

## Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету Рябоконт Олени В'ячеславівни на дисертаційну роботу асистента кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету Лішневської Анастасії Геннадіївни «Клінічні, лабораторні та імунологічні зміни при вірусному гепатиті С, залежно від ступеня фіброзу печінки і лікування», поданої у спеціалізовану вчену раду 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»

### 1. Актуальність обраної теми.

Вірусний гепатит С є не лише медичною проблемою, але і має значущість у епідеміологічних, соціальних та економічних аспектах. Крім збитків, що завдає безпосередня захворюваність на хронічний вірусний гепатит С, витрати на лікування позапечінкових наслідків додають державам значних економічних втрат. Відомо, що це захворювання часто зустрічається у клінічній практиці інфекціоністів та сімейних лікарів. Його хронічний перебіг у значній мірі залежить від процесів фіброзу та репарації. При хронічному ураженні печінки вірусами, гепатоцити втрачають функціональну здатність. Гепатоцити заміщуються сполучною тканиною, що призводить до розвитку цирозу. Вказаний процес є багатоетапним і потребує вчасного виявлення.

Порушення клініко-лабораторних змін дозволяє запідозрити у пацієнтів із захворюваннями печінки розвиток фіброзу. На даний час впроваджено використання індексів для орієнтовної оцінки фіброзу (APRI, Fib-4). Але залишається недоведеною можливість їх використання для визначення ступеню фіброзу.



У сучасній науковій літературі є джерела, присвячені висвітленню процесів фіброгенезу та їх діагностиці. Варто зазначити, що у той же час відсутні комплексні системні дослідження аналізу клінічних, гематологічних, біохімічних, імунологічних даних та інтегративних показників неспецифічної імунореактивності, запалення та ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний вірусний гепатит С при різних ступенях фіброзу. Недостатньо дослідженими залишаються питання інтеграції неінвазивних методів оцінки фіброзу у клінічну практику. Існують також дослідження, які свідчать про залежність фіброзу печінки від різних біомаркерів у сироватці крові пацієнта, це обумовило активний пошук їх останнім часом, що підтверджує важливість ранньої неінвазивної діагностики фіброзу. Наведене свідчить, що розробка способів діагностики фіброзу у хворих на хронічний вірусний гепатит С є важливою та актуальною. Пункційна біопсія печінки може призвести до ускладнень, методи візуалізації потребують дорогого обладнання, індекси оцінки фіброзу не повною мірою враховують особливості фіброзу та репарації при вірусних гепатитах. Наведене вище свідчить, що поставлені автором завдання є актуальними та потребують вирішення.

## **2. Ступінь обґрунтованості положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Усі наукові положення та рекомендації чітко сформульовані, підтверджені отриманими результатами на достатній кількості фактичного матеріалу. Поставлені завдання дослідження повністю вирішені, проаналізовані на сучасному науковому рівні, достовірність результатів підтверджена сучасними методами статистичного аналізу. Основні наукові положення дисертаційної роботи, висновки та рекомендації, що випливають з результатів власних досліджень, обґрунтовані адекватними методами та методологією досліджень, обсягом викладеного матеріалу, логічними аналізом та інтерпретацією отриманих даних, ретельністю виконаної роботи. Отримані результати подані у тексті дисертації в описаному вигляді, задокументовані

статистично обробленими цифровими даними, таблицями і рисунками. 19 таблиць та 23 рисунки, представлені у дисертаційній роботі, адекватно та повністю відображають обсяг проведених досліджень. Цифрові дані не тільки статистично оброблені, але й достатньо проаналізовані. Для обговорення та інтерпретації результатів дослідження автор використала 278 сучасних літературних джерел, переважна більшість яких латиницею.

Автор виконала дисертаційну роботу, дотримуючись міжнародного та національного законодавства з питань етики відповідно до вимог 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 дослідження 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).

