

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного

університету Юрко Катерини Володимирівни

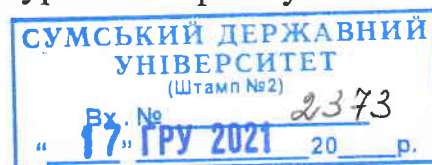
на дисертаційну роботу асистента кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету Лішневської

Анастасії Геннадіївни

за темою «Клінічні, лабораторні та імунологічні зміни при вірусному гепатиті С, залежно від ступеня фіброзу печінки і лікування», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 55.051.038 Сумського державного університету, що утворена наказом МОН України від 16.12.21 № 1384 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» зі спеціальності 222 «Медицина»

### Актуальність теми.

Вірусний гепатит С є актуальною проблемою сучасної інфектології. Близько 3 % населення світу інфіковано вірусом гепатиту С, який становить серйозну загрозу здоров'ю людей через дуже високу ймовірність (до 85%) розвитку хронічного гепатиту С, що призводить у подальшому до цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. У більшості людей, які перенесли гострий гепатит С, імунна система нездатна елімінувати вірус, що дозволяє йому тривалий час реплікуватися у гепатоцитах та ряді інших клітин. При цьому у пацієнтів розвивається виражена гуморальна та клітинна імунна відповідь на білки вірусу та на інфіковані гепатоцити. При хронічному ураженні клітин печінки спостерігається їх заміщення сполучною тканиною, що призводить до зниження функціонального стану органу та підвищення ймовірності виникнення злоякісних новоутворень. Відмінною особливістю вірусного гепатиту С є багаторічний латентний або малосимптомний перебіг, що здебільшого залишається нерозпізнаним, надалі бурхливо фінішує з



розвитком цирозу печінки іноді первинної гепатоцелюлярної карциноми. Таким чином, на початку формування фіброзу печінки, він не проявляється клінічно, що призводить до пізньої діагностики. Такий перебіг інфекційного процесу індукують практично всі генотипи вірусу.

Відомо, що провідними змінами печінки при вірусному гепатиті С є ступінчасті некрози, апоптоз і лімфоцитарна інфільтрація. Саме одночасне вивчення імунореактивності, запалення та розвитку фіброзу печінки поглиблює уявлення про вплив вірусу на різні системи та органи. У цьому зв'язку важливим і актуальним є подальше вивчення клінічних, гематологічних, біохімічних, імунологічних особливостей перебігу хронічного вірусного гепатиту С, з урахуванням фіброзу печінки та схеми противірусної терапії.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету «Поширені інфекційні хвороби північного регіону України: сучасні підходи до діагностики і лікування» (номер державної реєстрації 0117U003216).

#### **Наукова новизна роботи**

Дисертаційна робота має безперечну наукову новизну і практичну значущість. На підставі проведеного комплексу досліджень автором вперше встановлено залежність між концентрацією галектину-9 і розвитком цирозу печінки, автоімунними процесами, схемами лікування; розроблено додаток для Android для розрахунку ступеня фіброзу печінки.

Автором розширено уявлення щодо зміни гематологічних, біохімічних, автоімунних, інтегративних показників при застосуванні різних схем лікування (інтерфероновмісних та препаратів прямої противірусної дії); доведено наявність кореляційних зв'язків між фіброзом печінки та виявленням набряково-асцитичного синдрому, телеангіектазій, збільшенням селезінки, кількістю тромбоцитів, еритроцитів, швидкості осідання еритроцитів,

білірубін, показниками аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гамма-глутамілтрансферази, лужної фосфатази, коефіцієнтом де Рітиса, інтегративними показниками.

Підтверджено та обґрунтовано можливість визначення ступеня фіброзу (а не лише визначення ймовірної наявності вираженого фіброзу) у хворих на хронічний вірусний гепатит С з метою вчасної діагностики стану печінки на підставі розрахунку FIB-4.

У роботі доведено зв'язок між фіброзом печінки та інтегративними показниками (індекс імунореактивності, індекс співвідношення лімфоцитів та моноцитів, індекс співвідношення лейкоцитів та ШОЕ).

### **Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.**

Практичне значення роботи полягає у способі діагностики цирозу печінки, який включає визначення концентрації галектину-9, рівень якої при цирозі печінки вище 3929 пг/мл (Se – 75,0 %, Sp – 81,2 %).

У дисертації запропоновано розраховувати FIB-4 з використанням розробленого мобільного додатку з метою орієнтовної оцінки ступеню фіброзу печінки, а не лише для визначення ймовірності значного фіброзу.

