Голові спеціалізованої вченої ради
Д 26.614.01 при ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних
хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»
член-кор. НАМН України професору
Задорожній В.І.

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, доцента Трихліб Володимира Івановича, професора кафедри військової терапії Української військово-медичної академії МО України, 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 на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13-інфекційні хвороби

Актуальність роботи. Вірусний гепатит В (ВГВ) посідає третє місце серед інфекційних захворювань за поширенням, соціальною значимістю та рівнем економічних втрат (Degenhardt L., etal., 2017). Захворюваність на вірусний гепатит В становить 18-22 випадки на 100 000 населення (Degenhardt L., etal., 2017).

На даний час зафіксовано активне залучення в епідемічний процес жінок репродуктивного віку, що, внаслідок вертикальної передачі інфекції від матері до плоду, збільшує ризик народження інфікованих дітей (Dionne-Odom J., etal. 2016).

Відмінність імунної відповіді на антигени вірусу гепатиту В в тканині печінки визначає широкий спектр вірусних уражень (Cangelosi Q., etal, 2017; Noble J. etal., 2018). Проте, є обмежена кількість робіт, присвячених вивченню клінічних, лабораторних та вірусологічних особливостей ВГВ, залежно від наявності HbeAg (Sureau C., Negro F. 2016).

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, невирішеною та надзвичайно актуальною є проблема терапії ВГВ, хоча на сьогодні широко застосовуються нові підходи, принципи і способи лікування хворих (Liu S. H., etal, 2015).

Метою лікування хронічного гепатиту В є стійке пригнічення реплікації вірусу гепатиту В (HBV) та досягнення стійкої ремісії захворювання, що спрямоване на профілактику цирозу, печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми.

Проте, існують відмінності в результатах лікування HBeAg(+) та HBeAg(-) варіантів хронічного гепатиту В. Одні автори вказують, що кліренс HBeAg в результаті інтерферонотерапії досягається та зберігається в 80-90% випадків впродовж 4-8 років (Li M. H., etal., 2019), а у HBeAg(-) стійка вірусологічна відповідь досягається лише в 15-30% випадків (Alawad A. S., etal., 2019).

В інших дослідженнях вказується, що високий рівень вірусного навантаження є предиктором недостатньої ефективності при терапії аналогами нуклеозидів та призводить до розвитку резистентності (EASL, 2017; AASLD, 2018; WHO guidelines, 2017).

З іншого боку, при виборі противірусної терапії слід також враховувати вік, стать, функціональний стан печінки. Тому повинні бути розроблені чіткі рекомендації стосовно лікування та критеріїв відбору пацієнтів на різні схеми лікування з метою покращення ефективності противірусної терапії за різних форм ХГВ.

Вказані аспекти визначили актуальність обраної теми дослідження.

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 (2016-2018 рр.).

Новизна, теоритичне та практичне значення результатів дослідження.

У науковій роботі на підставі комплексного дослідження в південному регіоні України на прикладі Миколаївської області було проведено аналіз динаміки поширеності HBsAg-носійства серед вагітних та донорів крові. Виявлено значну територіальну нерівномірність виявлення маркеру інфікування HBV інфекції – HBsAg – у різних адміністративних територіях Миколаївської області.

Встановлено, що піки збільшення кількості тестувань (2008, 2011 та 2014 рр.) співпадали з піками зниження показників виявлення HBsAg. Показано зворотній кореляційній зв'язок середньої сили ($r = -0,69$, $p<0,05$) між цими

показниками, що свідчить про залежність показників виявлення HBsAg не тільки від рівня дійсної ураженості населення HBV інфекції, а також від практики тестування вагітних.

Виявлено лінійний тренд підвищення частоти HBsAg у вагітних жінок в 2009-2010 роках, з наступним зниженням в 2011 та 2012 році та наступним піком в 2013 році ($p<0,05$). Встановлено, що серед районів Миколаївської області найбільш часто HBsAg виявлено у вагітних в м. Первомайськ (3,2%), Єланецькому (2,7%), Снігурівському та Братському районах (2,0%).