Результати проведених досліджень широко оприлюднені на науково-практичних конференціях, з'їздах, де отримали високу оцінку провідних галузевих спеціалістів. За матеріалами дисертації опубліковано 25 наукових праць: 1 стаття, яка індексується у БД Scopus, 1 стаття – БД WoS, 2 статті - у наукових періодичних виданнях інших держав (1 з них – у виданнях країни Європейського Союзу (Польща)); 4 статті у наукових фахових виданнях України; 16 тез в матеріалах Міжнародних та Всеукраїнських конференцій; отримано 1 патент на корисну модель України. Сукупність усіх публікацій відображає викладені у дисертації результати дослідження, що відповідає вимогам Наказу МОН «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук» від 23.09.2019 р. № 1220.

Проаналізована дисертація оформлена у відповідності існуючим вимогами до дисертаційних робіт. Рукопис складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, розділів власних

досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Із 278 використаних джерел 13 наведено кирилицею і 265 – латиницею.

У вступі та огляді літератури Лішневська А. Г. визначила актуальність дослідження, сформулювала його мету та основні завдання, проаналізувала достатню кількість джерел літератури, що присвячені клініко-лабораторним, імунологічним, інтегративним особливостям перебігу вірусного гепатиту С, схемам протівірусної терапії, способам діагностики фіброзу печінки, обґрунтувала необхідність виконання наукової роботи.

У другому розділі наведені дані про матеріали та методи дослідження. Чітко описаний дизайн дослідження. Наведена загальна характеристика досліджуваного матеріалу, характеристика досліджуваних груп, а також детальна характеристика матеріалів дослідження. Тут також представлено розроблений здобувачем додаток для Android, формули для розрахунку інтегративних показників неспецифічної імунореактивності, запалення та ендогенної інтоксикації та методи статистичної обробки отриманих даних.

Третій та четвертий розділи дисертації присвячені результатам проведених досліджень. Третій розділ складається з трьох підрозділів. Дисертантом було встановлено, що при хронічному вірусному гепатиті С преважали особи молодого віку, чоловічої статі, з 1в генотипом HCV, помірним фіброзом печінки і мінімальною активністю. У хворих найбільш вираженими були астеновегетативний синдром, відчуття тяжкості у правому підребер'ї, при об'єктивну обстеженні – гепатомегалія. Хвороба супроводжувалася лейкоцитопенією, еритроцитопенією, зниженням вмісту гемоглобіну, тромбоцитопенією, підвищенням вмісту лімфоцитів і ШОЕ, гіперферментемією.

Автором було встановлено, що у хворих перед початком лікування, порівняно зі здоровими, спостерігається зменшення кількості тромбоцитів та сегментоядерних нейтрофілів, а також збільшення кількості лімфоцитів. Після 4 тижнів лікування в обстежених, що отримували подвійну і потрійну терапію зменшується кількість лейкоцитів, еритроцитів та підвищується ШОЕ, а при

подвійній терапії - додатково кількість тромбоцитів. При використанні препаратів прямої противірусної дії через місяць зменшився лише вміст еритроцитів та збільшилась ШОЕ, а на 12 тижні встановлено зменшення вмісту гемоглобіну.

У роботі вказано, що перед початком лікування, біохімічний аналіз крові характеризується збільшенням концентрації білірубину, активності трансаміназ. Після четвертого тижня терапії у хворих, що перебувають на подвійній та потрійній терапії зменшується активність трансаміназ та підвищується вміст білірубину і лужної фосфатази. На 12 тижні у цих пацієнтів знижуються показники загального білірубину, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гаммаглутамілтранспептидази, креатиніну, але підвищується коефіцієнт де Рітиса. У пацієнтів на безінтерфероновій терапії після 4 тижня зменшується концентрація загального білірубину, активність трансаміназ, лужної фосфатази і залишається сталим до закінчення лікування.

Зміни інтегративних показників вказують на превалювання клітинного імунітету, виразне запалення з переважанням автоімунного компоненту. У хворих з інтерфероновмісною терапією показники, що вказують на домінування клітинного імунітету посилюються, а на 12 тижні знижуються. Індекси, які свідчать про запалення автоімунного генезу залишаються високими весь період лікування. В осіб, які отримують препарати прямої противірусної дії, підвищуються показники, що вказують на посилення запалення на 4 тижні та інтоксикацію, викликану автоімунним процесом.

