ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Рябоконь Олени Вячеславівни на дисертаційну роботу Сінгх Шайлендра на тему «Рання діагностика та лікування фіброзу печінки у дітей, хворих на хронічний вірусний гепатит В, в ремісії лімфобластного лейкозу», подану до спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби

Актуальність роботи.

Дисертаційна робота Сінгх Шайлендра присвячена актуальній проблемі інфектології, а саме хронічному гепатиту В (ХГВ), який являє собою глобальну медико-соціальну проблему, що пов'язана з широким розповсюдженням як серед дорослого, так і серед дитячого населення. За даними експертів ВООЗ у світі інфікованих вірусом гепатиту В від 400 млн до 2 млрд людей. Серед них 257 млн живуть з хронічним гепатитом В, 1,4 млн людей щорічно помирає від даної патології. Україна належить до регіону з середнім рівнем поширеності ХГВ серед населення. Незважаючи на розроблену вакцинопрофілактику, захворюваність на ХГВ залишається на високому рівні та характеризується високим ризиком розвитку ускладнень з можливістю трансформації у цироз печінки або гепатоцелюлярну карциному. На перебіг ХГВ суттєвий вплив може чинити коморбідна патологія. Особливе значення набуває проблема ХГВ у дітей із онкогематологічними захворюваннями, зокрема з лімфобластним лейкозом, при цьому на сьогодні відсутні дані офіційної статистики щодо поширеності ХГВ серед даного контингенту хворих.

В практиці лікарів інфекціоністів хворі на хронічні вірусні гепатити із супутньою онкогематологічною патологією є особливим контингентом пацієнтів. Висока інфікованість вірусними гепатитами пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями обумовлена інтенсивністю

парантеральних втручань, масивним гематрансфузійним навантаженням, високою частотою інвазивних методів дослідження. У хворих на ХГВ з супутніми онкогематологічними захворюваннями ураження печінки носять багатофакторний характер, що обумовлено не лише власне вірусною інфекцією, а також станом глибокої імуносупресії, що виникла внаслідок онкопатології, тривалої гепатотоксичної дії поліхіміотерапії та інших лікарських засобів, які використовуються в якості супровідної терапії. Зазначене вище обумовлює високий ступінь ризику розвитку та прогресування фібротичних змін в печінці. При веденні хворих на ХГВ дітей з онкогематологічними захворюваннями на особливу увагу заслуговує пошук неінвазивних маркерів оцінки ступеня виразності фіброзу печінки. При цьому слід зазначити, що більшість наукових праць щодо прямих (плазмових рівнів остеопонтіну, гіалуронової кислоти, колагену) та непрямих методів оцінки фіброзу печінки (ФіброТест) проводились серед дорослого населення. Дисертаційна робота Сінгх Шайлендра присвячена вивченню остеопонитіну як неінвазивного маркеру фіброзу печінки, зокрема визначенню можливостей застосування цього параметру для діагностики початкових стадій фіброзу печінки у дітей. Вибір остеопонтіну як неінвазивного маркеру діагностики фіброзу печінки у дітей хворих на ХГВ має патогенетичне обґрунтування, оскільки його експресія найбільша в печінці в купферовських клітинах, макрофагах та печінкових зірчастих клітинах; остеопонтін експресується в макрофагах та пов'язаних з ними клітинах на місці ураження печінки, сприяючи відповідній відповіді організму на інфекцію чи пошкодження.

