ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти Ходак Лариси Анатоліївни на дисертацію

Сінгха Шайлендри «Рання діагностика та лікування фіброзу печінки у дітей, хворих на хронічний вірусний гепатит В, в ремісії лімфобластного лейкозу», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 –інфекційні хвороби

Актуальність вибраної теми дисертації.

По всій земній кулі майже 400 млн. осіб інфіковані хронічним вірусним гепатитом В. Проблема вірусного гепатиту В (ВГВ), є однією з найактуальніших серед інфекційної патології дитячого віку. В Україні щороку реєструється 3,5 тис. дітей, хворих ВГВ. ВГ В являє собою глобальну медико – соціальну проблему, що пов'язана зі схильністю до хронізації інфекційного процесу та розвитку несприятливих наслідків.

Слід відзначити, що серед дорослого населення, гострий гепатит В трансформується у хронічний в 10-15% випадків, тоді як серед дитячого населення цей відсоток значно вищий та складає 90%, особливо в ранньому віці. У 25% інфікованих у ранньому дитинстві відзначають ризик передчасної смерті від цирозу печінки та гепетоцелюлярної карциноми.

Останнім часом відбувається зростання хронічних гепатитів на тлі онкогематолічних захворюваннях. Інфікованість вірусами гепатитів у дітей з онкогематолічними захворюваннями досягає 79%. Встановлено, що ризик інфікування хворих вірусами гепатитів при гострих гематологічних захворювань прямо пропорційний числу одиниць отриманої крові та її препаратів. Це спонукає науковців до пошуку нових методів діагностики та лікування.

Фіброзоутворення в печінці є одним із важких проявів прогресування хронічних гепатитів, тому пошук нових ефективних неінвазійних способів діагностики початкових стадій фіброзу є своєчасним та необхідним.

Досить суперечливими сьогодні є схеми лікування ВГВ на тлі онкогематолічних захворювань, що має безсумнівий інтерес для науки та практики і обґрунтовує актуальність теми дисертації.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота є фрагментом планової 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).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Висновки, практичні рекомендації, як і усі наукові положення, представлені у дисертаційній роботі є обґрунтованими, випливають з обговорення отриманих результатів і віддзеркалюють пункти новизни й основні положення роботи, мету та її задачі. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, їх достовірність підтверджуються репрезентивністю одиниць спостереження, логічною і статистичною обробкою матеріалу, сучасним рівнем дослідження.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Вперше визначено рівень інфікування ВГВ хворих дітей з онкопатологією у Вінницькій області, який становив 45,7%. Вивлено клінічні особливості перебігу хронічного гепатиту В (ХГВ) на тлі лімфобластного лейкозу (ЛЛ) у дітей: у 100% дітей мала місце первинно-хронічна безжовтушна форма з домінуванням імуноактивної фази (58,5%), переважанням дикого штаму вірусу (97,5%) та високим вірусним навантаженням (65,8%). У 68,3% дітей діагностовано фіброз печінки F1-F3.

Вперше в Україні було проведено визначення рівня остеопонтіну (ОПН) в плазмі крові дітей з ХГВ на тлі ГЛЛ. Доведено, що він є новим неінвазивним біомаркером фіброзу печінки (≥ F1). Так, при рівні ОПН (248,20 нг/мл) у дітей з ХГВ на тлі ГЛЛ чутливість його сягає 92%, специфічність – 68%. Встановлено позитивні сильні кореляційні зв'язки між рівнем ОПН, ступенем фіброзу та некрозапальної активності.

На основі отриманих результатів доповнено та розширено уявлення про патогенез розвитку фібротичних змін в печінці при ВГВ.

На основі клініко-параклінічних даних обгрунтовано доцільність та ефективність використання «Аргінін-бетаїнового засобу» в комплексному лікуванні хворих з ХГВ на тлі ГЛЛ.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Робота вносить вагомий внесок в удосконалення ранньої діагностики формування фібротичних процесів в печінці при вірусному гепатиті В у дітей на тлі лімфобластного лейкозу.

Визначена діагностична та практична цінність дослідження остеопонтіну щодо його ролі в розвитку структурних змін в печінці як біомаркера розвитку фіброзу, рівень якого є пропорційним іншим відомим маркерам фіброзу та некрозу.

