

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця МОЗ України Зайцева Ігоря Анатолійовича на дисертаційну роботу Бондарук Ірини Юріївни «Ефективність противірусної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С з урахуванням маркерів фіброзоутворення», поданої до спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова МОЗ України до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби

### 1 Актуальність теми

Вірусні гепатити належать до числа широко розповсюджених захворювань. Так, за наближеними оцінками, у світі вірусом гепатиту С (НСV) інфіковано 71-170 млн осіб. ВГС є найбільш поширеною причиною захворювань печінки. Точна кількість інфікованих в Україні невідома, проте на підставі ряду досліджень можна вважати, що НCV інфіковано 3 % від загальної чисельності населення країни. При природному перебігу вірусних гепатитів ймовірний перехід гострого гепатиту у хронічний, останнього - у цироз печінки і/або гепатоцелюлярну карциному. Отже, проблема вірусних гепатитів у світі та, зокрема, в Україні, є дуже актуальною, що обумовлено їх широкою розповсюдженістю та природнім перебігом з формуванням цирозу та гепатоцелюлярної карциноми майже у кожного третього хворого

Противірусна терапія (ПВТ) залишається єдиним дієвим інструментом в лікуванні хворих на хронічний гепатит С (ХГС) та профілактиці його негативних наслідків. До появи сучасних препаратів з прямою противірусною дією (ППД) лікування хворих проводилося з застосуванням інтерферонів та рибавірину. Ймовірність видужання хворих коливалась від 30% до 80% та залежала від віку, статі хворого, гістологічної активності гепатиту та вираженості фіброзу, наявності супутніх захворювань, вірусного навантаження, генотипу вірусу, тощо. Тому

ретельний відбір хворих на лікування дуже впливав на його ефективність. Навпаки, результати сучасної терапії ППД майже не залежать від перелікованих вище факторів і потребують лише урахування генотипу вірусу та ступеню компенсації цирозу печінки, якщо він встиг розвинутися у хворого.

Але між інтерферонотерапією та сучасним лікуванням ППД у світовій практиці був короткий етап комбінованого застосування інтерферону, рибавіріну та першого покоління ППД (так звана потрійна терапія). Було зрозуміло, що оскільки основу лікування складає інтерферон, значущість предикторів ефективності цього різновиду терапії залишається, але становиться значно меншою за рахунок використання потужних ППД. З огляду на короткий час, коли такі схеми використовувалися в клінічній практиці за кордоном, теорія предикторів ефективності потрійної терапії набула недостатнього розвитку. Проте в Україні, у рамках підтриманої нашою країною програми ВООЗ з елімінації вірусних гепатитів до 2030 року, та державної цільової соціальної програми профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів, потрійна терапія продовжує використовуватися. Отже, пошук предикторів ефективності даного виду лікування в нашій країні є вкрай актуальним.

Одним з найбільш значущих факторів, що впливають на ефективність будь якої схеми лікування вірусного гепатиту, є вираженість фіброзу печінки. Існуючі методи неінвазивної діагностики фіброзу припускають можливість помилок, в першу чергу, у визначенні проміжних стадій фіброзу. Крім того, можливість використання цих методів для оцінки динаміки зворотного розвитку фіброзу під впливом протівірусної терапії, продовжує вивчатися. З цих позицій, спроба авторів знайти способи підвищення прогностичної значимості оцінки вираженості фіброзу шляхом використання прямих маркерів фіброзоутворення, а також визначити їх роль в моніторингу зворотного розвитку фіброзу під впливом протівірусної терапії, здається актуальною і має певну практичну значущість.

Отже, дисертація Бондарук І. І. «Ефективність протівірусної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С з урахуванням маркерів фіброзоутворення», яка має за мету оцінити ефективність лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С за

динамікою прямих та непрямих маркерів фіброзоутворення, є актуальною та своєчасною.

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

Дисертаційна робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного 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).