На сьогодні особливо актуальною проблемою є лікування дітей, хворих на ХГВ. Сучасні протоколи, які існують в Україні, є недостатньо ефективними і потребують удосконалення. При цьому протоколів щодо лікування хворих дітей на ХГВ, що перебігає на тлі онкогематологічного захворювання, взагалі немає, а лікувальна тактика по відношенню до таких хворих в сучасних керівництвах представлена не однозначно. Зазначене вище обумовлює потребу в пошуку та оптимізації схем лікування хворих з ХГВ на тлі онкопатології, які б

забезпечили регрес основних клінічних проявів захворювання та уповільнення процесів фіброзоутворення в печінці. Саме вирішенню цих питань й присвячена дисертаційна робота Сінгх Шайлендра, тому вона безперечно є актуальною та своєчасною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом наукової праці кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова «Метаболічні та генетичні аспекти розвитку вірусних інфекцій у дітей та сучасні методи корекції» (державний реєстраційний номер – 0115v004044).

Наукова новизна одержаних результатів.

Результати, що отримані при виконанні дисертаційної роботи Сінгх Шайлендра мають наукову новизну, а саме вперше було з'ясовано діагностичне значення плазмового рівня остеопонтіну (ОПН) у дітей з ХГВ в ремісії лімфобластного лейкозу (ЛБЛ) при оцінці ступеня виразності фібротичних змін в печінці. Запропонований межовий рівень ОПН 248,20 нг/мл є новим неінвазивним біомаркером фіброзу печінки (≥ F1) у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ (чутливість – 92%, специфічність – 68%, точність – 76%).

Вперше в Україні визначений рівень інфікування вірусом гепатиту В хворих дітей з онкопатологією, який становив 45,7% у Вінницькій області, та проаналізовані особливості перебігу ХГВ в ремісії лімфобластного лейкозу. Доведено, що ХГВ у таких дітей перебігає у вигляді первинно-хронічної форми без жовтяниці (100%), з домінуванням імуноактивної фази (58,5%) і переважанням дикого штаму вірусу (97,5%) на тлі показників основних біохімічних синдромів, які не виходять за межі референтних нормативів, при суттєво підвищених рівнях цитолітичних ферментів (АЛТ – 78% проти 40% хворих групи порівняння, $p<0,05$). Всі без виключення пацієнти знаходились в стадії реплікації віруса, у переважної більшості хворих (65,8%) виявлено високе

вірусне навантаженням. У 68,3% дітей з ХГВ на тлі ЛБЛ в стадії ремісії діагностовано фіброз печінки F1-F3.

Дисертантом доповнено та розширено уявлення про патогенез розвитку фібротичних змін в печінці на основі отриманих результатів. Доведено, що ХГВ у дітей в ремісії ЛБЛ, незалежно від вірусного навантаження, характеризується наявністю фіброзу печінки F1-F3 у 68,3 % хворих проти 43,3% групи порівняння, при цьому підвищення рівня остеопонтіну має чіткий взаємозвязок зі ступенем вираженості фібротичних змін в печінці та є найвищим у плазмі крові саме при фіброзі F2-F3. У дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ патологічний процес в печінці супроводжується некрозапальною активністю (A1-A3) у 85,4% хворих, ніж у 43,3 % групи порівняння, ступінь вираженості якої мала пряму кореляцію з рівнем плазмового ОПН (R=0,632-0,551, p<0,001), що підтверджує роль ОПН в прогресуванні ХГВ.

В дисертаційній роботі на основі отриманих результатів патогенетично обґрунтовано доцільність та доведено ефективність удосконаленої схеми патогенетичного лікування дітей з ХГБ в ремісії ЛБЛ з використанням аргінін-бетаїнового засобу. Запропоноване лікування дозволяє пришвидшити зменшення проявів цитолітичного синдрому, внутрішньопечінкового холестазу, дизліпідемії та забезпечити регрес клінічних симптомів захворювання. Динаміка зниження плазмових рівнів ОПН на фоні застосування аргінін-бетаїнового засобу, порівняно з хворими групи порівняння, доводить антифібротичний ефект запропонованого лікування у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ.

Практичне значення отриманих результатів.

Проведений аналіз отриманих в ході дослідження клініко-лабораторних даних дозволив дисертанту отримати нові дані стосовно особливостей перебігу ХГВ у дітей в ремісії ЛБЛ, що допоможуть лікарям онкогематологічних відділень вчасно виявити таких хворих та провести більш детальну лабораторну діагностику.

