

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри інфекційних хвороб
з курсом епідеміології Вінницького національного університету
ім. М. І. Пирогова МОЗ України

Мороз Лариси Василівни

на дисертаційну роботу здобувача кафедри інфекційних хвороб
Запорізького державного медичного університету МОЗ України

Калашника Кирила Вадимовича

на тему: «Діагностична значимість поліморфізму генів інтерлейкінів в
розвитку змішаної кріоглобулінемії при хронічному гепатиті С та
прогнозуванні ефективності противірусного лікування»,
представлену до захисту у спеціалізовану Вчену раду ДФ 17.600.021
Запорізького державного медичного університету, що утворена наказом
МОН України від 20.01.2021 р. №72 для розгляду та проведення разового
захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань
«Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертації

На сьогодні в Україні розповсюдженість ХГС значно перевищує
регіональні показники та складає 5,0 %. Загалом у світі згідно останніх даних
ВООЗ нараховується 71 мільйон хворих на ХГС. Висока смертність хворих
пов'язана не лише із розвитком цирозу печінки та гепатоцелюлярної
карциноми, а з позапечінковими проявами. Найчастішим проявом є змішана
кріоглобулінемія, яка є результатом надмірної антигенної стимуляції В-
лімфоцитів з наступною появою циркулюючих імунних комплексів що
відкладаються у стінці судин та викликають імуноопосередковане запалення
із автоімунним компонентом. Класичним проявом зміненого

кріоглобулінемічного синдрому є триада Мельцера що включає у себе виражену загальну слабкість, артралгії та шкірна пурпура.

Одними з ключових ланок у патогенезі змішаної кріоглобулінемії вважається роль ІЛ-6 та ІЛ-17 через їх участь у запаленні як при інфекційних, так і аутоімунних процесах. Під час дослідження цих та інших інтерлейкінів було виявлено, що на їх вміст можуть впливати поліморфізми генів, що їх кодують. Це може змінювати ступінь активності цитокінів та змінювати перебіг захворювання.

Суттєвих змін зазнали сучасні підходи до ПВТ у хворих на ХГС через появу нових препаратів з прямим механізмом протівірусної дії. Це дозволило значно скоротити тривалість лікування та підвищити ефективність. Згідно з існуючими міжнародними рекомендаціями, переважна більшість схем ПВТ включають софосбувір (SOF). В Україні з 2015 року з'явилася можливість ПВТ хворих на ХГС за сучасною схемою лікування peg-IFN+SOF+RBV, яка триває лише 12 тижнів незалежно від генотипу вірусу HCV. Поява нових комбінованих схем лікування потребує пошуку нових прогностичних предикторів успішності терапії.

Таким чином, дисертаційна робота Калашника К.В., яка присвячена вивченню діагностичній значимості поліморфізму генів інтерлейкінів в розвитку змішаної кріоглобулінемії при хронічному гепатиті С та прогнозуванні ефективності протівірусної терапії, є актуальною проблемою сучасної інфектології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом наукової праці кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету «Оптимізація ранньої діагностики та лікування хворих на найбільш поширені інфекційні захворювання, що перебігають на тлі коморбідної патології у дорослих та дітей» (№ державної реєстрації 0117U006956). У межах зазначеної теми дисертантом особисто проведено підбір, комплексне клініко-

лабораторне обстеження, динамічне спостереження та лікування хворих на ХГС.

Ступінь обґрунтованості та 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. Наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Калашника К.В. обґрунтовані глибоким дослідженням 149 хворих на ХГС та 45 здорових людей із застосуванням комплексних загально-клінічних, лабораторних, імуноферментних, молекулярно-генетичних, а також сучасних статистичних методів дослідження хворих. Застосовані дисертантом методи сучасні, високоінформативні, адекватні поставленій меті та завданням дослідження.