Встановлено, що кількість обстежених донорів крові в Миколаївській області за період 2007-2016 рр. зросла на 71,6%. За абсолютною кількістю визначеного HBsAg-носійства серед донорів за період 2007-2016 рр. відмічено тенденцію до зменшення частоти виявлення маркеру HBsAg на 60,2% в районах та на 20,5% в м. Миколаєві ($p<0,05$). Рівень визначеного HBsAg-носійства серед донорів був вищим в районах області, порівняно з м. Миколаїв – 1,2% проти 0,8% ($p<0,05$). Найбільші показники встановлено в Єланецькому районі (2,2%), Березанському (1,6%), Березнігуватському (1,6%) та Новобугському районах (1,6%). Показано, що основну частку позитивних на HBsAg осіб складають первинні донори (98,0%).

Доведено, що середній рівень АлАТ є вищим серед чоловіків-«носіїв» HBsAg ($p<0,05$). Клінічними особливостями носійства HBsAg є 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%).

Встановлено, що лабораторними особливостями HBeAg(+) варіанту хронічного гепатиту В, окрім вірусного навантаження ($p<0,05$), є вищий рівень печінкових трансаміназ ($p<0,05$) та С-реактивного протеїну ($p<0,05$). Доведено, що взаємозв'язки між клінічними та лабораторними показниками у хворих на ХГВ проявляються як: від'ємний зв'язок між рівнем трансаміназ та індексом маси тіла (АлАТ – $r = -0,25$ ($p<0,05$), АсАТ – $r = -0,31$ ($p<0,05$)), рівнем АлАТ та тривалістю захворювання ($r = 0,28$, $p<0,05$), АлАТ та рівнем тромбоцитів ($r = 0,37$, $p<0,05$), АлАТ та рівнем С-реактивного протеїну ($r = 0,28$, $p<0,05$). Верифіковано прямі зв'язки між кількістю ДНК-копій та лімфоцитозом ($r = 0,28$, $p<0,05$), рівнем вірусного навантаження та рівнем АлАТ ($r = 0,29$, $p<0,05$), рівнем вірусного навантаження та С-реактивним протеїном ($r = 0,25$, $p<0,05$).

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% (OR - 2,86 [1,0-10,4], $p<0,05$).

Доведено, що через 12 місяців стійку вірусологічну відповідь при призначені пег-інтерферону-α-2а можна досягнути в 59,0% випадків, при

прийомі ламівудину – в 46,0%, при прийомі тенофовіру – в 74,2%, комбінованій терапії – в 77% (RR - 0,63 [0,40-0,98], OR - 0,30 [0,10-0,90], p<0,05).

Отримані у ході проведеного дослідження результати дозволили встановити, що терапія пег-інтерфероном-α-2а є більш ефективною при HBeAg(+) варіанті ХГВ (RR - 6,0 [1,25-28,9], OR - 20,6 [2,18-194,4], p<0,05), а ламівудин і тенофовір є ефективними для HBeAg(+) та HBeAg(-) варіантів хронічного гепатиту В.

Доведено, що стійка вірусологічна відповідь частіше спостерігалась при F1-F2 ступенях фіброзу (абсолютна ефективність – 43,2% та 64,2% (p<0,001)). При терапії ламівудином найбільші «шанси» стійкої вірусологічної відповіді були при F1 ступенях фіброзу, при переході до F2-F4 значно збільшувалась резистентність до терапії (p<0,05), та зменшувалась вірогідність стійкої вірусологічної відповіді на 63,6%-F2, 58,3%-F3 та 75,0%-F4 (p=0,088).

Практичне значення одержаних результатів.

Запропоновано проведення розрахунку рівняння лінійної регресії, що дозволяє прогнозувати поширеність HBsAg на 1000 обстежених = a + (b * score), де a = 16,923; b = -0,546 (95% ДІ = -0,721 to -0,370).