У дітей з ХГВ на тлі ЛБЛ в стадії ремісії запропоновано новий неінвазивний біомаркер фіброзу печінки – остеопонтін. Встановлення межового рівня ОПН дає можливість практичному лікарю оптимізувати діагностику фібротичних змін в печінці, як альтернативу біопсії печінки. Його визначення дозволить вчасно виділити групу дітей, які потребують проведення патогенетичного лікування, яке має антифібротичну дію.

Науково обгрунтована та запропонована удосконалена схема лікування хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ шляхом застосування аргінін-бетаїнового засобу, що дозволяє покращити клінічні та параклінічні показники основних біохімічних синдромів хронічного гепатиту з досягненнням антифібротичного ефекту.

Результати дослідження впроваджені в практику Вінницької обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні, Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні, Хмельницької міської інфекційної лікарні, Івано-Франківської обласної клінічної інфекційної лікарні про що свідчать відповідні акти впровадження.

Отримані дані використовуються в навчальному процесі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на кафедрі дитячих інфекційних хвороб, кафедрі інфекційних хвороб, факультеті післядипломної освіти лікарів м. Хмельницький, м. Вінниця на курсах ТУ та ПАЦ з дитячих інфекційних хвороб та інфекційних хвороб.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Оцінка змісту дисертації.

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 171 сторінці основного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, загальної методики і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, обговорення та узагальнення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку джерел (із них кирилицею – 69, латиницею – 71). Роботу ілюстровано 31 таблицею, 19 рисунками.

У **вступі** автор обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, вказує новизну і практичне значення. Чітко сформульовані актуальність, визначено напрямок власного дослідження, сформульовані мета і завдання дослідження. Всі підрозділи вступу оформлені згідно вимог.

Розділ 1 " Сучасні погляди на клініку та діагностику хронічних вірусних гепатитів у дітей" є оглядом літератури. Дисертантом ретельно проаналізовані сучасні літературні дані, які пояснюють високу частоту формування ХГВ у дітей, а саме високий ризик перинатального інфікування, високий відсоток хронізації гострого гепатиту В у дітей внаслідок особливостей імунної відповіді. При аналізі літературних джерел дисертантом акцентовано увагу на особливостях клініко-біохімічних проявів ХГВ у дітей, а саме захворювання найчастіше розвивається як первинно-хронічний процес, має малосимптомний перебіг із домінуванням астено-вегетативних проявів, а в біохімічних показниках з домінуванням цитолітичного синдрому. При цьому найбільша клініко-біохімічна активність гепатиту припадає на перші 3-5 років життя. Перебіг ХГВ у дітей, інфікованих під час пологів чи в ранньому віці, має певні особливості, а саме тривала імунотолерантна фаза, прогресування інфекції навіть після зникнення HBeAg, низька спонтанна сероконверсія (у дітей до 3 років <2% в рік, старше 3 років – 4-5%), часто асимптомний перебіг з розвитком ускладнень та прогресуванням фіброзу. Серед факторів, які можуть суттєво пришвидшити прогресування фіброзу печінки у дітей хворих на ХГВ є супутня онкогематологічна патологія. В цих умовах ураження печінки має багатофакторний характер.

При веденні хворих на ХГВ особливе значення має оцінка ступня виразності фіброзу печінки. Дисертантом при аналізі літературних джерел показано, що на сьогодні запропоновано багато методик, спрямованих саме на діагностику ступеня фібротичних змін у печінці, однак більшість з них не використовуються або обмежено використовуються в педіатрії. Показано, що останнім часом в науково-практичних цілях все частіше використовують біохімічні маркери діагностики фіброзу печінки, проте більшість сироваткових

маркерів мають низьку специфічність щодо процесів фіброгенезу в печінці, адже можуть відображати аналогічний процес будь-якої іншої локалізації або інформативні лише в пізніх стадіях фіброзу.

