ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, доцента Рябоконь Юрія Юрійовича на дисертаційну роботу Потій Вікторії Віталіївни на тему: «Природний перебіг та можливі стратегії елімінації вірусного гепатиту С», 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.

Хронічний гепатит С (ХГС) залишається однією з найбільш серйозних та актуальних проблем охорони здоров'я усіх країн світу, що зумовлено глобальним поширенням, труднощами своєчасної діагностики та високою частотою хронізації процесу з подальшою трансформацією в цироз печінки (ЦП) та гепатоцелюлярну карциному (ГЦК). За даними ВООЗ близько 130-150 млн. людей страждають на ХГС, який є другою за частотою причиною цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми у світі. В Україні не менш ніж 3 % (1,3 млн.) українців інфіковано вірусом гепатиту С (HCV), що є серйозною проблемою для вітчизняної системи охорони здоров'я.

Поява нових високоефективних безінтерферонових режимів противірусної терапії (ПВТ), заснованих на противірусних препаратах прямої дії, дозволили підвищити частоту досягнення стійкої вірусологічної відповіді до 95-100% (до 85-99 % у пацієнтів із ЦП) і скоротити тривалість лікування. Це дозволило ВООЗ запропонувати Програму елімінації вірусних гепатитів до 2030 року, яку підтримала й Україна. Програма передбачає зниження кількості нових випадків захворювання на 90 % та смертності від кінцевих стадій захворювання печінки – на 65 %.

Досягнення цільових показників Програми ВООЗ в умовах обмежених фінансових ресурсів дуже складне. Проте це може бути вирішене заздалегідь теоретично, шляхом математичного моделювання. Отже особливе значення має створення моделі природного прогресування гепатиту С, яка б

об'єктивізувала пріоритетне призначення хворим ПВТ. Такі спроби в Україні ще не здійснювалися. Саме створенню моделі природного перебігу гепатиту С в Україні й присвячена дисертаційна робота Потій В.В..

Дані літератури переконливо свідчать, що природний перебіг гепатиту С залежить від цілої низки факторів, зокрема від статі, віку, активності гепатиту, інсулінорезистентності, наявності коінфікування HIV/HBV та інших. В клінічній практиці особливе значення має об'єктивна та реальна для використання оцінка перебігу ХГС для вирішення питання приорітетності в призначенні ПВТ в рамках виконання Програми. Дисертаційна робота Потій В.В. присвячена саме пошуку найбільш інформативних та реальних для широкого використання в практиці факторів розвитку фіброзу печінки у конкретного пацієнта через довільну кількість років, що може бути використано для пріоритетизації призначення ПВТ в умовах обмежених матеріальних ресурсів.

На сьогодні в світі є багато моделей статистичного моделювання природного перебігу гепатиту С, але створення такої моделі в Україні має свої особливості через брак статистичних даних та обмежені можливості фінансування. Саме вирішенню питання створення моделі природного перебігу захворювання та оцінки ефективності різних стратегій лікування відносно витрат на їх реалізацію, що позволить вирішити питання підвищення ефективності елімінації ХГС у рамках національної Програми елімінації HCV інфекції в Україні й присвячена робота Потій В.В.. Дуже важливо, що в дисертаційній роботі вперше вирішується задача створення моделі природного перебігу гепатиту С в Україні, яка є відкритою для оновлення бази даних, тому будь-які доповнення можуть бути внесені до неї, об'єднані з раніше існуючими, що в будь-який час надасть можливість покращити результати прогнозу. Тому дисертаційна робота Потій В.В. є актуальної та своєчасною.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Основні результати дослідження отримані при виконанні планово-бюджетної НДР «Удосконалення лікувально-діагностичної допомоги хворим на вірусні гепатити з несприятливими предикторами результату противірусної терапії» (№ державної реєстрації 0110U001645, шифр праці УН 10.03.01) та ініціативної НДР - «Епідеміологічні та клінічні особливості природного перебігу парентеральних вірусних гепатитів у сучасний період» (№ державної реєстрації 0116U004059, шифр праці U 2016.02.09).

Наукова новизна одержаних результатів.

Результати, що отримані в дисертаційні роботі Потій В.В. мають наукову новизну, а саме 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 гострого гепатиту С, 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.

Дисертанткою 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 ПВТ ($\chi^2 = 574,17$, $df = 3$, $p < 0,001$).

За результатами дисертаційної роботи 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

Практичне значення та впровадження результатів роботи.

Використання створеної десертанткою моделі природного перебігу ВГС в Україні дозволить визначити витрати на реалізацію елімінаційної Програми ВООЗ в Україні та планувати щорічну кількість пацієнтів, які підлягають виявленню й лікуванню в рамках цієї Програми.