## **3 Наукова новизна отриманих результатів**

Результати, що отримані в дисертаційній роботі Бондарук І.Ю. мають наукову новизну, а саме, підтверджена висока ефективність потрійної ПВТ із застосуванням ППД у хворих на ХГС з 1-м генотипом віруса, під час якої стійка вірусологічна відповідь (СВВ) була досягнута у 91% хворих. Виявлені клініко - лабораторні предиктори невдачі потрійної ПВТ. Встановлено, що серед хворих, які не відповіли на потрійну ПВТ у 2 рази частіше були чоловіки, та лише особи другого періоду зрілого віку (36 - 60 років).

Дисертанткою уточнено наукові дані про клінічні особливості перебігу ХГС у нон-респондерів на потрійну ПВТ. Встановлено, що серед цієї групи пацієнтів в 2-6,63 рази частіше спостерігались скарги на періодичну нудоту та порушення сну.

Отримані дані про виражений зв'язок між рівнем ГК в сироватці крові та фіброгенозом у печінці та про залежність рівня ГК у хворих на ХГС від стадії фіброзу та віку. Встановлений вплив початкового рівня ГК у сироватці крові хворих на ХГС на результати проведення потрійної ПВТ.

Вперше доведено, що непрямі серологічні маркери фіброзу печінки (аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспаратамінотрансфераза (АСТ) та коефіцієнт де

Rtgica) мають найвищу діагностичну інформативність лише при визначенні вираженої стадії фіброзу печінки (F3 – F4) у хворих на ХГС.

Вперше визначено, що серед прямих маркерів для встановлення відсутності або початкових стадій фіброзу печінки (F0 - F2) діагностична ефективність методу визначення рівня ГК в сироватці крові вища в порівнянні з методом ультразвукової фіброеластографії (ФЕГ).

#### **4 Практичне значення отриманих результатів**

Запропоновано визначення рівня ГК в сироватці крові у хворих на ХГС на етапах проведення потрібної ПВТ в якості прямого маркера фіброзу.

Використання встановлених дисертанткою межових рівнів ГК в сироватці крові дозволяє з високою чутливістю та специфічністю визначати стадії фіброзу у хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу.

Результати роботи впроваджено у роботу інфекційних відділень КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1» та Вінницької центральної районної клінічної лікарні, гепатологічного відділення Хмельницької інфекційної міської лікарні, а також в навчальний процес кафедр інфекційних хвороб з курсом епідеміології та дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України.

#### **5 Теоретичне значення результатів дослідження**

Проведені клінічні дослідження, щодо порівняльної характеристики діагностичної інформативності різних серологічних маркерів фіброзу печінки, дозволили отримати дисертантці додаткові дані про клініко-лабораторні особливості перебігу ХГС у хворих, які не досягли СВВ у результаті проведення ПВТ, а також встановили ступінь діагностичної інформативності методів визначення прямих (на прикладі ГК та ФЕГ) та непрямих (АЛТ, АСТ та їх співвідношення) маркерів з метою диференціації різних стадій фіброзу печінки.

## **6 Повнота викладу наукових положень, висновків та практичних рекомендацій в опублікованих працях**

За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових робіт, з них 3 статті у фахових журналах, рекомендованих МОН України, 2 статті у зарубіжному фаховому журналі та 1 тези в збірнику матеріалів науково-практичної конференції.

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» (м. Вінниця, 2018); XIV науково-практичному симпозіумі «Сучасна гастроентерологія: актуальні питання діагностики, лікування та профілактики» (м. Вінниця, 2019); засіданні Вінницької школи лікарів загальної практики – сімейної медицини «Актуальні питання загальної практики – сімейної медицини» ( м. Вінниця, 2019); науково – практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря» (м. Київ, 2019).

Автореферат повністю відповідає змісту дисертації, віддзеркалює основні положення наукової роботи, підкреслює наукову новизну, теоретичне та практичне її значення.