Дисертантом проведений ретельний літературний пошук щодо патогенетичного обґрунтування вибору неінвазивного маркеру ступеня виразності фіброзу печінки, який може бути використаний саме у дітей хворих на ХГВ. Показано, що експресія ОПН є найвищою саме в купферовських клітинах, макрофагах, зірчастих клітинах печінки, що в свою чергу забезпечує участь даного пептида у відповіді організму на інфекцію та пошкодження в печінці. В пошкодженій печінці відбувається дизбаланс між виробленням та кліренсом ОПН, через що зростає кількість циркулюючого остеопонтіну у плазмі крові. Дисертантом проаналізовано також експериментальні дослідження *in vitro,* в яких доведено, що збільшення інкубованого ОПН призводило до клітинної проліферації та міграції, підтверджуючи участь даного пептида у фіброзоутворенні.

Окремий підрозділ огляду літератури присвячений аналізу підходів до лікування цієї дуже складної категорії хворих. Дисертантом показано, що лікувальна тактика по відношенню до дітей з онкогематологічними захворюваннями і вірусними гепатитами в сучасних керівництвах представлена досить не однозначно. Запропоновані схеми противірусного лікування у онкогематологічних хворих можливо застосовувати саме в період клініко-лабораторної ремісії основного захворювання. Більшість дослідників вважають, що у таких хворих для зменшення проявів ендогенної інтоксикації, виразності клінічних синдромів, попередження прогресування ХГВ та покращення якості життя доцільно застосовувати підтримуючу терапію. Проте підходи до такої патогенетичної терапії, з одного боку, досить різні, а з іншого боку, не мають доказової бази щодо антифібротичних ефектів. Дисертантом проаналізовані різні ефекти патогенетичного лікування, які представлені в сучасній літературі, та звернуто увагу на аргінін-бетаїновий засіб. Показано, що компоненти даного засобу, а саме: аргінін та бетаїн здатні посилювати детоксикаційну функцію

печінки, сприяти підтриманню азотистого балансу, чинити антиоксидантну дію, відповідно зменшувати гіпоксію та запалення, нормалізувати мікроциркуляцію в печінці та відновлювати показники портальної гемодинаміки, покращувати внутрішньоклітинний обмін у гепатоцитах, стимулювати їх активність і регенерацію, брати участь в обміні ліпідів, запобігати ризику тромбоутворення. Зазначене вище дало змогу дисертанту обґрунтувати застосування аргінін-бетаїнового засобу у дітей з ХГВ на тлі онкопатології.

Зазначене вище дозволило Сінгх Шайлендра чітко обґрунтувати напрямок свого дослідження.

Розділ 2 "Матеріали та методи досліджень" дає чітку уяву про дизайн дослідження, критерії включення й виключення з дослідження, критерії постановки діагнозу ХГВ. В цьому розділі наведена загальна характеристика клінічних груп хворих, які включені в дослідження. Описані методи, які були застосовані при обстеженні хворих, а саме клінічні, біохімічні, імуноферментні, молекулярно-біологічні, інструментальні, статистичні.

Слід зазначити, що робота Сінгх Шайлендра виконана на високому методичному рівні із застосуванням сучасних методів досліджень, а також сучасних статистичних методів при аналізі отриманих даних.

Розділ 3 "Клініко-параклінічна характеристика хронічного вірусного гепатита В у дітей в ремісії лімфобластного лейкозу".