Прогнозування динаміки фіброзу в конкретного хворого через довільну кількість років залежно від стадії й активності гепатиту на момент прогнозування може бути використано для пріоритетизації призначення ПВТ в умовах обмежених матеріальних ресурсів.

Результати дослідження впроваджено в практику роботи інфекційних і терапевтичних стаціонарів та поліклінічної ланки охорони здоров'я лікувальних закладів Донецької області (КЛПУ «Міська інфекційна лікарня м. Костянтинівки», КЛЗ «Центральна міська клінічна лікарня м. Дружківка», КЛПУ «Міська інфекційна лікарня м. Мирноград»), а також у практику державної установи «Центр громадського здоров'я Министерства охорони здоров'я України» м. Київ, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Викладені в дисертації матеріали використовуються у навчальному процесі підготовки студентів і перепідготовки лікарів на кафедрах інфекційних хвороб Донецького національного медичного університету, м. Лиман та Київського національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ, що підтверджено актами впровадження.

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

Дисертація побудована за традиційним принципом, складається із вступу, огляду літератури, розділу, який присвячений характеристиці обстежуваних хворих та методам дослідження, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота викладена на 165

сторінках тексту друкованого тексту, ілюстрована 29 таблиць і 29 рисунками. Список використаних джерел містить 209 посилань, зокрема кирилицею – 48, латиницею – 161.

При аналізі окремих розділів дисертаційної роботи Потій В.В. встановлено наступне.

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 «Природний перебіг вірусного гепатиту С та його моніторинг (літературний огляд)». При аналізі літературних даних, які характеризують природний перебіг гепатиту С дисертанткою проаналізовані літературні дані щодо розповсюдження ХГС в різних країнах світу. Показано, що в Україні дані про розповсюдженість ХГС носять обмежений характер, що пов'язано з невеликою кількістю досліджень. Проаналізовані дані літератури щодо визначених особливостей природного перебігу ХГС, зокрема проаналізовані чинники як з боку вірусу, так й з боку хазяїна, які здатні вплинути на перебіг захворювання. Особливу увагу при аналізі літератури дисертанткою звернуто на той факт, що вік, у якому відбулося інфікування, є важливим чинником прогресування ХГС. При аналізі літературних даних дисертанткою акцентовано, що при моніторингу хворих обов'язковою умовою є оцінка ступеня фіброзу печінки. Проведений аналіз щодо інформативності різних неінвзивних методів оцінки фіброзу печінки. Дані літератури свідчать, що відомості про природний перебіг гепатиту С у моноінфікованих хворих обмежені, тому їх накопичення є важливим. Саме з'ясуванню цього питання присвячена дисертаційна робота Потій В.В.

Окремий підрозділ огляду літератури присвячений узагальненню результатів реєстраційних клінічних досліджень ефективності сучасних безінтерферонових схем ПВТ залежно від стадії фіброзу та генотипу вірусу, які використовуються в Україні. Аналіз цих даних дозволив дисертанту при

створенні моделі враховувати можливість оцінювати вплив ПВТ на природний перебіг гепатиту С в Україні.

В літературному огляді значну увагу дисертантка приділила аналізу моделей перебігу ХГС, які наведені в закордонних дослідженнях, що дало змогу при виконанні дисертаційної роботи враховувати певні особливості реєстрації, діагностики та лікування гепатиту С в Україні при подальшому обґрунтуванні створення власної моделі природного перебігу ХГС.

Розділ 1 завершується резюме, в якому чітко обґрунтовано напрямок дисертаційного дослідження.

Розділ 2 "Матеріали та методи" дає чітку уяву про дизайн проведеного дослідження, яке є обсерваційним, проспективним, заснованим на зборі різних даних таких як стать, вік, ступень фіброзу, ступень активності процесу, генотип вірусу, що стосуються природного перебігу ХГС. Чітко наведені критерії включення й виключення хворих з дослідження.

Описані методи, які були застосовані при обстеженні хворих, а саме імуноферментні та молекулярно-генетичні дослідження; застосовували метод полімеразної ланцюгової реакції; ступінь активності та стадію фіброзу визначали за допомогою патентованих сироваткових тестів FibroTest або FibroMax; проводили морфологічне дослідження біоптатів печінки.

Слід зазначити, що робота виконана на високому методичному рівні з використанням сучасних методів статистичних досліджень, що дозволило створити популяційну модель природного перебігу гепатиту С в Україні, яка дозволяє оцінити тягар цього захворювання в Україні до 2030 року.