## **7 Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків, сформульованих у дисертації**

Результати дисертаційної роботи ґрунтуються на даних, що були отримані при обстеженні 66 хворих на ХГС, інфікованих 1-м генотипом вірусу, та контрольної

групи, яку склали здорові особи (n=21), репрезентативні за статтю та віком, зі ступенем фіброзу F0 за METAVIR, з нормальними показниками печінкових проб та відсутністю хвороб печінки в анамнезі.

Робота виконана з дотриманням усіх вимог, норм і основних положень з питань етики згідно сучасним міжнародним та вітчизняним медичним документам щодо медичних досліджень.

Результати дослідження ґрунтуються на застосуванні сучасних інформативних лабораторних та інструментальних методик. Ступінь репрезентативності досліджуваних груп, методологія дослідження, рівень статистичного аналізу є цілком достатніми. З огляду на це, основні положення та висновки дисертації можна вважати вірогідними та обґрунтованими.

Отже, обсяг поданого в дисертації матеріалу цілком достатній, на підставі проведеного дослідження та аналізу матеріалу можна судити про наукову новизну та практичну значущість отриманих результатів.

## **8 Оцінка змісту дисертації**

Структура дисертації традиційна. Всі розділи підпорядковано відповідному викладенню обраної проблеми, мети та сформульованих завдань.

Дисертація викладена на 130 сторінках тексту, складається зі вступу, огляду літератури, розділу "Матеріали та методи", 3-х розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел та додатків. Список використаних джерел викладено на 11 сторінках та включає 76 джерел вітчизняних та 34 зарубіжних авторів. Дисертація ілюстрована 21 таблицею та 18 рисунками.

**У Вступі** детально обґрунтовано актуальність обраної теми та доцільність проведення комплексного дослідження, сформульовано мету і завдання, відображена наукова новизна і практичне значення роботи, висвітлено апробацію результатів дисертації та особистий внесок здобувача.

**Розділ 1 «Моніторинг противірусної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С за динамікою прямих та непрямих маркерів фіброзоутворення (літературний огляд)»** складається з трьох підрозділів.

У першому (**«Хронічний вірусний гепатит С – сучасний стан проблеми»**) автор намагається обґрунтувати доцільність дисертаційної роботи через актуальність проблеми вірусних гепатитів у світі та в Україні зокрема. Звертається увага на поширеність гепатитів та їх природній перебіг, здатність гепатиту трансформуватися у цироз печінки (ЦП) та гепатоцелюлярну карциному (ГЦК). У другому підрозділі (**«Патогенетичні особливості фіброгенезу при хронічному вірусному гепатиті С та маркери його моніторингу»**) дисертантка дуже ретельно аналізує існуючі інструментальні та сироваткові методи неінвазивної діагностики фіброзу печінки (ФП). Порівнюючи їх переваги та недоліки, приходять до висновку, що у більшості проведених досліджень відображена прогностична роль сироваткових маркерів лише вираженого фіброзу/цирозу печінки, що обумовлює необхідність встановлення загальноприйнятих порогових концентрацій маркерів для розмежування норми та патології, визначення початкових стадій ФП у хворих на ХГС. Велику увагу приділено важливості вивчення сироваткової концентрації гіалуронової кислоти (ГК) як прямого маркера фіброзоутворення. Вказується, що дослідження концентрації ГК може бути корисним у визначенні початкових стадій фіброзу, коли її концентрація в сироватці хворих особливо висока. На мою думку, цей розділ є перевантаженим і доцільно було б виділити в окремий підрозділ розгляд значущості вивчення прямих маркерів фіброзоутворення, тим більше, що це є предмет основного інтересу дослідника. У третьому підрозділі огляду літератури (**«Особливості потрібної противірусної терапії хворих на хронічний вірусний гепатит С»**) після історичного екскурсу про інтерферонотерпію ХГС, автор зупиняється на предикторах ефективності потрібної терапії, звертаючи увагу на необхідність індивідуалізації лікування хворих, що є важливою умовою підвищення ефективності ПВТ. Дисертант відзначає недостатнє число досліджень, присвячених оцінці предикторів ефективності потрібної терапії, її ефектиності, а також взаємозв'язку досягнення СВВ

з нормалізацією рівнів серологічних маркерів фіброзу печінки в сироватці крові хворих на ХГС.

