

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Пашкова Ігоря Володимировича на тему «Клініко-епідеміологічна характеристика перебігу хронічного вірусного гепатиту В у південному регіоні України та ефективність застосування нуклеотидних, нуклеозидних аналогів», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 при ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14. 01. 13 – інфекційні хвороби

### Актуальність роботи.

Тема дисертаційної роботи Пашкова І. В. та напрямок обраного дослідження є актуальними. Вірусний гепатит В займає третє місце серед інфекційних хвороб за поширенням, соціальною значимістю та рівнем економічних втрат.

Наразі зафіксовано активне залучення в епідемічний процес жінок репродуктивного віку, що внаслідок вертикальної передачі інфекції від матері до плоду, збільшує ризик народження інфікованих дітей.

Різниця імунної відповіді на антигени вірусу гепатиту В у тканині печінки визначає широту спектру вірусних уражень. Проте робіт, присвячених вивченню клінічних, лабораторних і вірусологічних особливостей ВГВ, залежно від наявності HBeAg, є обмежена кількість.

Тому актуальним є проведення регіональних досліджень, присвячених проблемі поширеності HBsAg серед вагітних та донорів крові.

Також необхідним є вивчення клініко-лабораторних особливостей, розробка порогових концентрацій імунологічних маркерів, визначення стадій фіброзу та змін рівнів сироваткових маркерів залежно від імунологічної форми ВГВ.

Окрім того, до кінця не вирішеною та надзвичайно актуальною є проблема терапії хронічного вірусного гепатиту В, хоча й на сьогодні широко застосовуються нові підходи, принципи і способи лікування хворих. Метою лікування хронічного вірусного гепатиту В є стійке пригнічення реплікації вірусу та досягнення стійкої ремісії захворювання, що спрямовано на профілактику цирозу та гепатоцелюлярної карциноми.

Існують розбіжності щодо результатів лікування HBeAg(+) та HBeAg(-) варіантів хронічного гепатиту В. Повідомляється, що високий рівень вірусного навантаження є предиктором недостатньої ефективності терапії аналогами нуклеозидів та призводить до розвитку резистентності.

З іншого боку, при виборі протівірусної терапії слід також враховувати вік, стать, функціональний стан печінки, тому мають бути розроблені чіткі критерії ефективності протівірусної терапії при різних формах хронічного гепатиту В.

У цих аспектах дисертаційне дослідження Пашкова І. В. є актуальним і своєчасним,

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

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»: «Ефективність інтерферонвмісних режимів хронічної HCV та HBV-інфекції: фактори, що впливають на вірусологічну відповідь», державна реєстрація № 0116U001303, шифр 142 (2016-2018р.р.).

**Мета і задачі дослідження.**

Дисертант поставив перед собою мету дослідження: вивчити клініко-епідеміологічну характеристику перебігу хронічного вірусного гепатиту В у південному регіоні України (на прикладі Миколаївської області) та дослідити ефективність застосування нуклеотидних нуклеозидних аналогів у різних схемах терапії, залежно від клініко-лабораторних предикторів відповіді на

протівірусне лікування. Для вивчення сформульовані 5 завдань, розв'язання яких було необхідним для досягнення мети дисертації:

1. Вивчити динаміку та територіальні особливості виявлення HBsAg носійства серед вагітних і донорів крові Миколаївської області.
2. Дослідити клінічні, лабораторні, імунологічні особливості хронічного гепатиту В при HBeAg(+) та HBeAg(-) варіантах захворювання, зв'язок між клініко-лабораторними предикторами та рівнем вірусологічного навантаження.
3. Проаналізувати ефективність лікування хворих на хронічний гепатит В за державною програмою препаратами пег-інтерферону- $\alpha$ -2а, ламівудином і тенофовіром, а також комбінованою терапією (пег-ітерферон - $\alpha$ -2а та ламівудин)
4. Провести аналіз побічних ефектів протівірусної терапії у хворих на хронічний гепатит В при різних схемах лікування.
5. На основі аналізу клінічних, лабораторних показників, наявності HBeAg, ступеня фіброзу та рівня вірусного навантаження, виявити основні предикт-фактори відповіді на протівірусне лікування у хворих на хронічний гепатит В.