Лішневською А. Г. встановлено, що у хворих з інтерфероновмісними схемами ПВТ за 12 тижнів лікування збільшується антитіла до пероксидази щитоподібної залози, зменшується кількість хворих з негативними антинуклеарними та антимітохондріальними антитілами та збільшується частота хворих з позитивними антитілами або такими, що знаходяться на межі норми.

Дисертанткою підтверджено, що при збільшенні ступеню фіброзу за шкалою METAVIR та індексів оцінки фіброзу печінки, підвищується ймовірність виникнення телеангіектазій, спленомегалії. Пряма кореляція

фіброзу печінки з інтегративними показниками свідчить про наростання інфекційно-запального процесу, підтверджує наростання автоімунних процесів, зниження імунореактивності та зростання неупорядкованості лейкоцитарної формули.

У розділі 4 автором встановлено, що хворі на вірусний гепатит мають вищий рівень галектину-9, порівняно зі здоровими. При цьому у хворих підвищення вмісту галектину-9 вище 3929 пг/мл вказує на збільшення ступеню фіброзу, що дає підставу вчасно діагностувати цироз. Доведено, що використання інтерфероновмісних схем значно збільшувало вміст лектину у пацієнтів. Підвищення концентрації галектину-9 корелювало із збільшенням показників фіброзу, коефіцієнтом де Рітіса та зменшенням кількості тромбоцитів, що підтверджує доцільність визначення кількості галектину-9 у сироватці крові хворих на хронічний вірусний гепатит С для встановлення фіброзу печінки. Дисертанткою було доведено, що при концентрації галектину-9 вище 8360 пг/л на 4 тиж. інтерфероновмісної ПВТ слід враховувати високу ймовірність розвитку автоімунних процесів, що підтверджується виявленням позитивних ANA на 12 тиж.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» Лішневська А.Г. з глибоким розумінням та знанням піднятої проблеми аналізує результати власних досліджень, порівнює їх з даними інших вітчизняних та закордонних авторів, піднімає дискусійні питання та адекватно вирішує їх. При цьому Лішневська А. Г. використала достатню кількість вітчизняних та зарубіжних джерел сучасної наукової медичної літератури.

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

Дисертаційна робота Лішневської Анастасії Геннадіївни «Клінічні, лабораторні та імунологічні зміни при вірусному гепатиті С, залежно від ступеня фіброзу печінки і лікування» є фрагментом 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). Дисертант була виконавцем окремих частин вказаної науково-дослідницької роботи.

#### **4. Новизна дослідження та одержаних результатів.**

У дисертації Лішневська Анастасія Геннадіївна вперше встановила можливість визначення наявного ЦП, прогнозування автоімунних процесів у хворих на ХВГС на підставі визначення концентрації галектину-9 ( $p < 0,05$ ).

Автором об'єктивно доведено та статистично підтверджено можливість орієнтовного визначення ступеня фіброзу у хворих на хронічний вірусний гепатит С з метою вчасної діагностики стану печінки на підставі розрахунку FIB-4.

Дисертанткою суттєво поглиблені уявлення про взаємозв'язки змін клінічних, гематологічних, біохімічних та інтегративних показників у хворих на хронічний вірусний гепатит С залежно від ступеню фіброзу та застосованої схеми протівірусної терапії.

Дисертантка розробила додаток для Android для розрахунку індексів фіброзу печінки. Автором отримано патент на корисну модель «Спосіб оптимізації розрахунку ступеню фіброзу з використанням неінвазивних індексів у хворих на хронічні вірусні гепатити з застосуванням мобільного додатку» (№144948. Україна, МПК G01N 33/49 (2006.01)).

#### **5. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях, апробація результатів дисертації.**

За результатами проведеного дослідження опубліковано 25 наукових праць: 1 стаття, яка індексується у БД Scopus, 1 стаття – БД WoS, 2 статті - у наукових періодичних виданнях інших держав (1 з них – у виданнях країни Європейського Союзу (Польща)); 4 статті у наукових фахових виданнях України; 16 тез у матеріалах Міжнародних та Всеукраїнських конференцій; отримано 1 патент на корисну модель України. Сукупність усіх публікацій повністю відображає викладені у дисертації результати дослідження, що відповідає

вимогам Наказу МОН «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук» від 23.09.2019 р. № 1220. Необхідно вказати, що опубліковані наукові праці у достатньому обсязі відображають зміст наукової роботи.

