ Україна на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби, науковим керівником якої є доктор медичних наук, професор Зайцев Ігор Анатолійович, виконана у Донецькому національному медичному університеті МОЗ України, є завершеною науковою працею містить нові науково обґрунтовані результати проведених здобувачем досліджень, які розв'язують конкретне наукове завдання, що має істотне значення для медицини.

Враховуючи актуальність обраної теми, обсяг проведених власних досліджень, обґрунтованість та наукову новизну висновків і практичних рекомендацій, аналіз дисертації, автореферату, опублікованих наукових праць, дисертація Потій В. В. відповідає вимогам пунктів 9, 11, 12 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 року та № 1159 від 30.12.2015 року та № 567 від 27.07.2016) щодо кандидатських дисертацій, а її автор Потій Вікторія Віталіївна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Офіційний опонент

завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією

Сумського державного університету МОН України,

доктор медичних наук, професор

М. Д. Чемич

*Чемич М.Д.*

Підпис \_\_\_\_\_

засвідчую \_\_\_\_\_

*М. Д. Чемич* відділу кадрів \_\_\_\_\_



Відгук надійшов у спеціалізовану вчену раду Д 05.600.04

« \_\_\_\_\_ » грудня 2018 р.