Мета та задачі дисертації відповідають її назві.

#### Методи дослідження.

Поставлені завдання вирішувалися за допомогою сучасних епідеміологічних, клінічних, функціональних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Вибрані дисертантом методи дослідження є цілком актуальними та такими, що ефективно дозволяють вирішити завдання дисертаційної роботи.

### Наукова новизна одержаних результатів.

У роботі в південному регіоні України на прикладі Миколаївської області проведено аналіз динаміки поширеності HBsAg-носійства серед вагітних і донорів крові. Виявлено значну територіальну нерівномірність поширення HBsAg у різних адміністративних територіях Миколаївської області. Встановлено, що піки збільшення кількості тестувань у 2008, 2011 та 2014 роках співпадали з піками зниження показників виявлення HBsAg. Показано зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між цими показниками, що свідчить про залежність показників виявлення HBsAg не тільки від рівня дійсної ураженості населення HBV-інфекцією, а також від практики тестування вагітних.

Виявлено лінійний тренд підвищення частоти HBeAg у вагітних жінок у 2009-2010 роках, з наступним зниженням в 2011 і 2012 році та наступним піком в 2013 році. Встановлено нерівномірність поширення HBsAg у різних адміністративних районах Миколаївської області.

Показано, що абсолютну частку позитивних на HBsAg складають первинні донори. Доведено, що середній рівень АлАТ є вищим серед чоловіків, носіїв HBsAg.

Встановлено, що лабораторними особливостями HBeAg(+) варіанту хронічного гепатиту В, окрім вірусного навантаження є вища активність амінотрансфераз і С-реактивного протеїну. Доведено що, взаємозв'язки між клінічними та лабораторними показниками у хворих на ХГВ: негативний зв'язок між активністю амінотрансфераз та індексом маси тіла, активністю АлАТ та тривалістю захворювання, рівнем тромбоцитів, С-реактивного протеїну. Верифіковано прямі зв'язки між кількістю ДНК-копій та лімфоцитозом, рівнем вірусного навантаження та активністю АлАТ, С-реактивним протеїном.

Уточнено наукові дані, що серед пацієнтів з HBeAg(-) варіантом хронічного гепатиту В частіше виявляються стадії F3-F4 фіброзу, при цьому ризик фіброзу підвищується на 15,0%.

Доведено, що через 12 місяців найбільшу стійку вірусологічну відповідь можна досягнути при призначенні комбінованої терапії. Разом з тим отримані у ході проведеного дослідження результати показали, що терапія пег-інтерфероном - $\alpha$ -2a є ефективнішою при HBeAg(+) варіанті ХГВ, а ламівудин і тенофовір є ефективнішими для лікування як HBeAg(+), так особливо HBeAg(-) варіантів хронічного гепатиту В.

Доведено, що стійка вірусологічна відповідь частіше спостерігалась при F1-F2 ступенях фіброзу. При терапії ламівудином найбільші «шанси» стійкої вірусологічної відповіді були при F1 ступенях фіброзу, при переході до F2-F4 значно збільшувалась резистентність до терапії та зменшувалась імовірність стійкої вірусологічної відповіді.

#### **Практичне значення одержаних результатів.**

Запропоновано проведення розрахунку рівняння лінійної регресії, що дозволяє прогнозувати поширеність HBsAg на 1000 обстежень.