В роботі наведено 38 таблиць та 15 рисунків, а також 2 клінічних випадки, що також підтверджує обґрунтованість та достовірність основних положень, висновків та рекомендацій дисертаційної роботи. Перелік використаної літератури містить 241 джерело, із них 28 кирилицею, та 213 латиницею. Матеріали дисертаційної роботи достатньо висвітлені в наукових публікаціях, впроваджені в практику охорони здоров'я та навчальний процес.

Таким чином, основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, висвітлені у дисертаційній роботі Калашника К.В. відображають повний обсяг отриманих результатів, є обґрунтованими та достовірними.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Дисертантом на підставі аналізу отриманих даних встановлено клініко-прогностичне значення поліморфізму гену ІІ-6 (rs 1800795) в розвитку змішаної кріоглобулінемії у хворих на ХГС. Був виявлений зв'язок між генотипом СС поліморфізму гену ІІ-6 (rs1800795) та вмістом його цитокіну у сироватці крові в межах референтних значень, що було

прогностично сприятливим щодо формування СВВ 24 при проведенні ПВТ за схемою peg-IFN α +SOF+RBV.

Поглиблено уявлення щодо прогностичних факторів ефективності ПВТ у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією та з'ясовано особливості динаміки імунологічних змін при проведенні лікування за схемою peg-IFN α +SOF+RBV. Уточнені наукові дані про імунопатогенез HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії, зокрема у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією за наявності CG/GG-генотипів поліморфізму гену ІІ-6 (rs 1800795) імунологічні порушення найбільш виражені.

Теоретичне значення отриманих результатів

Отримані основні положення та результати дисертаційної роботи дозволили поглибити та деталізувати дані щодо імунопатогенезу ХГС та HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії, надано дані щодо впливу однонуклеотидного поліморфізму на перебіг захворювання та прогнозування успішності завершення ПВТ.

Практичне значення отриманих результатів

Дисертантом для практичного використання розроблено рекомендації щодо визначення поліморфізм гену ІІ-6 в локусі rs1800795 хворим на ХГС для виділення пацієнтів з високим ризиком розвитку змішаної кріоглобулінемії.

Створено та запропоновано дискримінантну модель для стратифікації хворих на ХГС з високим ризиком відсутності формування СВВ при проведенні ПВТ за схемою peg-IFN α +SOF+RBV.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Основні положення дисертаційної роботи мають важливе значення у клінічному та педагогічному контексті сучасних інфекційних хвороб.

Запропоновані автором діагностичні критерії дозволяють спрогнозувати успішність завершення ПВТ за схемою peg-IFN α +SOF+RBV у хворих на ХГС із HCV-асоційованою змішаною кріоглобулінемією.

Отримані результати дослідження впроваджені в практику роботи КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР м. Запоріжжя, КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» ХОР м.Харків, інфекційного відділення КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1» м. Вінниця, Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Івано-Франківськ

Теоретичні положення дисертації впроваджені у навчальний процес кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

Результати дисертаційного дослідження опубліковані у 19 наукових працях (18 публікацій та 1 патент на корисну модель), з них 7 статей, серед яких 4 – у фахових наукових виданнях України (2 статті відносяться до міжнародної наукометричної бази «Web of Science»); 3 статті – у виданнях інших держав, 1 з яких надрукована у журналі, який включено до наукометричної бази «Scopus»; 1 стаття у науковому виданні зарубіжної країни, яка входить до Європейського Союзу (Польща); 1 стаття у науковому виданні Республіки Білорусь, 11 тез у матеріалах конгресів та конференцій.

Структура та зміст дисертації

Дисертаційна робота викладена на 222 сторінці і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів,

висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, із них кирилицею – 28, латиницею – 213 та додатків. Роботу ілюстровано 38 таблицями, 15 рисунками. Таблиці та рисунки конкретні, містять необхідний матеріал та відповідають змісту роботи.

Вступ написаний повноцінно згідно вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії, включає обґрунтування теми роботи, чітко сформульовану мету та задачі дослідження, методи дослідження, наукову новизну та практичне значення, особистий внесок та публікації за темою дисертаційної роботи.