В цілому можна відзначити, що число проаналізованих літературних джерел і глибина пошуку виявилися достатніми для обґрунтування актуальності обраної теми, її теоретичної і практичної значущості.

**Розділ 2 «Дизайн, матеріали та методи досліджень»** складається з 3 підрозділів: загальна організація дослідження, клінічна характеристика пацієнтів та методи дослідження. В цілому цей розділ дає уявлення про дизайн дослідження, критерії залучення та вилучення, критерії постановки діагнозу вірусного гепатиту С. Також представлено детальний опис застосованих методів дослідження, включаючи методи статистичного аналізу. Обрані методики цілком відповідають завданням дослідження, є сучасними та інформативними.

З моєї точки зору не було потреби детально зупинятися на методиці введення препаратів та застосованих дозах. Цьому присвячена майже сторінка дисертації. Достатньо було б вказати, що лікування проводилося згідно з існуючою та затвердженою в Україні інструкцією к препарату та надати у тексті відповідне посилання.

**У Розділі 3 «Клініко-лабораторні особливості перебігу хронічного гепатиту С в залежності від відповіді на потрійну протівірусну терапію»** були отримані дані про чинники невдачі в проведенні потрійної ПВТ, серед яких стать та вік пацієнтів, тривалість захворювання, активність запального процесу в печінці та стадії фіброзу. Хоча ці дані є загальновідомими, вони підкреслюють репрезентативність вибірки хворих, бо ті ж критерії були відмічені як значущі в проведених раніше дослідження, які авторка цитувала у літературному огляді.

Розділ 3 добре ілюстрований рисунками, містить представлення результатів дослідження в табличному вигляді, завершується резюме, в якому узагальнені основні результати дослідження.



**У Розділі 4 «Діагностична роль гіалуронової кислоти, щодо фіброзоутворення в печінці, та оцінки ефективності лікування хворих на хронічний гепатит С»** дисертанткою отримані нові, статистично значущі дані щодо зв'язку між рівнем ГК у сироватці крові хворих на ХГС та віком, вірусним навантаженням, стадією фіброзу печінки. Це дало автору можливість використовувати у подальшому дослідження концентрації ГК як інтегрального показника, що відображає вплив предикторів ефективності протівірусної терапії на її результат. Дуже цінною, з моєї точки зору, знахідкою було встановлення зв'язку між ефективністю проведеної протівірусної терапії і зниженням концентрації ГК у пацієнтів з ХГС. Розділ 4 добре ілюстрований графіками, містить представлення результатів дослідження в табличному вигляді, завершується резюме, в якому узагальнені основні результати.

**Розділ 5 «Порівняльна характеристика специфічності та чутливості неінвазивних маркерів фіброзу у хворих на хронічний вірусний гепатит С»** складається з 2 підрозділів, в першому з яких автор досліджує зв'язок між визначенням сироваткових трансаміназ та ступенем фіброзу. Автор приходять до висновку щодо діагностичної інформативності дослідження трансаміназ у хворих з важким фіброзом та ЦП, доводить це статистичним аналізом. Це дуже цікава знахідка, але, на жаль, дисертант не пропонує гіпотезу, яка б пояснювала цей феномен.

У другому підрозділі досліджена діагностична інформативність методу визначення рівня ГК в сироватці крові для оцінки ступеню фіброзу у хворих на ХГС. Показано, що у пацієнтів з ХГС з фіброзом печінки F0-F2 чутливість та специфічність діагностики фіброзу при визначенні рівня ГК в сироватці крові була вищою в порівнянні з методом фіброеластографії (ФЕГ). Це дуже актуально для повсякденної практики і дозволяє більш точно ранжувати пацієнтів, які претендують на отримання безкоштовної ПВТ в рамках державної програми.

Як і в інших розділах, у кінці даного автор робить висновки, щодо отриманих результатів, та наводить перелік публікацій, що розкривають суть дисертаційної роботи.

