

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента доктора медичних наук, доцента  
Рябоконь Юрія Юрійовича на дисертаційну роботу Соні Субхаша Чанда  
на тему «Клініко-епідеміологічні особливості та потенційні чинники  
визначення прогнозу хронічного вірусного гепатиту В у ВІЛ-інфікованих  
осіб», 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 Соні Субхаша Чанда присвячена одній з найактуальніших проблем інфектології, а саме з'ясуванню клініко-епідеміологічних особливостей хронічного гепатиту В (ХГВ) у ВІЛ-інфікованих осіб та визначенню потенційних прогностичних чинників визначення прогнозу у цієї категорії пацієнтів. В умовах сьогодення у світі проблема хронічних вірусних гепатитів набуває все більшого значення внаслідок значної поширеності цих інфекцій. За даними ВООЗ (2018) близько 325 млн. людей у всьому світі живуть з хронічним вірусним гепатитом В (HBV) або С (HCV). Особливого значення HBV-інфекція набула у Африканському регіоні, де станом на 2017 р. вона охоплює 6,1% інфікованого населення (60 млн. жителів), а в країнах суб-Сахарної Африки щорічно стає причиною смерті 136 тис. пацієнтів, що складає 10% смертності від гепатиту у світі. Крім того, вважається, що у 2015 р. лише 9% інфікованого населення було встановлено діагноз, і лише 7% хворих почали отримувати етіотропне лікування. В групі підвищеного ризику до ХГВ залишається когорта дорослого невакцинованого населення (на 2015 р. – близько 257 млн. осіб), особливо за наявності таких обтяжуючих факторів як низька санітарна культура, незахищений секс, вживання наркотичних засобів ін'єкційним шляхом тощо.

Особливу складність становлять пацієнти з одночасним ко-інфікуванням HBV/HIV-інфекцій, яке відбувається завдяки спільним шляхам передачі.

Патогенетичні механізми розвитку та прогресування ко-інфекції HBV/HIV мають складний каскад патофізіологічних, біохімічних та патогістологічних реакцій на тлі вираженої імуносупресії. Ці дві інфекції комплексно та взаємообтяжливо впливають як на функціональний стан, так і на клітинну структуру печінки, що може призвести до більш швидких темпів прогресування фіброзу печінки.

На сьогодні особливості патогенетичних механізмів ураження печінки в умовах HBV/HIV-ко-інфікування інтенсивно вивчаються. Незважаючи на це в результатах сучасних досліджень є певні протиріччя щодо пояснень особливостей впливу HBV/HIV-ко-інфікування як на розвиток провідних біохімічних синдромів, а саме цитолітичного та мезенхімально-запального, так і на залежність прогресування фіброзних змін печінки від стадії HIV-інфекції у HBV/HIV-хворих. Для з'ясування цих питань на особливу увагу заслуговує вивчення імунопатогенезу HBV/HIV-ко-інфікування з огляду на роль прозапальних медіаторів у формуванні імунної відповіді на антигени обох вірусів в умовах HBV/HIV-ко-інфікування, насамперед тих цитокінів, що асоціюються з хронічним запаленням та сприяють фіброгенезу. З'ясування цих питань дасть змогу прогнозувати перебіг ХГВ у ВІЛ-інфікованих осіб. Саме вирішенню цих завдань й присвячена дисертаційна робота Соні Субхаша Чанда. Тому дисертаційна робота Соні Субхаша Чанда є безперечно актуальною і своєчасною.

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

Дисертаційна робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України і є фрагментом науково – дослідної роботи даної кафедри "Особливості перебігу вірусних та бактеріальних інфекцій в залежності від генетичних, морфологічних та метаболічних факторів"(№ держреєстрації 0114U003922).

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Результати, що отримані при виконанні дисертаційної роботи Соні Субхаша Чанда мають наукову новизну, а саме вперше визначена поширеність HBV-інфекції у західній провінції Замбії. Встановлено, що західна провінція Замбії є регіоном з високим рівнем поширеності HBV-інфекції, інфікованість серед донорів – 6,70 %. Серед донорів чоловічої статі переважали особи з наявністю маркерів HBV-інфекції ( $p=0,002$ ).