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

Для оцінки ефективності лікування хворих з ХГВ 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-α-2а або тенофовір.

При виборі терапії слід проводити динамічне спостереження та оцінку вмісту ДНК-копій ХГВ. Слід враховувати, що початковим рівнем для стійкої вірусологічної відповіді є концентрація ДНК вірусу гепатиту В від 10000 до 50000 копій/мл, що асоціюється з 58,8% ефективністю терапії.

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

медичного інституту 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 та 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.

Назва дисертації відповідає її змісту, мета і завдання в цілому аргументовані. 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 виражену наукову дисертаційну роботу.

Отже, наведені в роботі наукові положення, висновки та рекомендації є 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. Автором чітко сформульовані актуальність, мета і завдання дослідження. Всі підрозділи вступу оформлені згідно вимог.

Розділ перший (огляд літератури) містить 3 підрозділи і присвячений проблемі хронічного гепатиту В. На сучасному рівні широко висвітлені питання поширеності HBV-інфекції. Проведено глибокий аналіз патогенетичних механізмів розвитку хронічного гепатиту В та принципів його діагностики, ефективності застосування нуклеотидних, нуклеозидних аналогів у хворих на ХГВ. Автор показав глибокі знання сучасної зарубіжної та вітчизняної літератури з проблеми що вивчалася, вільно 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 носійства серед вагітних та донорів крові у районах Миколаївської області та м. Миколаєва за період 2006-2016 рр. Відмічено значну територіальну нерівномірність розподілу показників інфікованості вагітних HBV-інфекцією. Виявлено характерний лінійний тренд підвищення частоти HBsAg у вагітних жінок в 2009-2010 роках, з наступним зниженням в 2011 р. та 2012 р., та підвищенням в 2013 році.

Не було встановлено достовірних відмінностей між частотою виявлення HBsAg у вагітних жінок в періоді 2015-2016 рр.

Встановлено, що кількість донорів за період 2007-2016 рр. зросла на 71,6%, основний приріст числа донорів був в м. Миколаєві – 95,1%, приріст в районах області становив 50,7%. Виявлено, що основну частку HBsAg-позитивних складають первинні донори – 98,0%, кадрові донори становлять 2,0%. Гендерною особливістю є більш часте 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 в 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 вмістом АлАТ, рівнем вірусного навантаження та С-реактивним протеїном, рівнем вірусного навантаження та тривалістю захворювання. Особливостями клінічних проявів у осіб із носійством HBsAg були поодинокі випадки диспепсичного (14,0%) та 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 HBeAg(+) та HBeAg(–) варіантів хронічного гепатиту В у районах Миколаївської області становила від 22,0% до 78,0%. Вік HBeAg-позитивних пацієнтів був вищим, ніж у HBeAg-негативних – 39,4±4,2 проти 35,6±4,8 років. Лабораторними особливостями HBeAg(-) варіанту були вищі показники АлАТ та вищий рівень С-реактивного протеїну. В той же час при HBeAg(+) варіанті спостерігалися нижчі показники гемоглобіну, еритроцитів та тромбоцитів, вищий лейкоцитоз та лімфоцитоз. Доведена більша частота стадій F3-F4 у пацієнтів з HBeAg(-) варіантом хронічного гепатиту В та підвищення ризику фіброзу на 15,0% при

HBeAg(-) варіанті.

В розділі п'ятому представлені дані щодо ефективності лікування хворих на хронічний гепатит В та застосування різних варіантів противірусної терапії. Окремим завданням роботи була оцінка побічних дій противірусної терапії (гематологічного та грипоподібного синдромів, артралгії, міалгії, загострення хронічного панкреатиту, депресивного синдрому, зниження лібідо та шкірних проявів, зокрема алопеції), а також оцінка предикт-факторів відповіді на терапію хворих на хронічний гепатит в залежності від статусу HBeAg(+)–HBeAg(-), ступеню фіброзу та рівня віремії.