У розділі «**Аналіз і узагальнення отриманих результатів**» автором проведено детальне обговорення результатів дослідження. Він написаний за традиційним принципом, містить узагальнення власних досліджень дисертанта, що співставленні з сучасними даними інших науковців. Обговорення отриманих результатів обґрунтоване власним баченням виявлених змін.

**Висновків** – 7, вони ґрунтуються на результатах проведених досліджень, чітко сформульовані автором, логічні, відповідають меті і завданням. У висновках обґрунтовано: актуальність і необхідність проведеного дослідження; доведено високу ефективність потрійної терапії ХГС у хворих, інфікованих 1-м генотипом вірусу; встановлено предиктори СВВ на потрійну терапію; показано значущість визначення рівня ГК як прямого маркера фіброзоутворення та його зв'язок з вірусним навантаженням та стадією фіброзу печінки; доведено зниження рівня ГК у сироватці крові під час лікування та прямий сильний кореляційний зв'язок з етапом проведення потрійної ПВТ; встановлена найвища діагностична інформативність визначення АЛТ, АСТ та коефіцієнта де Рітиса у пацієнтів зі ступенем фіброзу печінки F3 та ЦП; визначено, що у пацієнтів з ХГС з відсутністю або початковими ознаками фіброзу печінки (F0 - F2) достовірно вища чутливість та специфічність діагностики фіброзу спостерігалась при визначенні рівня ГК в сироватці крові, в порівнянні з методом ФЕГ.

**Практичних рекомендацій** - 2, обґрунтовані, впливають з матеріалів роботи, сформульовані чітко та можуть бути використані лікарями у клінічній практиці та плануванні противірусної терапії ВГС.

**Список використаних джерел** містить достатню кількість сучасних публікацій, широко використані роботи іноземних авторів.

**Автореферат дисертації** відповідає викладеному матеріалу в дисертації.

## **Зауваження**

Є орфографічні і стилістичні помилки, деякі термінологічні неточності, які не мають суттєвого впливу на значущість виконаного дослідження. Принципових зауважень та заперечень щодо поданого і викладеного у дисертації матеріалу немає.

### **Для дискусії пропонуються наступні запитання:**

1 У чому доцільність застосування квартильного розподілу хворих за рівнем ГК в сироватці крові, використаного у Вашому дослідженні?

2 Чим Ви пояснюєте найвищу діагностичну інформативність визначення АЛТ, АСТ та коефіцієнта де Рітиса у пацієнтів з тяжким фіброзом та ЦП порівняно з пацієнтами з початковими стадіями фіброзу?

3 Наскільки витратним і принципово можливим є впровадження методики визначення гіалуронової кислоти в практику роботи гепатологічних центрів в Україні?

## **ВИСНОВОК**

Дисертація **Бондарук Ірини Юріївни «Ефективність противірусної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С з урахуванням маркерів фіброзоутворення»**, подана до спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова МОЗ України до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби, науковим керівником якої є доктор медичних наук, професор Мороз Лариса Василівна, виконана на кафедрі інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України є завершеною науковою працею. Що містить нові обґрунтовані результати, проведених здобувачем досліджень, які розв'язують конкретне наукове завдання, що має істотне значення для медицини.

Враховуючи актуальність обраної теми, об'єм проведених досліджень, методичний рівень, наукову новизну та практичну значимість, дисертація Бондарук

I. повністю відповідає вимогам дисертацій, поданих на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук згідно п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 року, № 1159 від 30.12.2015 року, №567 від 27.07.2016 року та №40 від 12.01.2017 року), а її автор Бондарук Ірина Юріївна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Офіційний опонент  
доктор медичних наук,  
професор кафедри терапії, інфекційних хвороб  
та дерматовенерології післядипломної освіти  
Національного медичного університету  
імені О. О. Богомольця



I. А. Зайцев

*Зайцева І.А.*

ЗАКРЕДИТОВАНО

Офіційний секретар університету

*І.А. Зайцева І.А.*

12 08 2019