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-інтерна: 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).

#### **6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.**

Отримані дисертанткою нові дані про клінічні, гематологічні, біохімічні, імунологічні особливості хронічного вірусного гепатиту С суттєво розширюють сучасні уявлення про вказану нозологію, що має важливе науково-практичне значення. Дисертанткою обґрунтовано доцільність визначення галектину-9 хворим на хронічний вірусний гепатит С. Глибокий аналіз результатів клінічних, гематологічних, біохімічних, імунологічних досліджень та розрахунків інтегративних показників дозволив встановити оптимальний перелік методів, які доцільно використати для вчасної діагностики фіброзу печінки.

Важливе практичне значення має розроблений автором дисертації патент «Спосіб оптимізації розрахунку ступеню фіброзу з використанням неінвазивних індексів у хворих на хронічні вірусні гепатити з застосуванням мобільного додатку» (№144948. Україна, МПК G01N 33/49. Опубл. 10.11.2020).

Слід вказати, що результати проведеного дослідження та розроблені на їх основі рекомендації впроваджені у навчальний та науковий процес клінічних кафедр: кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету (Акт про впровадження від 18.05.21), кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського державного медичного університету (Акт про впровадження від 6.05.21), кафедри інфекційних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (Акт про впровадження від 27.05.21), кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету (Акт про впровадження від 10.02.21), кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Української медичної стоматологічної академії (Акт про впровадження від 14.04.21).

Отримані результати наукової роботи впроваджені в практичну медичну діяльність лікувально-профілактичних закладів: 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).

Отримані результати дозволяють розширити уявлення про особливості діагностики фіброзу печінки, оцінити виразність неспецифічної реактивності, запалення та ендогенної інтоксикації.

### **7. Недоліки дисертації щодо змісту та оформлення.**

Дисертаційна робота Лішневської Анастасії Геннадіївни «Клінічні, лабораторні та імунологічні зміни при вірусному гепатиті С, залежно від ступеня фіброзу печінки і лікування» є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке в цілому можна оцінити позитивно. Принципових недоліків щодо структури, змісту, оформлення та обсягу представлена дисертація не має. Інколи у тексті дисертації зустрічаються друкарські та стилістичні помилки, некоректно побудовані речення.

Наведені зауваження мають виключно технічний характер та не зменшують науково-теоретичної та практичної цінності дисертаційної роботи Лішневської Анастасії Геннадіївни.

При рецензуванні представленої дисертації до її автора виникли наступні запитання:

1. Яка ефективність застосованих в дослідженні схем противірусної терапії щодо формування стійкої вірусологічної відповіді?

2. Які на сьогодні в літературі є патогенетичні пояснення щодо механізму профіброгенної дії галектину-9?

3. Чим можна пояснити підвищення рівня галектину-9 у хворих на хронічний вірусний гепатит С після проведення противірусного лікування інтерферон-вмісними схемами?

## **8. Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.**

Отримані Лішневською Анастасією Геннадіївною дані при виконанні дисертації суттєво розширюють сучасні уявлення про діагностику фіброзу та клініко-лабораторні особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту С і їх доцільно впровадити у навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять на кафедрах інфекційних хвороб вищих медичних закладів і використати при написанні підручників, посібників та монографій.

Спосіб оптимізації розрахунку ступеню фіброзу з використанням неінвазивних індексів у хворих на хронічні вірусні гепатити з застосуванням мобільного додатку варто впровадити у практичну роботу лікарів інфекційних лікарень.

## **9. Відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Підсумовуючи вище зазначене, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Лішневської Анастасії Геннадіївни «Клінічні, лабораторні та імунологічні зміни при вірусному гепатиті С, залежно від ступеня фіброзу печінки і лікування» за змістом і оформленням повністю відповідає вимогам п.10, п. 11 «Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 року № 167 (зі змінами від 21.10.2020 року № 979 та від 09.06.2021 року № 608), відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Доктор медичних наук, професор,  
завідувачка кафедри інфекційних  
хвороб Запорізького державного  
медичного університету



Олена РЯБОКОНЬ

Володимир В.Б.