Вперше виявлені клініко-біохімічні особливості ураження печінки у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції у західній провінції Замбії. Доведено більш важкий перебіг захворювання у пацієнтів з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції, порівняно з моноінфекцією ХГВ, що підтверджувалося достовірно частішим виявленням ознак астено-вегетативного та диспептичного синдромів, гепатомегалії, спленомегалії, виразності цитолітичного синдрому тощо.

Доповнені та уточнені морфологічні особливості ураження тканини печінки при HBV/HIV-ко-інфікуванні за допомогою проведення імуногістохімічних досліджень гепатобіоптатів. Встановлено, що патогомонічною ознакою пошкодження тканини печінки була імуногістохімічна реакція з Her Par 1 з проявами цитоплазматичної експресії в вигляді гранул та в зоні мітохондріальних мембран.

Вперше встановлено підвищення рівнів інтерлейкіну-17А та хемокіну – індукцибельного протеїну-10 в сироватці крові хворих з HBV/HIV-ко-інфекцією, відповідно збільшенню активності запального процесу 1,21-1,38 та 1,13-1,17 рази відповідно та стадії фіброзу печінки в 1,63 та 1,50 рази.

Вперше доведена роль IL-17А та хемокіну – індукцибельного протеїну-10 в якості маркерів фібротичних змін в печінці, що впливають на прогресування захворювання в більшою мірою у пацієнтів з HBV/HIV-ко-інфекцією. Встановлена висока діагностична інформативність визначення рівня хемокіну – індукцибельного протеїну-10 в сироватці крові хворих з HBV/HIV-ко-інфекцією для виділення пацієнтів з вираженим фіброзом та цирозом печінки (F3-F4) (Чутливість 97,1 %, специфічність 66,9 %. AUC,  $p=0,001$ ).

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Проведений аналіз отриманих в ході дослідження клініко-епідеміологічних та лабораторних досліджень дозволили отримати дані щодо поширеності HBV-інфекції у західній провінції Замбії та особливостей перебігу ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції у мешканців даного регіону Африки, що допоможе практичним лікарям покращити виявлення захворювання та прискорити початок специфічної противірусної терапії.

Для прогнозування формування фіброзу печінки дисертантом запропоновано визначення рівнів IL-17A та IP-10 в сироватці крові в якості високо інформативних предикторів формування фіброзу печінки у хворих з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції.

Результати дослідження впроваджено в навчальний процес кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України та лікувальну роботу інфекційного відділення КНП «Вінницька міська лікарня №1», інфекційне відділення Вінницької районної лікарні.

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

Роботу виконано за загальноприйнятою формою на 129 сторінках машинописного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу "Матеріали та методи", розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел. Список використаних джерел викладено на 12 сторінках та включає 4 джерела кирилицею та 136 джерел латинцею. Дисертація ілюстрована 14 таблицями та 36 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 є оглядом літератури.** В цьому розділі дисертантом наведено аналіз сучасних літературних даних щодо розповсюдженості в різних регіонах світу HBV-інфекції та HIV-інфекції, а також частоті реєстрації HBV/HIV-ко-інфекції. Показано, що особливого значення набула ця проблема в ряді країн Африки. Дисертантом проаналізовані дані літератури щодо клінічних проявів HBV-інфекції та HBV/HIV-ко-інфекції. Особливу увагу дисертант приділив аналізу літератури щодо імунопатогенезу прогресування некрозо-запальних та фібротичних змін в печінці. Показано, що на формування та темпи прогресування фібротичних змін в печінці при HBV/HIV-ко-інфекції доведеним є вплив деяких факторів як вірусу так і господаря, наявність супутньої патології. Проте процес регуляції фіброгенезу при HBV/HIV індукованому фіброзі печінки вивчений недостатньо та потребує подальшого вивчення.

Зазначене вище дозволило Соні Субхаша Чанда 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 діагнозів ХГВ і ВІЛ-інфекції.

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, інструментальні, імунологічні, імуноферментні, серологічні, імуногістохімічні, статистичні.

Робота Соні Субхаша Чанда виконана на високому методичному рівні із застосуванням сучасних методів досліджень, а також сучасних статистичних методів при аналізі отриманих даних.