В розділі 3 дисертантом ретельно проаналізовані клініко-біохімічні дані хворих на ХГВ в ремісії ЛБЛ. Встановлено, що в переважної більшості дітей основної групи були достовірно підвищені ферменти АЛТ (78%) та АСТ (61%) проти 40% та 33,3% дітей в групі порівняння ($p<0,05$). При цьому рівень АЛТ в 5,0 разів перевищував рівень у здорових осіб та в 3,0 разів у хворих з ХГВ. У дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ активність запального процесу в печінці була в основному представлена мінімальним (у 29,2% хворих) та низьким (у 39,1% пацієнтів) ступенем. У 22 % випадках реєструвалися нормальні показники АЛТ. У дітей основної групи, як з високим, так і з низьким вірусним навантаженням

синдром цитолізу має більшу виразність, на відміну від групи порівняння. Так у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ з низьким вірусним навантаженням рівень АЛТ в 3,6 разів перевищував аналогічний рівень у дітей з ХГВ, а у хворих з високим вірусним навантаженням перевищував в 2 рази відповідно.

Аналіз показників внутрішньопечінкового холестазу дозволив дисертанту продемонструвати, що у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ такі показники, як загальний білірубін, пряма фракція та лужна фосфатаза були достовірно вищі, порівняно з групою контролю та хворими з ХГВ ($p<0,05$). У віковому аспекті у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ виявлено чітку закономірність: з наростанням віку достовірно підвищуються значення показників синдрому холестазу, а саме: загального білірубіну, його прямої фракції та особливо лужної фосфатази, в порівнянні з групою контролю ($p<0,05$). Така ж тенденція прослідкована відносно групи порівняння. У дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ, незалежно від вірусного навантаження, всі значення показників холестаза були дещо вищі, ніж в групі порівняння.

В процесі наукового дослідження встановлено, що основні показники білково-синтетичні функції печінки, як в основній групи, так і в групі порівняння були достовірно нижче, ніж в групі контролю, але не виходили за межі референтних значень здорових дітей.

Розділ 3 добре ілюстрований рисунками, містить представлення результатів дослідження в табличному вигляді, завершується резюме, в якому узагальнені основні результати. За матеріалами цього розділу опубліковано 3 наукові праці.

Розділ 4 “Особливості ліпідного обміну у дітей з хронічним гепатитом В в ремісії лімфобластного лейкозу”.

В цьому розділі дисертантом доведено, що зміни показників ліпідного обміну пов’язані з наявністю ХГВ, його важкістю та наявності супутньої онкогематологічної патології. Значення ЛПНЩ були суттєво підвищені щодо вікових нормативів у 46,3% хворих основної групи, ніж в групі порівняння (26,7%) ($p<0,05$). Крім того у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ зафіксовано достовірне

зростання рівня ХС, ніж при ХГВ, однак в межах встановленої норми. У майже половини пацієнтів з ХГВ, незалежно від групи спостереження, виявлено зниження показника ЛПВЩ відносно референтних значень контролю. У хворих спостерігалась тенденція до підвищення значень ХС, ТГ, ЛПНЩ та зниження значення ЛПВЩ, на відміну від здорових дітей групи контролю, хоч і були в межах норми (p<0,05).

Дисертантом проведений аналіз показників ліпідограми залежно від віку хворих. Виявлено вірогідне зростання рівнів ХС спостерігалось абсолютно у всіх хворих різного віку, однак в межах норми. Даний показник був найвищим (4,69 [4,43-5,07] ммоль/л) саме у дітей молодшої вікової групи (3-6 років) з ХГВ на тлі ЛБЛ. Значення ТГ, навпаки, були суттєво вищі у хворих старших вікових груп, проте в межах встановлених реферерентних нормативів. У хворих з ХГВ та в ремісії ЛБЛ не виявлено закономірностей в коливаннях рівня ТГ, в залежності від віку. Щодо ЛПВЩ найнижче значення даного показника зафіксовано у хворих з ХГВ віком 3-6 років (1,82 [1,79-1,86] ммоль/л). У старших вікових групах рівні ЛПВЩ майже не відрізнялись між хворими основної групи і групи порівняння, однак були достовірно нижчі, ніж у здорових дітей (p<0,05). В той же час у всіх хворих віком від 6 до 17 років значення ЛПНЩ навпаки були вірогідно вищі, порівняно з контролем, але також не відрізнялись між собою за значенням. Найвищі показники ЛПНЩ зафіксовано саме у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ молодшої вікової групи (2,59 [2,41-3,38] ммоль/л).

