ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, доцента, завідувача кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Української медичної стоматологічної академії, Коваль Тетяни Ігорівни,

на дисертаційну роботу Бондарук Ірини Юріївни

«Ефективність противірусної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С з урахуванням маркерів фіброзоутворення»,

представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби до офіційного захисту в Спеціалізованій вченій раді Д 05.600.04

при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України

1. Актуальність теми.

На теперішній час вірусний гепатит С (ВГС) спричиняє потужну епідемію в усьому світі, яка за соціально-економічною значущістю займає друге місце після ВІЛ-інфекції. А в окремих регіонах світу, й зокрема в Україні, має значно більше значення. Кількість хворих на хронічний гепатит С (ХГС) і цироз печінки, асоційований з ВГС постійно зростає. Єдиним ефективним засобом лікування залишається противірусна терапія (ПВТ), яка є досить дороговартісною і не доступною для великого прошарку пацієнтів, особливо із уразливих груп. Впровадження сучасної ПВТ препаратів прямої противірусної дії, забезпечує можливість отримання стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) у близько 90 % хворих на ХГС з 1-м генотипом вірусу.

Впровадження державної програми лікування ХГС, а також імплементація програм Альянсу громадського здоров'я відкрили доступ до ПВТ пацієнтам із уразливих груп, зокрема споживачам ін'єкційних наркотиків, серед яких рівень поширеності ХГС є надзвичайно високим. На даний час залишається актуальним питання оцінки ефективності цих програм, а також встановлення клініко - лабораторних предикторів ефективності потрійної ПВТ у хворих на ХГС, особливо

інфікованих 1-м генотипом вірусу, оскільки саме інфікування хворих 1в підтипом віруса гепатиту С є одним із значущих факторів, що знижують ефективність лікування при використанні препаратів прямої противірусної дії.

Серед можливих серологічних факторів оцінки фіброзоутворення автор розглядає гіалуронову кислоту (ГК), рівень якої залежить від наявності запальних процесів, зокрема в печінці, і має діагностичну цінність при диференціації між ступенями фіброзу печінки, і особливо для діагностики продвинутих стадій фіброзу.

На тепер залишається не уточненим питання оцінки впливу нормалізації серологічних маркерів фіброзу печінки в сироватці крові на вірогідність досягнення СВВ, тобто на ефективність ПВТ ХГС.

Дисертаційна робота Бондарук Ірини Юріївни саме присвячена можливості оцінити ефективність ПВТ ХГС потрійною інтерферонвмісною схемою із включенням препарату прямої противірусної дії (софосбувір) за динамікою прямих та непрямих маркерів фіброзоутворення, що на сучасному етапі є вкрай необхідним і своєчасним. Актуальність виконаної роботи не викликає сумніву.

Зв'язок теми дисертації з планом науково-дослідної роботи.

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).

2. Наукова новизна положень і висновків, сформульованих у дисертації.

Дисертанткою вперше підтверджена висока ефективність потрійної ПВТ із застосуванням ПППД у хворих на ХГС з 1-м генотипом віруса за результатами впровадження державної програми та програми Альянсу громадського здоровя для уразливих груп населення, під час котрої СВВ була отримана у 91% хворих. Автором уточнені дані щодо предикторів невдачі потрійної ПВТ, серед яких виявились значущими чоловіча стать та зрілий вік пацієнтів (36-60 років).

Доповнені дані про клінічні особливості перебігу ХГС у невідповідачів на потрійну ПВТ, зокрема серед цієї групи пацієнтів в 2-6,63 рази частіше спостерігались скарги на періодичну нудоту та порушення сну.

Автором вперше з'ясовано виражений зв`язок між рівнем ГК в сироватці крові та ступенем фіброзу у печінці й віком пацієнта. Встановлений вплив початкового рівня ГК у сироватці крові хворих на ХГС на результати проведення потрійної ПВТ.

Дисертанткою уточнено, що непрямі серологічні маркери фіброзу печінки (АЛТ, АСТ та коефіцієнт де Рітіса) мають найвищу діагностичну інформативність лише при визначенні продвинутих стадій фіброзу печінки у хворих на ХГС.