У роботі підкреслено важливість визначення індексу імунореактивності, індексу співвідношення лімфоцитів та моноцитів, індексу співвідношення лейкоцитів та ШОЕ хворим на хронічний вірусний гепатит С, які знаходяться на диспансерному обліку з метою вчасної діагностики прогресування фіброзу печінки. При зниженні індексу імунореактивності, індексу співвідношення лімфоцитів та моноцитів та підвищенні індексу співвідношення лейкоцитів і ШОЕ порівняно з попередніми значеннями, слід використовувати запропонований метод діагностики фіброзу печінки.

Практичне впровадження результатів дослідження у клінічну практику здійснено на базі Університетської клініки СумДУ (Акт про впровадження від 27.08.21), КНП СОР «Медичний клінічний центр інфекційних хвороб та дерматології імені З. Й. Красовицького» (Акт про впровадження від 20.05.21), КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня» (Акт про впровадження від

25.05.21), КП «Полтавська обласна клінічна інфекційна лікарня Полтавської обласної ради» (Акт про впровадження від 13.05.21).

Теоретичне впровадження отриманих даних було виконано на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету (Акт про впровадження від 18.05.21), кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського державного медичного університету (Акт про впровадження від 6.05.21), кафедрі інфекційних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (Акт про впровадження від 27.05.21), кафедрі інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету (Акт про впровадження від 10.02.21), кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією Української медичної стоматологічної академії (Акт про впровадження від 14.04.21)

### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації.**

Дисертаційна робота Лішневської А. Г. «Клінічні, лабораторні та імунологічні зміни при вірусному гепатиті С, залежно від ступеня фіброзу печінки і лікування», виконана на високому методичному рівні. Автором чітко сформульована мета та завдання дослідження. Дисертація базується на вивченні результатів глибокого і всебічного обстеження 278 хворих на хронічний вірусний гепатит С, що увійшли до 1-го етапу дослідження. Другий етап полягав у порівнянні клініко-лабораторних та інтегративних показників у пацієнтів з різними схемами лікування та на різних етапах терапії (до початку, 4 тиждень, 12 тиждень). На третьому етапі було вивчено кореляційні зв'язки між отриманими даними та ступенем фіброзу печінки F (METAVIR), а також орієнтовними неінвазивними методами діагностики фіброзу (APRI, FIB-4). На четвертому етапі у хворих було визначено концентрацію галектину-9, встановлено її залежність від лабораторних та інтегративних показників, схеми терапії, фіброзу печінки.

Високий рівень обґрунтованості наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх вірогідність забезпечені:

аналізом сучасних наукових досліджень (278 джерел), професійним вирішенням завдань на кожному етапі дослідження, використанням сучасних гематологічних, біохімічних, імунологічних методів дослідження на ліцензованому обладнанні, встановлення клінічних діагнозів та призначення лікування здійснено згідно з діючими уніфікованими протоколами та рекомендаціями EASL.

Дисертація виконана з дотриманням міжнародного та національного законодавства з питань етики відповідно вимогам закону України 23.09.2009 р. № 690 «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення комісії з питань етики», закону України «Про лікарські засоби», 1996 року, ст. 7, 8, 12; документам ICH GCP (2008 р.), GLP (2002 р.). Дизайн та результати дисертаційного дослідження «Клінічні, лабораторні та імунологічні зміни при вірусному гепатиті С, залежно від ступеня фіброзу печінки і лікування» схвалені комісією з питань дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень медичного інституту Сумського державного університету (протоколи № 1/12 від 1 грудня 2017 року та № 1/9 від 14 вересня 2021).

### **Структура та обсяг дисертації.**

Дисертаційна робота Лішневської Анастасії є завершеною науковою роботою, що побудована за класичною схемою, має стандартну для подібних наукових досліджень структуру, викладена академічним стилем українською мовою.

Дисертація складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку джерел літератури, додатків. Дисертацію викладено на 198 сторінках машинописного тексту. Робота ілюстрована 23 рисунками, 19 таблицями. Список використаних джерел включає 278 робіт, з них кирилицею – 13, латиницею – 265.

Усі розділи власних досліджень викладені у чіткій послідовності до поставлених мети і завдань роботи, кожний наступний етап роботи логічно впливає з попереднього.

### **Характеристика змісту окремих розділів дисертації.**

У анотації дисертанткою представлена актуальність, мета, дизайн дослідження, висвітлено власні результати та наведено перелік публікацій.

У вступі, наведеному у дисертації, обґрунтовані актуальність проблеми, сформульовані мета та завдання дослідження, висвітлена наукова новизна і практична значимість роботи, вказаний особистий внесок дисертантки, містяться дані про публікації матеріалів дисертації.