Проведений аналіз змін показників ліпідограми залежно від вірусного навантаження виявив тенденцію до погіршення цих показників у пацієнтів з високим вірусним навантаженням, порівняно з низьким. При високому вірусному навантаженні у всіх хворих реєструвались значимо нижчі значення ЛПВЩ (< 1,45 ммоль/л) та вищі значення ЛПНЩ, відносно встановлених референтних нормативів. Значення ХС та ТГ суттєво не відрізнялися у хворих з різним вірусним навантаженням, проте були вищі, на відміну від здорових.

В цьому розділі диссертантом наведені результати кореляційного аналізу між біохімічними показниками, що вивчалися.

Розділ 4 містить табличний матеріал, рисунки, завершується резюме, в якому узагальнені основні результати. За матеріалами цього розділу опубліковано 3 наукові праці.

Розділ 5 "Роль остеопонтіну плазми крові в діагностиці фібротичних змін в печінці у дітей з хронічним вірусним гепатитом В в ремісії лімфобластного лейкозу".

В цьому розділі дисертантом проведений ретельний аналіз змін кількісного вмісту ОПН в плазмі крові дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ в залежності від віку, статі, вірусного навантаження, ступеня фіброзу та некрозапальної активності в тканині печінки.

Доведено, що ОПН достовірно вищий у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ (248,20 [185,18-408,72] нг/мл), ніж у хворих з ХГВ (119,45 [76,50-193,45] нг/мл) та здорових дітей (94,50 [74,55-115,0] нг/мл) ($p<0,05$). Незалежно від віку, подібна тенденція спостерігалась у всіх хворих основної групи дослідження, на відміну від дітей групи порівняння. Найвище значення даного глікопептида було достовірно виявлено у дітей молодшого віку (3-6 років) – (472,52 [185,18-500,0] нг/мл), що свідчило про зниження остеопонтіну з віком ($p<0,05$). В той же час вірогідних кореляційних зв'язків між даним показником та віком не виявлено.

В статевому аспекті дисертантом не виявлено вірогідних відмінностей у значеннях ОПН у хворих кожної з досліджуваних груп.

За матеріалами цього розділу показано, що у всіх хворих підвищення активності запального процесу в печінці супроводжувалось зростанням ОПН плазми крові, в порівнянні з нормою. При цьому значимо вищі показники ОПН виявлено у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ, ніж у хворих з ХГВ ($p<0,05$).

Незалежно від вірусного навантаження, в обох групах хворих плазмові рівні ОПН були суттєво вищі, ніж у дітей групи контролю. В той же час

підвищені значення даного пептида реєструвались у пацієнтів з ХГВ в ремісії ЛБЛ, ніж у дітей з ХГВ з різним вірусним навантаженням.

На особливу увагу заслуговують дані, які отримані диссертантом при аналізі вмісту в плазмі ОПН залежно від ступеня виразності фіброзу печінки. Показано, що 68,3% дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ мали фіброз F1-F3, тоді як лише 43,3% хворих з ХГВ – фіброз F1-F2. Незалежно від групи хворих, вираженість фібротичних змін в печінці асоціювалась з достовірно вищими значенями плазмового ОПН. Найвищі рівні ОПН зареєстровано у хворих основної групи з фіброзом F2 (490,23 [408,72-500] нг/мл) і F3 (472,52 нг/мл), ніж при F1 (216,23 [196,80-258,25] нг/мл) та F0 (185,18 [79,72-215,62] нг/мл) ($p<0,05$). В той же час спостерігалась загальна тенденція до наростання значень ОПН у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ, порівняно з ХГВ і здоровими дітьми. Так у пацієнтів з фіброзом F2 і без нього (F0) вірогідно вищі рівні ОПН виявлено саме у хворих основної групи.