**Розділ 3 “Поширеність HBV-інфекції серед донорів західної провінції Замбії”.** В цьому розділі дисертантом проаналізовані епідеміологічні дані щодо HBV-інфекції серед донорів західної провінції Замбії. Показано, що у 6,7% обстежених донорів західної провінції Замбії виявлялися маркери HBV-інфекції, у 7,8% - HIV-інфекції. За останні п’ять років спостерігалось зниження інфікованості вірусними інфекціями донорів, однак найменша динаміка

спостерігалась стосовно HBV-інфекції, де кількість інфікованих донорів зменшилась лише в 1,65 рази. За територіальною поширеністю найвища частка інфікованих донорів визначалась у регіоні Limulunga Західної провінції Замбії ( $p < 0,05$ ). HBV-інфікованих донорів-чоловіків було в 3,82 рази більше, ніж HCV-інфікованих та в 1,11 разів більше, порівняно з HIV-інфікованими. Серед донорів жіночої статі кількість HBV-інфікованих була в 4,22 рази більшою, ніж HCV-інфікованих. Встановлено, що HBV-інфікованих донорів в віці старше 39 років було в 2,08 рази більше, ніж серед HIV-інфікованих.

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

**Розділ 4 “Клініко-лабораторні особливості перебігу ХГВ у ВІЛ-інфікованих хворих Замбії”.** В цьому розділі дисертантом проаналізовані особливості клінічних проявів HBV/HIV-ко-інфекції, змін біохімічних показників функціонального стану печінки, порівняно з хворими на ХГВ. Показано, що у хворих з коінфекцією ХГВ/ВІЛ гепатомегалія, спленомегалія та ознаки астено-вегетативного і диспептичного синдромів спостерігались в 1,13-7,73 рази частіше, ніж у пацієнтів з моноінфекцією ХГВ. Рівні показників цитолізу в сироватці крові у пацієнтів Замбії з ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції були в 1,14 та 1,20 рази вищими, ніж аналогічні показники у хворих з моно інфекцією ХГВ та перебували у обернено пропорційній залежності від рівня CD4. Подібна закономірність стосувалась показників холестазу. Спостерігалось зростання в 2,31 рази рівня  $\alpha$ ФП в сироватці крові у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції.

Розділ 4 добре ілюстрований рисунками, містить представлення результатів дослідження в табличному вигляді, завершується резюме, в якому узагальнені основні результати. За матеріалами цього розділу є опубліковані наукові роботи.

## **Розділ 5 “ Оцінка вмісту ІЛ-17 та ІР-10 в сироватці крові хворих на коінфекцію в якості предикторів формування фіброзу печінки у хворих на коінфекцію НВV/НІV”.**

У цьому розділі дисертантом проаналізовані особливості змін кількісного вмісту ІЛ-17А та ІР-10 в сироватці крові хворих з НВV/НІV-коінфекцією, порівняно з моноінфікуванням НВV. Показано, що у всіх обстежених хворих було підвищення вмісту ІЛ-17А та ІР-10 в сироватці крові, при цьому їх рівень був достовірно вищим у хворих на ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції (в 1,55 та 1,49 рази), відповідно, при збільшенні активності запального процесу ( $p < 0,05$ ) та при зростанні стадії фіброзу печінки.

Дисертантом встановлена висока діагностична інформативність за даними ROC-аналізу визначення рівня ІР-10 в сироватці крові хворих з коінфекцією ХГВ /ВІЛ для виділення групи хворих з вираженим фіброзом та цирозом печінки ( F3-F4) (чутливість 97,1 %; специфічність 66,9 %; AUC 0,821,  $p=0,001$ ). Прийнятна інформативність була встановлена при проведенні визначення рівня ІЛ-17А в сироватці крові хворих з коінфекцією ХГВ/ВІЛ (чутливість 88,6%, специфічність 59,8 %, AUC- 0,769,  $p=0,004$ ). Доведено ризик розвитку фіброзу печінки F3- F4 при підвищенні вмісту ІЛ-17А вище 19.00 пг/мл (OR=2,373; 95% CI 1.201 – 4.689) та вмісту ІР-10 вище 400.00 пг/мл в (OR=4.089; 95% CI 1.851 – 9.031). Шанси на розвиток фіброзу 3-4 ступеня були за наявності супутньої НІV-інфекції та підвищення рівня ІЛ-17А вище 24.00 пг/мл (OR=3,052; 95% CI 1.280 – 7,275) та за наявності супутньої НІV-інфекції та підвищення рівня ІР-10 вище 600.00 пг/мл (OR=5,283; 95% CI 2,085- 13,386).