Встановлено, що при рівні остеопонтіну 248,20 нг/мл має місце фіброзування (≥ F1). Чутливість і специфічність остеопантину як маркера фіброзування тканини печінки сягає 92% та 68% відповідно.

Вимірювання рівня ОПН є ефективним для ранньої діагностики фіброзу печінки, моніторингу його вираженості та регресу при ефективній патогенетичній терапії.

Для покращення функціонального стану печінки та зменшення наслідків гепатотоксичної дії лікарських препаратів у хворих з ХГВ на тлі гострого лімфобластного лейкозу доведена доцільність включення до комплексного лікування «Аргінін-бетаїнового» засібу.

Особистий внесок здобувача.

Матеріали, що представлені у роботі, є особистим внеском здобувача у вирішенні поставлених завдань.

Внесок автора полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, аналізі й узагальненні даних наукової літератури, розробці основних завдань дослідження, самостійному ведені та обстеженні хворих, динамічному спостереженні за пацієнтами, проведенні клінічних і організації виконання лабораторних досліджень, проведенні статистичної обробки отриманих даних. Автор особисто систематизував отримані дані, узагальнив результати дослідження, написав усі розділи роботи, сформулював висновки і практичні рекомендації, організував впровадження результатів наукових розробок у роботу лікувально – профілактичних закладів. У наукових публікаціях за участю співавторів здобувачу належить основна частина внеску.

Повнота матеріалів НДР в опублікованих працях і авторефераті.

Матеріали дисертації та отримані результати опубліковані в 8 наукових роботах, із них 5 статей в наукових фахових виданнях України, 2 статті – у зарубіжних фахових виданнях, опубліковано 3 тези у матеріалах науково-практичних конференцій.

Відповідність дисертаційної роботи профілю спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 в Вінницькому національному медичному університеті ім.. М.І.Пирогова МОЗ України.

Дисертаційна робота за своєю актуальністю, змістом, обсягом матеріалу, методами досліджень, науковою новизною та практичною цінністю цілком відповідає шифру спеціальності 14.10.13 – інфекційні хвороби.

Об'єм, структура та оцінка змісту дисертації.

Дисертаційна робота побудована традиційно, згідно вимог ДАК України. Викладена на 171 сторінках, складається зі вступу, огляду літератури, методів досліджень, 4 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку джерел

літератури (з них кирилицею - 69, латиницею – 71), ілюстрирована 31 таблицею та 12 рисунками.

Перший розділ (огляд літератури) написаний детально, послідовно, побудований на підставі нових літературних джерел, присвячений особливостям перебігу ХГБ у дітей взагалі та на тлі онкологічних захворювань.

Висвітлені основні клініко-лабораторні критерії діагностики хронічних гепатитів, головні клініко-патогенетичні синдроми, які формуються при ХВГ у дітей. Проведено аналіз сучасних інвазивних і неінвазивних біомаркерів фіброзу, дано оцінку їх діагностичної цінності, висвітлено дані про новий біомаркер фіброзоутворення – остеопонтін, який є глікопротеїном кісткового матриксу.

Огляд літератури відображає стан проблеми, яку автор вирішує у своїй науковій роботі.

Розділ 2. „Матеріали і методи досліджень”. Дизайн дослідження представлений трьома підрозділами: «Матеріали досліджень», «Клінічна характеристика хворих», «Методи досліджень та їх обґрунтування». Обстежена 71 дитина, мешканці 4 областей України. У 41 з них відмічався гепатит В на тлі ЛЛ в стадії ремісії, у 30 – без онкогематолічних захворювань. Представлена характеристика контрольної групи, а також наведені критерії включення та виключення в наукове дослідження.

Дисертантом проаналізовано розподіл хворих за віком, за статтю, ретельно вивчений анамнез життя та епідеміологічний анамнез, при цьому з’ясовано преморбідний фон і шляхи інфікування хворих.

Використовувались сучасні методи досліджень: загальноклінічні, біохімічні, серологічні (виявлення антигенів та антитіл: HBsAg, HBeAg, antiHBc IgG, antiHBe), молекулярно-генетичні (ПЛР), інструментальні. Одним з нових неінвазивних методів діагностики фібротичних змін в печінці у дітей автор визначає остеопонтін.