Вперше доведено, 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).

3. Теоретичне і практичне значення дослідження.

Дисертанткою запропоновано впровадження визначення рівня ГК в сироватці крові у хворих на ХГС на етапах проведення потрійної ПВТ в якості прямого маркера фіброзоутворення.

Встановлені межові рівні ГК в сироватці крові, що дозволяють з високою чутливістю та специфічністю визначати стадії фіброзу у хворих на ХГС з 1-м генотипом віруса.

Результати дослідження впроваджено в навчальний процес кафедр інфекційних хвороб з курсом епідеміології та дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України, у роботу інфекційних відділень Міської клінічної лікарні №1 м. Вінниці та Вінницької центральної районної клінічної лікарні, гепатологічного відділення Хмельницької інфекційної міської лікарні.

Таким чином, результати наукової роботи мають безперечно важливе теоретичне і практичне значення для органів охорони здоров'я.

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

Основні положення, сформульовані дисертантом, науково обґрунтовані і викладені на підставі поглибленого аналізу джерел літератури, результатів власних досліджень, їх обговорення. Застосовані дисертантом методи сучасні, високоінформативні, адекватні поставленій меті та завданням дослідження. Значний обсяг проведених досліджень, використані методи статистичного аналізу забезпечують достовірність отриманих результатів. Матеріали дисертаційної роботи достатньо висвітлені в наукових публікаціях, впроваджені в практику охорони здоров'я та навчальний процес. Висновки роботи аргументовані, витікають із матеріалу дисертації, відповідають поставленим завданням.

5. Повнота викладення результатів дослідження в опублікованих роботах.

Результати дисертаційної роботи Бондарук Ірини Юріївни знайшли відображення у 6 наукових роботах, з них 3 статті у фахових журналах, рекомендованих МОН України, 2 статті у зарубіжному фаховому журналі; 1 тези в збірнику матеріалів науково - практичної конференції.

6. Оцінка змісту дисертації.

Роботу виконано за загальноприйнятою формою на 130 сторінках машинописного тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу "Матеріали та методи", 4-х розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел. 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** обґрунтована актуальність теми та необхідність проведення досліджень. Чітко сформульовані мета та завдання. Відображені наукова новизна і практичне значення отриманих результатів. Всі розділи оформлені згідно вимог.

Розділ 1 «Моніторинг противірусної терапії у хворих на хронічний вірусний гепатит С за динамікою прямих та непрямих маркерів фіброзоутворення» є оглядом літератури.

Автором висвітлена сучасна епідеміологічна ситуація щодо хронічного гепатиту С, визначені епідеміологічні особливості ХГС в світі та Україні,

У підрозділі 1.2. представлені сучасні уявлення про патогенетичні особливості фіброгенезу при хронічному вірусному гепатиті С та маркери його моніторингу. Швидкість прогресування фіброзу печінки розглядається як провідний фактор, що обумовлює прогноз при ХГС. Одним із важливих чинників швидкості прогресування фіброзу печінки є вік пацієнта на момент інфікування. Представлені результати досліджень, в яких вказується що у пацієнтів, інфікованих до досягнення ними 20 років, ризик прогресування при спостереженні протягом 20 років склав усього 2 %, у той час, коли для осіб, інфікованих після 50 років, даний показник становив 63 %. У дослідженнях гендерної залежності швидкості прогресування фіброзу печінки відображений більш швидкий розвиток фіброзу у чоловіків, незалежно від віку (у 10 разів швидше, ніж у жінок).

Дисертанткою проведений ретельний аналіз існуючих методів оцінки ступеню фіброзу печінки. Представлені дані щодо поступового відходу від традиційно прийнятого морфологічного методу дослідження тканини печінки, отриманої в результаті біопсії. Проаналізовані сироваткові маркери фіброзу печінки: ензими, що беруть участь у синтезі ПКМ, молекули ПКМ (ГК, колаген IV або VI типу, ламінін); попередники зрілих форм колагену. Автор підкреслює що широкорозповсюдженим є розподіл сироваткових маркерів фіброзу печінки на прямі та непрямі. Одним із непрямих маркерів є АЛТ. Величина АЛТ більшою мірою відображає запалення печінки, проте висока запальна активність часто супроводжується фіброгенезом. хЗа результатами дослідження P. Cales та співавторів виявлено, що підвищення рівня АЛТ > 2,25 Од/л відображало у 28 % хворих гістологічні зміни, відповідні > A1F1.