Перший розділ дисертації «Огляд літератури», містить детальний аналіз вітчизняних та закордонних літературних джерел за тематикою проведеного дослідження, зокрема, наведено дані про особливості сучасного перебігу вірусного гепатиту С, методи діагностики, лікування, фіброз печінки та роль галектину-9 у регуляції імунних процесів. Автор розкриває складність проблеми хронічного вірусного гепатиту С, підсумовує, що існуючі способи діагностики розвитку фіброзу печінки, автоімунних порушень, що виникають при даній недозі, є недосконалими. Таким чином, Лішневська А. Г. обґрунтовує доцільність наукової роботи.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертантом наведено дані про дизайн дослідження, надано характеристику обстежених хворих; визначено критерії включення та виключення осіб із дослідження; описано методи дослідження. Автором було обстежено 287 пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом С та проаналізовано їх медичні карти стаціонарного та амбулаторного хворого. З них 109 осіб перебували на інтерфероновмісній терапії (85 – подвійна, 24 – потрійна), 45 осіб лікувалися препаратами прямої противірусної дії, 133 хворих не отримували специфічного лікування. Дисертанткою було проведено збір епідеміологічного анамнезу, анамнезу хвороби та життя, фізикальне обстеження, вивчення клінічної картини захворювання, клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, серологічні

дослідження, ПЛР, встановлення ступеню фіброзу печінки розрахунок загальних інтегральних показників, неспецифічної імунореактивності, активності запалення та ендогенної інтоксикації, інструментальні методи дослідження (УЗД ОЧП та УЗД ЩЗ). Для виявлення концентрації галектину 9 у сироватці крові було залучено 88 пацієнтів. Виявлення білка проводилось методом ІФА. До групи порівняння увійшли 55 практично здорових осіб, які проходили профілактичний медичний огляд в університетській клініці СумДУ у 2018-2019 роках. З них у 20 визначено концентрацію галектину-9. Усі середні показники цієї групи відповідали загальноприйнятим нормам.

Статистична обробка проводилась у програмному забезпеченні комп'ютерних програм Microsoft Office Excel 2010 та SPSS-21 (№ ліцензії IDPQ2.ZVAU5.D0309).

Третій розділ «Клініко-лабораторні особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту С, у залежності від схеми лікування та фіброзу печінки», що складається з 3 підрозділів, присвячено дослідженню клініко-лабораторних та імунологічних особливостей перебігу хронічного вірусного гепатиту С; визначенню ступеню впливу різних схем противірусної терапії (подвійної (ПЕГ-ІФН+рибавірин), потрійної (ПЕГ-ІФН+рибавірин+софосбувір) терапії, препаратів прямої противірусної дії); на клініко-лабораторні, інтегративні показники у динаміці; виявленню кореляційної залежності між клінічними, гематологічними, біохімічними, інтегративними показниками і ступенем фіброзу.

У третьому розділі було встановлено, що серед ймовірних шляхів інфікування, на які вказують хворі переважають - лікування у стоматолога, хірургічні втручання та маніпуляції. Також було підтверджено, що найвиразнішими є астеновегетативний синдром і відчуття тяжкості у правому підбер'ї, при об'єктивну обстеженні – гепатомегалія. Встановлено залежність гематологічних змін від схеми противірусної терапії: через 4 тижні у обстежених, що отримують подвійну і потрійну терапію зменшується кількість лейкоцитів, еритроцитів та підвищується ШОЕ, а при подвійній

терапії додатково зменшується кількість тромбоцитів; при використанні препаратів прямої противірусної дії зменшується лише вміст еритроцитів, гемоглобіну та збільшується ШОЕ. У біохімічному аналізі крові при усіх схемах знижуються активність трансаміназ та вміст загального білірубіну.

Автором було встановлено зміни інтегративних показників у інфікованих, які вказують на зростання ступеню неупорядкованості лейкоцитарної формули, превалювання клітинного імунітету, напруження імунореактивності та адаптаційного потенціалу щодо імунної відповіді. У хворих, які перебувають на інтерфероновмісних схемах, через 3 місяці лікування посилюються автоімунні процеси. Лішневською А. Г. була встановлена пряма кореляція фіброзу печінки з інтегративними показниками, що свідчить про наростання інфекційно-запального процесу та автоінтоксикації, зниження імунореактивності та зростання неупорядкованості лейкоцитарної формули.

У четвертому розділі «Залежність клініко-лабораторних та імунологічних особливостей перебігу хронічного вірусного гепатиту С, при використанні різних схем противірусної терапії, від концентрації галектину-9 у сироватці крові» автором представлено результати досліджень по визначенню залежності між різними схемами противірусної терапії, концентрацією галектину-9 і клініко-лабораторними та імунологічними особливостями перебігу хронічного вірусного гепатиту С. Підвищення вмісту галектину-9 вище 3929 пг/мл вказує на розвиток цирозу печінки (з чутливістю тесту – 75,0 %, та специфічністю – 81,2 %). Чим вища концентрація галектину-9 на 4 тиж. ПВТ, тим більша вірогідність виявлення позитивних ANA на 12 тиж. лікування.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертантка проводить аналіз та обговорення отриманих результатів дослідження використовуючи літературні відомості, зокрема шляхом співставлення результатів отриманих у власному дослідженні з результатами інших авторів.