У 85,4% хворих основної групи патологічний процес в печінці супроводжувався некрозапальною активністю різного ступеня вираженості A1-A3. В групі порівняння подібні зміни виявлені тільки у 43,3% пацієнтів.

У хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ реєструвались значно вищі рівні ОПН, ніж при ХГВ. Так у пацієнтів з некрозапальною активністю A1 значення ОПН було підвищено у хворих основної групи (232,73 [220,22-500,0] нг/мл), ніж з ХГВ (156,20 [113,60-196,60] нг/мл), однак було нижчим, ніж у хворих з активністю A2 (473,75 [220,22-500,0] нг/мл) і A3 (478,79 [215,20-490,23] нг/мл) відповідно ($p<0,05$).

Патогенетичну роль ОПН в формуванні та прогресуванні фіброзу печінки у дітей з ХГВ підтвердили результати проведеного дисертантом кореляційного аналізу. Доведено, що з наростанням фіброзу печінки зростає рівень плазмового ОПН у хворих основної групи ($R= 0,721$, $p<0,0001$) і групи порівняння ($R = 0,769$, $p<0,0001$). Подібна позитивна кореляція встановлена між даним показником і активністю некрозапального процесу: при ХГВ в ремісії ЛБЛ – $R=0,632$, $p<0,0001$; при ХГВ – $R=0,551$, $p<0,001$ відповідно.

На основі проведеного ROC – аналізу було визначено межовий рівень остеопонтіну 248,20 нг/мл, який може використовуватись як неінвазивний біомаркер діагностики фіброзу печінки (≥ F1) у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ (чутливість – 92%, специфічність – 68%, точність – 76%).

Розділ 5 добре ілюстрований діаграмами, табличним матеріалом. Розділ завершується резюме, в якому узагальнені основні результати. За матеріалами цього розділу опубліковано 4 наукові праці.

Розділ 6 "Визначення клінічної ефективності аргінін-бетаїнового засобу в комплексному лікуванні дітей з хронічним гепатитом В на тлі лімфобластного лейкоза в стадії ремісії".

В розділі 6 дисертантом наведені результати аналізу клінічної ефективності запропонованого способу патогенетичного лікування із застосуванням аргінін-бетаїнового засобу в комплексному лікуванні дітей з ХГВ на тлі ЛБЛ в стадії ремісії. Доведено, що застосування аргінін-бетаїнового засобу в комплексному лікуванні хворих на ХГВ в ремісії ЛБЛ сприяло значному покращенню загального стану дітей, а саме зменшилась частота проявів астеновегетативного та диспепсичного синдромів. Лише у незначної кількості хворих залишалася гепатомегалія (13 %), спленомегалія (17,3 %), при цьому взагалі хворі не скаржились на болі в животі. Крім того, застосування аргінін-бетаїнового засобу у хворих на ХГВ в ремісії ЛБЛ сприяло швидкому зниженню цитолітичних ферментів та зменшенню ознак холестаза.

Проведений детальний аналіз ліпідного спектру крові показав, що у обстежених дітей, які в комплексній терапії отримували аргінін-бетаїновий засіб, покращувалась детоксикаційна функція печінки, нормалізовувались показники ліпідного обміну. Спостерігалась тенденція до зниження рівнів холестерину, ЛПНЩ, тригліцеридів та підвищення ЛПВЩ.

На особливу увагу заслуговують дані, які отримані дисертантом при оцінці наявності антифібротичного ефекту запропонованого способу лікування. Доведено, що при застосуванні аргінін-бетаїнового засобу відбулося вірогідне зменшення рівня ОПН в плазмі, який є неінвазивним біомаркером фіброзу

печінки та володіє профібротичною активністю. Зазначені результати дослідження дозволили дисертанту довести наявність антифібротичного ефекту при застосуванні запропонованого способу лікування.