Встановлено, що величина АСТ має більш сильний кореляційний зв’язок з фіброзом печінки, ніж АЛТ, а співвідношення АСТ/АЛТ (коефіцієнт де Рітіса, dRk) > 1 є вірогідним показником вираженої стадії фіброзу/цирозу печінки. Зазначено, що величина dRk >1,16 з чутливістю 81,3 % і специфічністю 55,3 % прогнозує наявність цирозу печінки, який протягом 1 року може призвести до летального наслідку.

Щодо класифікації прямих серологічних маркерів фіброзу печінки, то в її основу покладена їх молекулярна структура. Ці речовини безпосередньо залучені в метаболізм ПКМ і включають маркери фіброгенезу, фібринолізу і ряд цитокінів. До маркерів фіброгенезу відносять карбокситермінальний пептид проколагену I типу, амінотермінальний пептид проколагену III типу, тканинні інгібітори металопротеїназ, трансформуючий фактор росту-β, колаген IV типу. Представлений аналіз сучасних літературних джерел щодо патогенетичної ролі цих маркерів в процесі фіброгенезу. Окреме місце відведено аналізу даних щодо ролі ГК — глікозаміноглікана, підвищення рівня якого спостерігається при захворюваннях печінки різної етіології за наявності фіброзу. Результати досліджень рівня ГК з метою диференціації стадій фіброзу печінки були неоднозначними, і мало досліджень показало, що він може відрізняти їх. Наведені результати порівняння біохімічних панелей FibroTest, FibroMeter, Hepascore та Zeng's, а також інструментальних методів - транзиторна ФЕГ, компресійна (статична) еластографія, еластографія хвилі зсуву. Перевагами відповідних інструментальних методів оцінювання фіброзу печінки є їх неінвазивність, відносно невисока вартість, швидке отримання результатів. Дисертанткою обґрунтована важливість встановлення загальноприйнятих порогових концентрацій маркерів для розмежування норми та патології, визначення початкових стадій ФП у хворих на ХГС залишається актуальним питанням сучасності.

У підрозділі 1.3 «Особливості потрійної противірусної терапії хворих на хронічний вірусний гепатит С та предиктори її ефективності» висвітлені сучасні підходи щодо лікування ХГС. Індивідуалізація в призначенні ПВТ диктує необхідність врахування індивідуальних генетичних факторів при її плануванні та проведенні. Авторкою висвітлена необхідність моніторингу ефективності саме потрійної ПВТ, а також взаємозв'язку досягнення СВВ з нормалізацією рівнів серологічних маркерів фіброзу печінки в сироватці крові хворих на ХГС.

Отже, огляд літератури чітко обґрунтовує доцільність обраного напрямку досліджень.

У другому розділі **«Дизайн, матеріали та методи досліджень» »** дисертантка наводить відомості про загальну кількість обстежених хворих, критерії включення і виключення пацієнтів. У дисертаційній роботі представлені результати обстеження 66 хворих на ХГС з 1-м генотипом віруса гепатиту С. Слід відмітити, що зважаючи на включення у дослідження пацієнтів лише із 1 генотипом ВГС, які отримували потрійну інтерферонову ПВТ за рахунок державної програми та програм Альянсу громадського здоров'я в Україні, група є унікальною для проведення досліджень цього напрямку. Незважаючи на невеликий обсяг групи (66 пацієнтів), авторкою були застосовані сучасні адекватні методи статистичної обробки (аналіз отриманих даних з побудовою ROC–кривих), які дали змогу отримати інформативні й достовірні результати.

Слід зазначити, що в розділі також представлені ретельний аналіз досліджуваної групи щодо можливих шляхів інфікування, аналіз провідних симптомів та лабораторних даних, оцінка індексу маси тіла, що було б доречно представити в розділі власних досліджень. Висвітлені також дані контрольної групи.