Всі хворі отримували лікування за державною програмою. Монотерапія пегільованим інтерфероном-α-2а (ПІФН-α-2а) (180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно) впродовж 48 тижнів призначалась 32 пацієнтам (27,0%). Нуклеотидний аналог – Тенофовір (300 мг на добу) – в якості монотерапії отримували 34 хворих (28,0%) протягом 54 тижнів. Нуклеозидний аналог – Ламівудин (Зеффікс) – отримували 28 пацієнтів в дозі 100 мг на добу в якості монотерапії (23,3%) – 54 тижні. Комбіновану терапію пегільованим інтерфероном-α-2а та Ламівудином було призначено 26 хворим (22,0%) – протягом 48 тижнів. Тривалість періоду контрольованого спостереження складала 36-54 тижні (48,2±4,9 тижнів). В усіх групах хворих, що отримували противірусну терапію, було встановлено зниження рівня АлАТ через 24 тижні противірусної терапії: в групі ламівудину – в 2,39 рази, в групі тенофовіру – в 3,2 рази, в групі пег-інтерферону-α-2а – в 3,3 рази, при комбінованій терапії – в 5,2 рази. Доведено зниження С-реактивного протеїну та рівня HBsAg в усіх групах через 6 місяців лікування. Встановлено зниження рівня HBsAg вже через 3 місяці терапії в усіх групах та зниження вдвічі через 6 місяців. Слід зазначити найкращу ефективність противірусної терапії Тенофовіром, а також комбінованої терапії.

Побічні явища при противірусній терапії виникали у більшості пацієнтів. Переважно хворі скаржилися на погіршення самопочуття у вигляді грипоподібного синдрому (від 3,7% на тлі Ламівудину, до 62,5% на фоні пег-інтерферону-α-2а), артралгії (від 2,9 до 53,8%), міалгії (від 5,9% – Тенофовір, до 38,5% – при комбінованій терапії). Елімінація HBsAg залежала, в першу чергу, від HBeAg(+)–HBeAg(-) форми ХГВ.

В усіх випадках частота елімінації HBsAg була суттєво вищою при HBeAg(+)-варіанті перебігу ХГВ. Через 12 місяців спостереження стійка вірусологічна відповідь на прийом інтерферону спостерігалась в 59,0% клінічних випадків, а на фоні Ламівудину – 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 противірусне лікування. Слід відзначити, що при написанні цього розділу роботи дисертант з метою глибшого аналізу виявлених порушень та механізмів впливу на них широко використовував дані літератури.

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

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.

Результати дисертації відображені у 8 наукових працях, з них 6 статей, із яких 5 опубліковані у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України (4 – одноосібні, 1 – у співавторстві), 1 стаття – за кордоном. Опубліковано також 2 тези в матеріалах наукових конгресів, пленумів, конференцій.

Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на наукових форумах різних рівнів: Науково практичній 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 хворобі 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.

Зауважень до змісту та оформлення автореферату, дисертації немає, в той же час реєструються помилки.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

На основі всебічного аналізу представленої роботи можна дійти висновку, що дисертація Пашкова Ігоря Володимировича на тему «Клініко-епідеміологічна характеристика перебігу хронічного вірусного гепатиту В в південному регіоні України та ефективність застосування нуклеотидних, нуклеозидних аналогів» виконана під керівництвом доктора медичних наук, завідувача відділу вірусних гепатитів та СНІДУ ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» є самостійною, закінченою науковою працею, відповідає високому науково-методичному рівню, в якій розглянута актуальна в науковому і практичному відношенні проблема.

За обсягом проведених досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів дисертація відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року (зі 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».

Доктор медичних наук, доцент,
професор кафедри військової терапії
Української військово-медичної академії МО України
В.І. Трихліб

ПЕРЕДАЛЬНИК ВІДДІЛУ ОСОБОВОГО СКЛАДУ ЗА СТРОЙОВОГО УКРАЇНСЬКОЇ ВМА
ПОЛКОВНИК
О.В.ПРУТ