Практично цінним є аналіз предикт-факторів позитивної відповіді на лікування при хронічному гепатиті В: вірусного навантаження, активності аланінамінотрансферази, виявлення HBeAg(+) та HBeAg(-) варіанту ХГВ. Рекомендовано обирати пег-інтерферон- $\alpha$ -2a при HBeAg(+) варіанті ХГВ, ламівудин чи тенофовір – при HBeAg(+) та HBeAg(-) варіантах хронічного гепатиту В. При резистентності до монотерапії ламівудином та активності АЛАТ, що перевищує 180 Од/мл ХГВ для лікування слід обирати комбіновану терапію із включенням пег-інтерферону- $\alpha$ -2a та ламівудину.

Для оцінки ефективності лікування хворих рекомендовано в рутинному порядку проводити неінвазивний фібротест. Терапію ламівудином з метою стійкої вірусологічної відповіді варто призначати лише при F1-F2 ступенях фіброзу. При F3-F4-ступенях фіброзу рекомендовано обирати пег-інтерферон- $\alpha$ -2a або тенофовір.

При виборі терапії рекомендується проводити динамічне спостереження та оцінку вмісту ДНК-копій вірусу гепатиту В, тому що найкращим початковим рівнем для стійкої вірусологічної відповіді є концентрація ДНК вірусу гепатиту В від 10000 до 50000 копій/мл.

Основні результати проведеного дослідження впроваджено в практичну роботу Миколаївської обласної інфекційної лікарні, Миколаївського медичного центру «VALEO», Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі терапевтичних та хірургічних дисциплін Чорноморського Національного університету ім. Петра Могили.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій сформульованих в дисертації.**

Дисертація викладена на 202 сторінках машинописного тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 7 підрозділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який містить 318 найменувань: 22 кирилицею та 296 латиницею. У роботі представлено 42 таблиці та 34 рисунки.

Всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками і практичними рекомендаціями відображають важливу і повноцінно розв'язану наукову дисертаційну роботу.

Отже, наведені в роботі наукові положення, висновки та рекомендації є вірогідними, достатньо обґрунтованими, тому не викликають сумнівів і заперечень. Встановлені закономірності та висновки побудовані на достатньому клінічному матеріалі, сформульовані переконливо.

При аналізі окремих розділів дисертаційної роботи Пашкова І.В. встановлено наступне:

У вступі автор обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, вказує новизну і практичне значення. Достатньо чітко сформульовані актуальність, мета і завдання дослідження. Всі підрозділи вступу оформлені

згідно вимог.

**Розділ перший** присвячений огляду літератури, містить 3 підрозділи і присвячений проблемі хронічного гепатиту В. На сучасному рівні та широко висвітлені питання поширеності HBV-інфекції. Проведений глибокий аналіз патогенетичних механізмів розвитку хронічного гепатиту В та принципи його діагностики, ефективність застосування нуклеотидних, нуклеозидних аналогів у хворих на хронічний гепатит В. Дисертант показав ґрунтовні знання сучасної зарубіжної та вітчизняної літератури з проблеми що вивчалася, вірно інтерпретує дані інших дослідників.

У розділі другому представлені напрямок, обсяг та методики обстеження хворих, наведені дані про розподіл обстежених пацієнтів на групи та їх характеристика. Чітко показано дизайн та етапи дослідження. Описані методи дослідження, що застосовані при виконанні дисертації, з позицій вимог біоетики.

**Розділ третій** присвячений дослідженню динаміки поширеності HBsAg-носіїства серед вагітних і донорів крові у різних районах Миколаївської області та м. Миколаєва за період 2006-2016 років. Відзначено значну територіальну нерівномірність розподілу показників інфікованості вагітних HBV-інфекцією. Виявлено характерний лінійний тренд підвищення частоти HBsAg у вагітних жінок починаючи в 2009-2010 роках, з наступним зниженням в 2011 та 2012 році та підвищенням в 2013 році. Не встановлено достовірних відмінностей між частотою виявлення HBsAg у вагітних жінок у періоді 2015-2016 років.