В розділі представлені застосовані при обстеженні хворих загально-клінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-біологічні, інструментальні методи обстеження. Наведено схему лікування пацієнтів, протипоказання проти неї. Застосовані методи адекватні меті і завданням дисертаційної роботи. Методи статистичної обробки в цілому достатні для оцінки та аналізу отриманих результатів.

Розділ 3 «**Клініко - лабораторні особливості перебігу хронічного гепатиту С в залежності від відповіді на потрійну ПВТ»** присвячений аналізу чинників невдачі в проведенні потрійної ПВТ. Автор наводить дані щодо високої ефективності застосування потрійної ПВТ у хворих на ХГС з 1-м генотипом віруса, СВВ була досягнута у 91% (60 осіб) обстежених хворих.

Аналіз отриманих даних дозволив встановити певні чинники невдачі в проведенні потрійної ПВТ. Простежувалися гендерні особливості: серед нон-респондерів в 2,0 рази більше було чоловіків, в той же час серед обстежених нами жінок в 1,70 рази більше було тих, які відповіли на потрійну ПВТ. Виявлено, що

середній вік хворих на ХГС, які не відповіли на терапію був в 1,48 рази вищим, ніж у тих, які відповіли, та серед них були лише особи другого періоду зрілого віку, а більша тривалість захворювання знижувала можливість досягнення СВВ при проведенні потрійної ПВТ у хворих на ХГС з 1-м генотипом віруса. При тривалості хвороби до 10 років пацієнтів, які відповіли на терапію, було 2,15 рази більше, ніж при тривалості більше 10 років.

За результатами дослідження, зафіксовано відсутність СВВ у хворих на ХГС з нижчим у 1,33 рази рівнем АЛТ в сироватці крові, вищими в 1,28 та 1,10 рази відповідно рівнями гама – глутамілтранспептидази (ГГТ) та лужної фосфатази (ЛФ) в сироватці крові, порівняно з хворими, які досягли СВВ.

Встановлено залежність відповіді на терапію у хворих на ХГС з 1-м генотипом віруса від стадії фіброза печінки на початку лікування. Так, авторкою доведено, що частота досягнення СВВ була в 4,0 рази вищою за наявності фібротичних змін F0 - F2, тоді як виражений фіброз/цироз печінки (F3 - F4) серед нон-респондерів спостерігався у 5,0 разів частіше, ніж серед респондерів.

У розділі 4 «**Діагностична роль гіалуронової кислоти, щодо фіброзоутворення в печінці, та оцінки ефективності лікування хворих на хронічний гепатит С»** дисертанткою представлені дані щодо підвищення рівня ГК в сироватці крові хворих на ХГС у 2,63 рази порівняно зі здоровими особами. Так, у хворих на ХГС спостерігалося зростання рівня ГК в сироватці крові відповідно до віку: з 2,61 рази у першому періоді зрілого віку (22 - 35 років) і до 2,82 рази - у другому (36 - 60 років). Виявлено також достовірне збільшення середнього віку хворих на ХГС з рівнем ГК у сироватці крові > 56,5нг/мл. Отримані дані показали сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем ГК у сироватці крові хворих на ХГС та віком ($r = 0,92$; $p<0,05$). Встановлена залежність рівня ГК у сироватці крові хворих на ХГС від ступеня фіброзу печінки. У хворих з морфологічними ознаками фіброза печінки (F2) рівень ГК у сироватці крові був в 1,2 рази вищим, ніж у групі пацієнтів з відсутністю або початковим фіброзом (F0 - F1) ($p<0,05$). При вираженому фіброзі (F3) рівень ГК у сироватці крові був у 1,47 разів вищим, ніж при початкових стадіях фіброза (F0 - F1) ($p<0,05$). Найвищий рівень ГК у сироватці

крові зафіксований у групі хворих з морфологічними ознаками цироза печінки (F4) і становив (98,47±11,68) нг/мл, що у 2,06 разів більше у порівнянні з пацієнтами зі стадією фіброзу F0 - F1 ($p<0,05$).