Розділ 3 «Клінічні особливості природного перебігу хронічного гепатиту С в залежності від активності гепатиту, віку, статі та давності захворювання». В цьому розділі дисертанткою ретельно проаналізовані епідеміологічні особливості гострих гепатитів з парентеральним механізмом передачі залежно від віку хворих. Показано суттєве збільшення кількості випадків інфікування гепатитом С у

підлітковому періоді, що пов'язано з превалюванням у цьому віці статевого шляху передачі та початком вживання наркотиків. Звертається увага, що до 30-ти років серед хворих превалюють чоловіки, а після кількість чоловіків і жінок однакова, що пов'язано зі зміною шляхів передачі.

Виявлена залежність стадії фіброзу печінки від віку, як за результатами неінвазивних тестів, так і біопсії ($r=0,37$, $p<0,05$; $r=0,5$, $p<0,05$, відповідно), чим старше вік пацієнтів, тим частка хворих із тяжким фіброзом і ЦП вище. Також дисертанткою показаний статистично значущій кореляційний зв'язок між фіброзом печінки й статтю хворих. Як за результатами неінвазивних тестів, так і за результатами біопсій ($r=0,03$, $r=-0,07$, відповідно, $p<0,05$) кількість пацієнтів з F3/F4 була вірогідно вище серед чоловіків, що імовірно пов'язано з більшою розповсюдженістю серед них ко-чинників прогресування фіброзу печінки.

Проведений аналіз взаємозв'язків ступеня виразності фіброзу печінки з виразністю некрозапальної активності дозволи дисертанту довести, що серед пацієнтів зі ступенем активності А3 питома вага хворих зі стадією фіброзу F3/F4 вірогідно вище, що підтверджує середньої сили корелятивний зв'язок між рівнем некрозапальної активності та стадією фіброзу печінки як за результатами неінвазивних тестів, так і за даними біопсій ($r=0,59$ і $r=0,39$, відповідно, $p<0,05$). Також було доведено, що гістологічна активність захворювання залежить від віку пацієнтів, кількість хворих зі ступенем активності А3 майже у 2 рази вище серед пацієнтів від 61 до 75 років порівняно з хворими від 16 до 30 років, як за результатами неінвазивних тестів ($\chi2=22,3$, $p<0,05$), так і за результатами біопсій ($\chi2=3,58$, $p=0,05$). Був виявлений сильний прямий кореляційний зв'язок між гістологічною активністю та підвищенням АЛТ як за результатами FibroTest ($r=0,82$, $p<0,05$), так і за результатами біопсій ($\chi^2=8,2$, $p<0,05$). Доведено, що незважаючи на те, що у кожного четвертого

хворого на ХГС відмічається нормальний рівень АЛТ, у кожного третього було діагностовано ЦП.

В цьому розділі дисертанткою доведено, що ступінь фіброзу залежить від багатьох показників, головними з яких є вік (OR=1,09), стать (OR=4,95) і активність гепатиту (OR=123,45). Сила і спрямованість дії чинників відрізняються: найбільший вплив має вік, менший – активність і стать хворого.

Розділ 3 добре ілюстрований рисунками, містить представлення результатів дослідження в табличному вигляді, завершується резюме, в якому узагальнені основні результати дослідження. За матеріалами цього розділу опубліковано 6 наукових праць.

Розділ 4 «Моделювання залежності фіброзу печінки від віку, активності і статі». В цьому розділі при моделюванні залежності фіброзу печінки від віку, активності і статі дисертанткою проведено порівняння якості моделей, отриманих на результатах дослідження пункційних біопсій та неінвазивних тестів оцінки печінкового фіброзу й активності захворювання. Дисертанткою доведено, що при створенні моделей за допомогою множинної логістичної регресії для визначення ступеня розвитку фіброзу печінки від віку та активності процесу, які ґрунтуються на результатах біопсій або неінвазивних тестів перевагу слід надавати останнім. Модель, яка ґрунтується на результатах неінвазивних тестів (FibroTest) має більшу специфічність (87,6%), більшу збалансованість, що відповідає високій якості моделі. Отримані дані мають важливе практичне значення, оскільки результати неінвазивних тестів набагато частіше використовуються у практичній охороні здоров'я, ніж біопсія печінки.

Для поліпшення моделі прогнозування фіброзу печінки дисертантка додає гендерний чинник, що дозволяє збільшити чутливість моделі з 70,1% до 81 %, зменшивши тим самим ризик псевдонегативних результатів.

За результатами матеріалу цього розділу дисертанткою доведено, що найбільший вплив на прогресування фіброзу печінки чинять вік, стать, й

активність гепатиту. Комбінації зазначених вище факторів по-різному впливають на прогресування захворювання, що є важливим у процесі визначення приоритентості надання ПВТ.