Виявлено, що основну частку HBsAg-позитивних складають первинні донори 98,0%, кадрові донори становлять 2,0%. Гендерною особливістю є частіше виявлення HBsAg-позитивних донорів серед осіб чоловічої статі (87,0%). Розділ добре ілюстрований таблицями та рисунками.

**Розділ четвертий** присвячений оцінці клініко-лабораторних показників різних варіантів хронічного гепатиту В у хворих, які увійшли у дослідження. Дисертантом здійснена оцінка показників загального аналізу крові та біохімічних показників. Встановлені взаємозв'язки між клінічними та

лабораторними показниками у хворих на хронічний гепатит В, рівнем вірусного навантаження та активністю АЛАТ, рівнем С-реактивного протеїну, тривалістю захворювання. Клінічними особливостями «носіїства НВsAg» були поодинокі випадки диспепсичного (14,0%), астеновегетативного (27,0%) синдромів, збільшення печінки на 1-1,5 см від реберної дуги (8,0%) та втрата ваги тіла (6,0%). Верифіковано, що частота співвідношення НВeAg(+) та НВeAg(-) варіантів хронічного гепатиту В у районах Миколаївський області становило 22,0% до 78,0%. Вік НВeAg-позитивних пацієнтів був вищим, ніж НВeAg-негативних -  $39,4 \pm 4,2$  проти  $35,6 \pm 4,8$  років. Лабораторними особливостями НВeAg(-)варіанту були вищі показники активності АЛАТ та вищий рівень С-реактивного протеїну. У той же час, при НВeAg(+)варіанті спостерігалися нижчі показники гемоглобіну, еритроцитів і тромбоцитів, вища кількість лейкоцитів і лімфоцитів. Доведено більшу частоту стадій F3-F4 серед пацієнтів з НВeAg(-)варіантом хронічного гепатиту В та підвищення ризику фіброзу на 15,0% при НВeAg(-) варіанті.

У розділі п'ятому представлені дані щодо ефективності лікування хворих на хронічний гепатит В та застосування різних варіантів протівірусної терапії, окремим завданням роботи була оцінка побічних дій протівірусної терапії (гематологічного та грипоподібного синдромів, артралгії, міалгії, загострення хронічного панкреатиту, депресивного синдрому, зниження лібідо та шкірних проявів, зокрема алопеції), а також оцінка предикторів відповіді на терапію хворих на хронічний гепатит залежно від статусу НВeAg(+)-НВeAg(-), ступеню фіброзу та рівня вірусемії.

Монотерапія пегільованим інтерфероном- $\alpha$ -2а (ПФН- $\alpha$ -2а) (180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно) впродовж 48 тижнів призначалась 32 пацієнтам (27,0%). Нуклеотидний аналог Тенофовір (300 мг на добу) як монотерапію отримували 34 хворих (28,0%) – протягом 54 тижнів. Нуклеозидний аналог ламівудин (як зеффікс) отримували 28 пацієнтів у дозі 100 мг на добу в якості монотерапії (23,3%)-54тижні. Комбіновану терапію пегільованим інтерфероном- $\alpha$ -2а та ламівудином призначено 26 хворим (22,0%) упродовж 48тижнів. Тривалість



періоду контрольованого спостереження становила  $48,2 \pm 4,9$  тижні. В усіх групах хворих, що отримували протівірусну терапію, було встановлено зниження активності АлАТ через 24 тижні протівірусної терапії: в групі ламівудину в 2,39 разів, в групі тенофовіру – в 3,2 разів, в групі пег-інтерферону- $\alpha$ -2а - в 3,3 разів, при комбінованій терапії – в 5,2 разів. Доведено вірогідне зниження С-реактивного протеїну та рівня HBsAg в усіх групах через 6 місяців лікування. Встановлено вірогідне зниження рівня HBsAg через 3 місяці терапії в усіх групах та зниження вдвічі через 6 місяців. Слід зазначити найкращу ефективність протівірусної терапії тенофовіром, а також комбінованої терапії.