Авторкою також представлені дані щодо змін рівня ГК в сироватці крові у обстежених хворих на ХГС з 1-м генотипом віруса під час проведення ПВТ та на етапі подальшого спостереження. Встановлено зниження рівня ГК у сироватці крові у 1,06 рази в кінці лікування та у 1,09 рази після 24 тижнів спостереження. За результатами дослідження виявлено вплив рівня ГК в сироватці крові у хворих на ХГС на ефективність проведення потрійної ПВТ. Спостерігалось збільшення кількості нон-респондерів у 4,2 рази серед хворих на ХГС з рівнем ГК у сироватці крові > 70 нг/мл.

Розділ 5 **«Порівняльна характеристика специфічності та чутливості неінвазивних маркерів фіброзу у хворих на хронічний вірусний гепатит С»** заснований на проведенні ROC-аналізу.

Авторкою встановлена найвища діагностична інформативність для методу визначення величини АЛТ у хворих на ХГС лише у пацієнтів зі ступенем фіброзу печінки F3 (AUC=0,906 ($p<0,001$)). Високу діагностичну інформативність методу визначення величини АСТ в сироватці крові хворих на ХГС встановлено для пацієнтів зі ступенем фіброзу печінки F3 (AUC=0,809, $p=0,042$) та F4 (AUC=0,817, $p=0,011$). Діагностично найвищу інформативність методу визначення величини коефіцієнта де Рітіса (dRk) у хворих на ХГС виявлено у пацієнтів зі ступенем фіброзу печінки F3: AUC=0,928 ($p = 0,033$).

Представлені дані, що у хворих на 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 фіброеластографії (ФЕГ) (AUC=0,914 проти AUC=0,817 ($p<0,05$)), у той час як у хворих на ХГС з вираженим фіброзом печінки (F3) діагностична інформативність методу ФЕГ була вищою (AUC=0,944 проти AUC=0,720 ($p<0,01$)).

Аналіз і узагальнення отриманих результатів написано грамотно, логічно. На основі ретельного аналізу результатів проведеного дослідження і даних літератури сформульовані висновки та практичні рекомендації, які мають безперечну наукову та практичну цінність. Висновки зроблені на підставі отриманих результатів, обґрунтовані, містять фактичний матеріал, відповідають завданням дослідженні.

Поряд з позитивною оцінкою роботи, слід відмітити ряд зауважень:

1. У дисертаційній роботі є поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, є зауваження щодо оформлення таблиць, які не мають суттєвого впливу на значущість проведених досліджень.
2. У 2 розділі представлений ретельний аналіз досліджуваної групи щодо можливих шляхів інфікування, аналіз провідних симптомів та лабораторних даних, оцінка індексу маси тіла, що було б доречно представити в розділі власних досліджень.
3. Зважаючи на швидке впровадження у практику охорони здоров'я препаратів прямої противірусної дії доцільним було б обрати групою порівняння пацієнтів, які отримували без інтерферонові схеми ПВТ.
4. Доцільно розширити впровадження результатів власних досліджень, зокрема дослідження ГК для оцінки ступеню фіброзу на фоні ПВТ.

Зазначені вище зауваження і побажання не є принциповими та не зменшують наукову і практичну цінність дисертації.

У плані дискусії хотілося б отримати відповіді на питання:

1. Чи вперше Вами в Вінницькій області був проведений аналіз результатів ПВТ ХГС, отриманої пацієнтами за рахунок державних коштів та програми Альянсу громадського здоров'я?
2. Яка ефективність ПВТ ХГС потрійною схемою виявилась для пацієнтів із 3 генотипом ВГС?
3. Чи можна використовувати дослідження рівню ГК в динаміці для прогнозування ефективності безінтерферонових схем ПВТ ХГС?

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 І. Ю. 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 № 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,
д. мед. н., доцент,
завідувач кафедри
інфекційних хвороб з
епідеміологією
Української медичної
стоматологічної
академії Т.І. Коваль

Міністерство охорони здоров'я України
Українська медична стоматологічна академія
Ідентифікаційний код 02010894
ВІДДІЛ КАДРІВ
ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
Начальник відділу кадрів
З. Г. Бойко