Для підтвердження діагностичної ефективності запропонованого межового рівня остеопонтіну проведено математичний аналіз з побудовою ROC-кривої. Докладно охарактеризовані методи статистичної обробки отриманих результатів.

Розділ 3 присвячений клініко-лабораторним особливостям хронічного вірусного гепатиту В у дітей в ремісії лімфобластного лейкозу. Складається з чотирьох підрозділів. Встановлено, що у всіх дітей ХГВ в ремісії ЛБЛ характеризується первинно-хронічним перебігом без жовтяниці, переважанням дикого штаму вірусу (97,5%), домінуванням імуноактивної фази (58,5%) з обтяженим преморбідним фоном (78,1%).

В процесі наукового дослідження встановлено, що у дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ такі показники, як загальний білірубін, пряма фракція та лужна фосфатаза були достовірно вищі в порівнянні з групою контролю ($p<0,05$) та були вищими від показників у дітей з ХГВ.

У хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ простежується чітка закономірність – зі зростанням віку достовірно зростають рівні показників холестазу, а саме: загального білірубіну, його прямої фракції та особливо лужної фосфатази, в порівнянні з групою контролю ($p<0,05$). Така ж тенденція прослідковується відносно групи порівняння.

Оцінивши показники синдрому холестазу в залежності від вірусного навантаження встановлено, що у дітей основної групи як з низьким, так і високим вірусним навантаженням, всі значення показників холестаза були дещо вищі, ніж в групі порівняння. Найвищий рівень загального білірубіну та його фракцій, а також лужної фосфатази діагностовано у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ з вірусним навантаженням 600000 МО/мл.

Проаналізувавши показники цитолізу в групах порівняння встановлено, що у переважної кількості дітей основної групи були достовірно підвищені ферменти АЛТ (78%) та АСТ (60,98%) проти 40% та 33,3% дітей в групі порівняння. При цьому рівень АЛТ в 5,0 разів перевищував рівень у здорових осіб та в 3,0 рази у хворих з ХГВ. У дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ активність

запального процесу в печінці була представлена, в основному, мінімальною (29,2%) та низькою (39,1%). В 21,95% випадків 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 показників групи порівняння. Так у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ з низьким вірусним навантаженням рівень АЛТ в 3,6 разів перевищував аналогічний у дітей групи порівняння, у хворих з високим вірусним навантаженням перевищував в 2 рази відповідно.

Розділ 4 «Особливості ліпідного обміну у дітей з хронічним гепатитом В в ремісії лімфобластного лейкозу» складається з двох підрозділів. В процесі наукового дослідження встановлено, що у хворих спостерігалось достовірне підвищення значень ХС, ТГ, ЛПНЩ та зниження рівнів ЛПВЩ, на відміну від групи контролю ($p<0,05$). При цьому високе вірусне навантаження асоціювалось з достовірно нижчими значеннями ЛПВЩ та вищими ЛПНЩ відносно показників у здорових дітей ($p<0,05$).

В другому підрозділі даного розділу з'ясовані кореляційні взаємозв'язки між основними показниками ліпідограми та лабораторними величинами, що характеризують функціональну спроможність ураженої печінки, зокрема синдромом холестазу, цитолізу та білково-синтетичного обміну.

Фіброзоутворення в печінці є одним із важких проявів прогресування хронічних гепатитів, зокрема ХГВ, що може виникати як у дорослих, так і у дітей.

Саме тому **5 розділ дисертації** присвячений вивченню нового неінвазивного маркеру фібротичних змін в печінці – остеопонтіну сироватки крові в досліджуваних групах. Дисертантом ретельно вивчений даний показник в залежності від статі, віку, вірусного навантаження, ступеню фіброзу та некрозапальної активності в печінці.

У хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ вміст остепонтіну сироватки крові був у 2 рази вищий, ніж у хворих з ХГВ, та у 2,6 рази, ніж у здорових дітей (p<0,05). У хворих основної групи найвище значення ОПН реєструвалось в молодшій віковій групі (3-6 років) – 472,52 [185,18-500,0] нг/мл, на відміну від дітей старшого віку (9-17 років) – 218,74 [196,8-258,3] нг/мл (p<0,05). Незалежно від вірусного навантаження, хворі основної групи мали суттєво вищі рівні сироваткового ОПН, ніж діти групи порівняння та групи контролю (p<0,05).