Оцінено поширеність побічних явищ при протівірусній терапії. Елімінація HBsAg залежала, в першу чергу, від від HBeAg(+)-HBeAg(-) варіанту хронічного гепатиту В. В усіх випадках частота елімінації HBsAg була суттєво вищою при HBeAg(+) - варіанті перебігу ХГВ. Через 12 місяців спостереження стійка вірусологічна відповідь при застосуванні інтерферону спостерігалась в 59,0% клінічних випадків, а при ламівудині – в 46,0% випадків

**В аналізі та узагальненні результатів дослідження** здобувач оцінює основні принципи діагностики та лікування хронічного гепатиту В, обґрунтовує етапність обстеження хворого з метою виділення предикторів ефективної відповіді на протівірусне лікування. Слід відзначити, що при написанні даного розділу роботи дисертант з метою глибшого аналізу виявлених порушень та механізмів впливу на них широко використав дані літератури.

Висновки та практичні рекомендації логічно випливають з результатів дослідження, лаконічні, чітко сформульовані. Показчик літератури відображає сучасну інформацію з досліджуваної проблеми. Дисертація в цілому написана конкретно, зрозуміло, читається легко.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті**

Результати дисертації відображені 8 наукових праць, з них 6 статей у провідних фахових спеціалізованих виданнях, рекомендованих ДАК МОН

України, в тому числі 2 – у журналах, що індексуються в міжнародних наукометричних базах. Серед друкованих робіт є 2 тез.

Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на наукових форумах різних рівнів: Науково практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах» (Київ, 2016), «Інфекційні хвороби сучасності: Етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека». Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського (Київ, 2019).

Апробація результатів дисертації проведена на засіданні апробаційної ради ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» протокол №2 від 05.01.2021р.

Робота написана літературною українською мовою, 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.**

Принципових зауважень і заперечень щодо викладеного у дисертаційній роботі матеріалу немає. При позитивній оцінці даної роботи виявлені деякі недоліки: огляд літератури дещо переобтяжений непотрібними для розкриття теми дисертації фактами та містить окремі посилання, які не мають під собою серйозної доказової бази, застосування подекуди застарілих назв ферментів, зустрічаються окремі непотрібні повтори.

Проте зазначені недоліки не впливають на зміст дисертаційної роботи і не є принциповими.

У порядку дискусії пропонуються такі питання::

1. У тексті зустрічається різна термінологічна трактовка, але чи можна називати «носієм HBsAg» випадки, коли у виявлених осіб були клінічні зміни? Чи може це ви просто залишили сталий статистичний

- термін, що об'єднує в собі як носійство, так і випадки хронічного гепатиту? Чи може у цих осіб були фонові хвороби?
2. Дослідження були проведені в усіх адміністративних районах Миколаївської області?
  3. Проведення розрахунку рівняння лінійної регресії, що дозволяє прогнозувати поширеність HBsAg на 1000 обстежень, є технічно нескладним і не буде обтяжувати лікаря?

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

На основі всебічного аналізу представленої роботи можна прийти до висновку, що дисертація Пашкова Ігоря Володимировича на тему «Клініко-епідеміологічна характеристика перебігу хронічного вірусного гепатиту В у південному регіоні України та ефективність застосування нуклеотидних, нуклеозидних аналогів» виконана на високому методологічному рівні і є закінченою самостійною кваліфікаційною науковою працею, що розв'язує конкретне наукове завдання, має істотне значення для науки та практики..

За актуальністю, обсягом проведених досліджень, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням отриманих результатів дисертація відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року (із змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 656 від 19.08.2015 року, № 1159 від 30.12.2015 року, № 567 від 27.07.2016 року), а її автор Пашков Ігор Володимирович заслуговує присудження наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13-«інфекційні хвороби».

Професор кафедри інфекційних хвороб  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця МОЗ України,  
д. мед. н., професор



А. В. Шкурба