Розділ 6 добре ілюстрований табличним матеріалом, наведений клінічний приклад дозволив дисертанту продемонструвати ефективність запропонованого способу лікування. Розділ завершується резюме, в якому узагальнені основні результати. За матеріалами цього розділу опублікована наукова праця.

В **аналізі та узагальненні результатів** дослідження автор дає глибоко обґрунтований аналіз проведених досліджень, що охоплює всі розділи дисертації.

Результати дисертаційної роботи відображені у **висновках**, які є добре обґрунтованими, відповідають поставленим меті і завданням та змісту дисертації.

Практичні рекомендації чітко сформульовані, логічно витікають з результатів дослідження й реальні для використання.

Список використаних джерел складений правильно, згідно сучасних вимог та стандартів, містить переважно нові літературні джерела.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Матеріали дисертації та отримані результати опубліковані в 8 наукових роботах: 3 статті у фахових журналах рекомендованих МОН України, 2 статті – у зарубіжних фахових виданнях, 3 наукових праці надруковано в збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та з'їздів.

Основні положення дисертаційної роботи висвітлені на: IX з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці», м. Тернопіль, 7-9 жовтня 2015 року; науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 60-річчю створення кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів, 12-13 травня 2016 року; Всеукраїнській науково-

практичній конференції «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги», м. Вінниця, 29-30 вересня 2016 року; науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої гепатології», м. Київ, 17 травня 2017 року; на 15-му щорічному Європейському зібранні з проблеми ВІЛ та гепатитів – Стратегії лікування та резистентність до противірусної терапії (15th edition of the European Meeting on HIV & Hepatitis – Treatment Strategies & Anviral Drug Resistance), 7 - 9 червня 2017, м. Рим, Італія; на 3-му щорічному зібранні з проблеми вірусних гепатитів та ВІЛ ко-інфекції у країнах Центральної та Східної Європи (3rd Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-infection with HIV), 27-28 вересня 2017 року, м. Любляна, Словенія; на Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Епідеміологічні і клінічні ускладнення інфекційних та паразитарних хвороб у сучасних умовах», м. Житомир, 5-6 жовтня 2017 року; на науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячих інфекційних хвороб», м. Вінниця, 25 жовтня 2017 року.

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

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Суттєвих зауважень до виконаної дисертації немає, крім наявності окремих неточних виразів та формулювань, поодиноких стилістичних помилок. Аналіз дисертаційної роботи та автореферату Сінгх Шайлендра дає підставу вважати, що задачі дослідження вирішені, а мета наукової роботи досягнута. Вказані зауваження носять виключно технічний характер, не зменшують теоретичного значення та науково-практичної цінності дисертаційної роботи і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

У порядку дискусії до дисертанта є наступні запитання:

1. Чи може остеопонтін виступати в якості маркера запальних змін в печінці ?

2. При моніторингу хворих дітей з ХГВ в ремісії лімфобластного лейкозу з яким інтервалом часу Ви б рекомендували практичним лікарям повторювати визначення вмісту остеопонтіну в плазмі крові ?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Сінгх Шайлендра на тему «Рання діагностика та лікування фіброзу печінки у дітей, хворих на хронічний вірусний гепатит В в ремісії лімфобластного лейкозу» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Мороз Лариси Василівни є самостійною, завершеною науковою працею, відповідає високому науково-методичному рівню, в якій наведені теоретичні узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі. Дисертація відповідає вимогам п. 11 «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 і № 567 від 27.07.2016 р.) щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
Запорізького державного медичного університету,
д. мед. н., професор Рябоконь О.В

Власноручний підпис
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького державного медичного університету
07. 12. 2018 р. Підпис
(Худукаловат.М.)

Відгук офіційного опонента у спеціалізовану вчену раду Д 05.600.04 м. Чернівці 12 грудня 2018р.
Вчений секретар проф. Гончаренко Н.Ї.