У 68,3% дітей з ХГВ в ремісії ЛБЛ спостерігався фіброз F1-F3, тоді як у 43,33% хворих з ХГВ – F1-F2. Вираженість фіброзу асоціювалась з достовірно вищими значенями ОПН. Найвищі рівні ОПН мали хворі основної групи з фіброзом F2 (490,23 [408,72-500] нг/мл) і F3 (472,52 нг/мл), ніж F1 (216,23 [196,80-258,25] нг/мл) та F0 (185,18 [79,72-215,62] нг/мл) (p<0,05). Патологічний процес в печінці супроводжувався некрозапальною активністю (A1-A3) у 85,37% хворих основної групи і лише у 43, 33% групи порівняння. З наростанням ступеня активності спостерігалось зростання рівня ОПН, при цьому суттєво вищі значення даного показника були у хворих з ХГВ в ремісії ЛБЛ, ніж з ХГВ (p<0,05). Наростання фіброзу печінки асоціюється з достовірним підвищенням рівня 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 концентрацією ОПН і активністю некрозапального процесу (R= 0,632 – 0,551, p<0,001 відповідно).

Важливим здобутком роботи є застосування остеопантіну в якості неінвазивного, чутливого біомаркира для діагностики фіброзу печінки.

6 розділ дисертації присвячений покращенню патогенетичної терапії та зменшенню наслідків гепатотоксичної дії лікарських препаратів у хворих з ХГВ в ремісії ЛЛ шляхом застосування аргінін-бетаїнового засобу. Ефективність даного засобу оцінювалась за допомогою результатів клінічних та лабораторних досліджень. На фоні удосконаленої схеми лікування спостерігався регрес основних клінічних синдромів: астено-вегетативного,

диспептичного, больового та гепатомегалії, а також зниження рівнів цитолітичних ферментів і показників холестазу, покращення даних ліпідограми, зниження рівня ОПН плазми крові.

В розділі **«Аналіз та узагальнення отриманих результатів»** детально обговорюються результати дослідження і обґрунтовуються висновки. Даний розділ включає основні положення дисертації у співставленні з даними сучасної літератури.

Недоліки дисертації щодо її змісту й оформлення.

Принципових зауважень до дисертації немає. Однак, вважаю за необхідне сказати що в роботі не наведені данні , які стосуються хіміотерапії лімфобластного лейкозу, і можливого її токсичного впливу на стан печінки. Зауваження не є принциповим та не впливає на позитивну оцінку дисертації.

При детальному вивченні роботи виникли **наступні запитання**

1. Де проводилась діагностика та лікування хворих з інших областей (Житомирська, Івано Франківська , Хмельницька) ?
2. Чим обумовлені високі показники цитолізу у хворих на лімфобластний лейкоз з хронічним гепатитом В ?
3. Чому серед існуючих багатьох гепатопротекторів вибрано саме аргінін-бетаіновий комплекс ?

Висновок.

Таким чином, дисертаційна робота **Сінгха Шайлендри «Рання діагностика та лікування фіброзу печінки у дітей, хворих на хронічний вірусний гепатит В, в ремісії лімфобластного лейкозу»,** подана до спеціалізованої Вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті ім.М.І. Пірогова МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби, є закінченою кваліфікаційною науково-дослідницькою працею.

Враховуючи актуальність обраної теми, обсяг проведених власних досліджень, обґрунтованість та наукову новизну висновків і практичних рекомендацій, аналіз дисертації, автореферату, опублікованих наукових

праць, позитивні характеристики впровадження отриманих результатів у практику, дисертаційна робота **Сінгха Шайлендри** за темою **«Рання діагностика та лікування фіброзу печінки у дітей, хворих на хронічний вірусний гепатит В, в ремісії лімфобластного лейкозу»** відповідає вимогам пп. 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) щодо кандидатських дисертацій, а її автор – **Сінгх Шайлендра** – заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб
Харківської медичної академії
післядипломної освіти
доктор медичних наук, професор Ходак Л.А.

Підпис засвідчую
Вчений секретар

Відгук офіційного опонента
у спеціалізовану вчену
раду Д 05.600.04
медичних 13 грудня 2018р.
Вчений секретар проф. Топорцер Н.Я.