Розділ 5 добре ілюстрований рисунками, містить представлення результатів дослідження в табличному вигляді, завершується резюме, в якому узагальнені основні результати. За матеріалами цього розділу є опубліковані наукові роботи.

## **Розділ 6 “Морфологічні особливості ураження печінки у хворих на ХГВ з коінфекцією ВІЛ”.**

В цьому розділі дисертантом ретельно проаналізовані результати морфологічних та імуногістохімічних досліджень гепатобіоптатів хворих з коінфекцією ХГВ/ВІЛ та встановлені певні закономірності та особливості. Показано, що морфологічна картина в тканині печінці при ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції характеризувалася неспецифічними патоморфологічними ушкодженнями гепатоцитів та наявністю перипортальних імунноклітинних інфільтратів різної глибини та інтенсивності, виявлялися патогномонічні ознаки HBV-інфекції у вигляді «матово-склоподібні» гепатоцити, що відображали нерівномірність вмісту глікогену і РНК в різних печінкових клітинах та присутність запальноклітинного лімфоцитарного інфільтрату різного ступеню та фіброзу печінки. Присутність останніх в кінцевих стадіях призводила до формування цирозу печінки.

Дисертантом доведено, що імуногістохімічною патогномонічною ознакою гепатоцитів пошкодження була ІГХ-реакція з Hep Par 1 (Clone OSH1E5.2.10), що проявлялася цитоплазматичною експресією в вигляді гранул та в зоні мітохондріальних мембран. Активовані перисинусоїдальні міофібробласти міняли типовий для зірчастих клітин регуляторів ретиноїдів на фенотип фіброгенних клітин. В цитоплазмі перисинусоїдальних фібробластів визначається експресія віментину та СД 34. В тканині печінки при ХГВ на тлі ВІЛ-інфекції відбувалася активація репаративної дуктулярної реакції, що призводило в подальшому до утворення нових псевдочасточок та розвитку цирозу печінки.

В розділі 6 наведено значна кількість оригінальних фотографій морфологічних змін в печінці хворих з HBV/HIV-ко-інфекцією. За результатами цього розділу є опубліковані наукові роботи.

**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.**

За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових робіт, з них 3 у фахових журналах, рекомендованих МОН України, 2 у зарубіжних фахових журналах, один з яких входить до наукометричної бази SCOPUS.

Основні положення дисертації висвітлені на: Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Інфекційні хвороби і біобезпека» (м. Хмельницький, 2019), XVI Науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку - 2019», (м. Вінниця, 2019), Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста» (м. Чернівці, 2018). XIII міжрегіональній науково-практичній конференції «Загальна практика – сімейна медицина: сучасні стандарти діагностики, лікування та профілактики» (Вінниця, 2018); XIV науково-практичному симпозиумі «Сучасна гастроентерологія: актуальні питання діагностики, лікування та профілактики» (Вінниця, 2019); засіданні Вінницької школи лікарів загальної практики – сімейної медицини «Актуальні питання загальної практики – сімейної медицини» (Вінниця, 2019).

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 Соні Субхаша Чанда 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. Які покази до лікування хронічного гепатиту В? Чи були вони наявні у Ваших пацієнтів? Якщо так, то які схеми терапії Ви застосовували?
2. Які критерії встановлення діагнозу хронічного гепатиту В Ви використовували в своїй роботі?
3. Яким чином коінфекція ХГВ/ВІЛ модифікувала перебіг хронічного гепатиту В?

### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Соні Субхаша Чанда на тему «Клініко-епідеміологічні особливості та потенційні чинники визначення прогнозу хронічного вірусного гепатиту В у ВІЛ-інфікованих осіб» 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 МОЗ України 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) 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,  
д. мед. н.



Власноручний підпис **Ю.Ю. Рябоконт**  
ПІДТВЕРДЖУЮ  
Нач. відділу кадрів Запорізького  
державного медичного університету  
" 12 " 20 р. Підпис