У даному розділі обґрунтовується власна позиція автора, оцінюється новизна і доказовість отриманих результатів.

Висновки дисертації органічно впливають з результатів проведеного дослідження, відповідають завданням та меті, є науково обґрунтованими та аргументованими, повністю відповідають меті та завданням дослідження.

Практичні рекомендації конкретні і базуються на отриманих у дослідженні результатах.

### **Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій**

Дисертантом витримано принцип офіційної публічності. За матеріалами дисертації надруковано 25 наукових праць, з яких 8 статей – у наукових фахових виданнях, внесених до переліку рекомендованих наукових видань (у т. ч. 1 стаття – у журналі, що індексується наукометричною базою Scopus, 1 – БД Web of Science, 2 - у закордонних виданнях (з них 1 – в журналі країн Європейського Союзу), 4 – у фахових наукових виданнях України), 16 тез доповідей. Дисертантом отримано патент України на корисну модель.

Основні матеріали та положення дисертації були викладені та обговорені на: X з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці» (Суми, 2021), Міжнародній науковій конференції з медицини, організованої в рамках 78-ї Міжнародної наукової конференції Латвійського університету (Рига, 2020); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мечниковські читання» (Харків, 2020), Міжнародній конференції охорони здоров'я «Суспільне здоров'я в Україні сучасні виклики та перспективи розвитку», (Суми, 2020); науково-практичній конференції з міжнародною участю (Харків, 2020); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (Суми, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», (Кропивницький, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Інфекційні хвороби і біобезпека» (Хмельницький,

2019); Міжнародній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Біомедичні перспективи» (Суми, 2019, 2018), Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (Чернівці, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю, що присвячена 95-річчю кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету (Харків, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю (Харків, 2017), Всеукраїнській науково-практичній конференції присвяченій 20-річчю кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією СумДУ (Суми, 2017), Всеукраїнській науково-методичній конференції, присвяченій 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету (Суми, 2017), Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених (Суми, 2017), Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», (Житомир, 2017).

#### **Недоліки та зауваження до наукової роботи щодо її змісту та оформлення.**

У цілому дисертаційна робота Лішневської Анастасії Геннадіївни на тему «Клінічні, лабораторні та імунологічні зміни при вірусному гепатиті С, залежно від ступеня фіброзу печінки і лікування», виконана в НН Медичному інституті Сумського державного університету (науковий керівник - д. мед. н., професор Чемич М. Д.) представлена на високому теоретичному і практичному рівні. За допомогою проведених досліджень удосконалено діагностику фіброзу, прогнозування імунологічних порушень при хронічному вірусному гепатиті С на підставі вивчення клінічних, гематологічних, біохімічних, інтегративних особливостей перебігу залежно від схеми противірусної терапії та концентрації галектину-9 у сироватці крові.

У дисертаційній роботі є поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, які не мають суттєвого впливу на значущість виконаного дослідження. Принципових зауважень і заперечень щодо поданого та викладеного у дисертації матеріалу немає.

При рецензування представленої дисертації до її автора виникли наступні запитання:

1) Вами розроблено додаток для Android для розрахунку ступеня фіброзу печінки, чи є адаптована версія цього додатку для ноутбуків та комп'ютерів, чи планується розробка додатку для користувачів iOS (iPhone)?

2) За результатами Ваших досліджень велике практичне значення у діагностиці цирозу печінки має визначення концентрації галектину-9, чи є можливість його широкого визначення практичними лікарями?

### **Загальний висновок щодо дисертаційної роботи.**

Дисертаційна робота Лішневської Анастасії Геннадіївни «Клінічні, лабораторні та імунологічні зміни при вірусному гепатиті С, залежно від ступеня фіброзу печінки і лікування» є завершеним сучасним науковим дослідженням.

Робота містить вирішення актуальної науково-практичної проблеми, яке полягає в удосконаленні діагностики фіброзу печінки та вчасному виявленні автоімунних змін у хворих на хронічний вірусний гепатит С. Робота повністю відповідає вимогам п. 9, 10, 11, 12 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. №167, є закінченою самостійною науковою працею, а автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина.

Завідувачка кафедри інфекційних  
хвороб Харківського національного  
медичного університету,  
д. мед. н., професорка



Катерина ЮРКО