Розділ 4 добре ілюстрований графіками, містить представлення результатів дослідження в формулах та табличному вигляді, завершується резюме, в якому узагальнені основні результати. За матеріалами цього розділу опубліковано 2 наукові праці.

Розділ 5 «Моделювання динаміки популяції хворих на хронічний гепатит С при природному перебігу HCV-інфекції та під впливом противірусної терапії». Результати моделювання динаміки популяції хворих на ХГС при природному перебігу HCV-інфекції дозволили дисертанту довести, згідно запропонованої моделі, зменшення кількості інфікованих на 337919 осіб до 2030 року за рахунок превалювання летальних випадків від ЦП і ГЦК (323427) над випадками гострого гепатиту С (30732), що пов'язано зі «старінням» HCV-інфікованої популяції: частка хворих старше 60 років до 2030 року збільшиться на 20 %, порівняно з періодом до 2021 року, і складатиме 56 %; збільшиться частка осіб із тяжким фіброзом/ЦП до 2030 року - до 56,5 %, порівняно з 36,4 % у 2015 році.

В цьому розділі проведений порівняльний аналіз декількох стратегій для досягнення в Україні цільових показників Програми ВООЗ до 2030 року.

Запропонована стратегія № 1 для досягнення в Україні цільових показників Програми ВООЗ до 2030 року з мінімальними витратами передбачає лікування 615 тис. пацієнтів із тяжким фіброзом/ЦП (42,2 % від чисельності інфікованої популяції у 2015 році). Недоліком цієї стратегії є прогресування захворювання у 478494 виявлених хворих із мінімальним-помірним фіброзом печінки, пов'язана з ненаданням терапії. Здолати недолік стратегії № 1 можна за умов збільшення витрат на лікування.

Розділ 5 добре ілюстрований таблицями та діаграмами. За матеріалами цього розділу опубліковано 3 наукові праці.

Розділ 6 «Ефективний скринінг як необхідна умова реалізації Програми ВООЗ щодо елімінації ВГС в Україні».

Результати моделювання, які проведені дисертанткою, демонструють, що реалізація стратегії №1 передбачає виявлення 954954 хворих на ХГС зі стадіями фіброзу печінки F0-F4 та проведення ПВТ пацієнтів з тяжким фіброзом/ЦП, що дозволить до 2030 року знизити кількість нових випадків ХГС на 70 % порівняно з 2015 роком, що, однак, буде на 20 % менше цільового показника Програми ВООЗ.

Тому за результатами проведеного моделювання дисертанткою чітко доведено, що необхідними умовами для досягнення цільового показника Програми є активізація скринінгу та збільшення фінансування, за рахунок чого буде можливим охоплення достатньої кількості хворих противірусним лікуванням, що зробить скрининг максимально доцільним й наблизить Україну до досягнення цільового показника ВООЗ.

Розділ 6 ілюстрований діаграмами. Матеріали цього розділу надруковані в 2 наукових працях.

В **аналізі та узагальненні результатів** дослідження дисертантка дає глибоко обґрунтований аналіз проведених власних досліджень, які співставлені із літературними даними, що охоплює всі розділи дисертації.

Результати дисертаційної роботи Потій В.В. 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.

<u>Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.</u>

За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, з яких 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 її значення.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Суттєвих зауважень до виконаної дисертації Потій В.В. немає, крім наявності окремих неточних виразів та формулювань, поодиноких стилістичних помилок. Аналіз дисертаційної роботи та автореферату Потій В.В. 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. Як Ви вважаєте, чи є залежність швидкості прогресування фіброзу від віку, у якому відбувається інфікування вірусом гепатиту С?

2. У Вашому дослідженні Ви вивчали рівень АЛТ у хворих на хронічний гепатит С. Чи зустрічалися хворі з нормальним рівнем АЛТ, якщо «так», то яка їх питома вага в загальній популяції хворих і чи залежить виразність фіброзу печінки від рівня АЛТ?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Потій Вікторії Віталіївни на тему «Природний перебіг та можливі стратегії елімінації вірусного гепатиту С» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України Зайцева Ігоря Анатолійовича 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.

Доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб
Запорізького державного медичного університету,
доктор медичних наук Рябоконь Ю.Ю.

Власноручний підпис
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
«07» 12 2018 р. Підпис
/Дудукалова Т.М./

Відгук офіційного опонента
у спеціалізованій вчиц раду
Д 05.600.01 надійшов 12 грудня 2018р.
Вчений секретар проф. Гончарук И.Х.