Розділ 1 «Сучасні уявлення про механізми формування та особливості клінічних проявів HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії, підходи до противірусного лікування ХГС та предиктори його ефективності» містить 4 підрозділи, в яких в повному обсязі проаналізовано літературні наукові дані щодо імунопатогенетичних механізмів розвитку змішаної кріоглобулінемії, впливу одонуклеотидних поліморфізмів на перебіг хвороб печінки особливо у зв'язку із ВГС. Було висвітлено сучасні принципи ПВТ у хворих на ХГС зі змішаною кріоглобулінемією що використовуються як в усьому світі, так і в Україні.

Дисертантом опрацьована велика кількість сучасних літературних джерел за темою дисертаційної роботи, висвітлені протиріччя в існуючих наукових дослідженнях та проблемні питання, які потребують поглибленого вивчення. Обґрунтований напрямок власного дослідження, хоча без деталізації вибору саме конкретних ІІ-6 та ІІ-17.

Розділ 2 містить 3 підрозділи та присвячений розкриттю дизайну дослідження та клінічної характеристики обстежених хворих на ХГС, здорових осіб контрольної групи, чітко роз'яснено критерії включення та виключення з дослідження. У розділі представлений детальний опис використаних сучасних методів загально-клінічного, лабораторного та спеціальних досліджень, обґрунтовано доцільність та адекватність їх використання. Описана схема лікування, яка використовувалась в ПВТ та

обґрунтована причина вибору. Описано та обґрунтовано використання в дослідженні методів статистичної обробки даних, які є сучасними та відповідають вирішенню поставленої мети.

Розділ 3 «Клініко-лабораторна характеристика хворих на хронічний гепатит С залежно від однонуклеотидного поліморфізму генів інтерлейкіну-6 (rs 1800795), інтерлейкіну-17 (rs 612242) та наявності змішаної кріоглобулінемії» викладений на 17 сторінках і містить 3 підрозділи, які присвячені впливу поліморфізму генів ІЛ-6 та ІЛ-17 на клініко-лабораторні прояви та перебіг ХГС за наявності змішаної кріоглобулінемії. Розділ ілюстровано 3 рисунками.

За результатами отриманих даних автором встановлений вплив однонуклеотидного поліморфізму гену ІЛ-6 на хронізацію HCV-інфекції.

У розділі 4 «Взаємозв'язки однонуклеотидного поліморфізму генів інтерлейкінів 6 (rs 1800795) та 17 (rs 612242) з імунологічними порушеннями та розвитком змішаної кріоглобулінемії у хворих на хронічний гепатит С» представлено дані щодо змін вмісту ІЛ-6, ІЛ-17, ревматоїдного фактору (загального, IgM та IgA) залежно від поліморфізму генів ІЛ-6 (rs 1800795) та ІЛ-17 (rs 612242) та наявності змішаних кріоглобулінів. Було виявлено достовірне підвищення обох досліджуваних інтерлейкінів у сироватці крові хворих на ХГС при порівнянні зі здоровими людьми. Для вмісту ІЛ-6 у сироватці крові було визначено достовірний зв'язок із поліморфізмом гену, що його кодує, на відміну від вмісту ІЛ-17 де такого зв'язку виявлено не було. Проведений аналіз показників гемограми та біохімічних параметрів крові залежно від поліморфізму гену ІЛ-6 (rs 1800795) та ІЛ-17 (rs 612242) у хворих на ХГС. Визначені кореляційні зв'язки між імунологічними змінами у крові хворих на ХГС зі змішаними кріоглобулінами та рівнем фібротичних змін у печінці та активністю АСТ. Розділ ілюстровано 4 рисунками та 12 таблицями, включає 3 підрозділи та резюме. Проведено глибокий статистичний аналіз отриманих даних із використанням непараметричних методів.

У розділі 5 «Ефективність противірусної терапії лікування хворих на хронічний гепатит С залежно від однонуклеотидного поліморфізму генів інтерлейкінів 6 (rs 1800795) та 17 (rs 612242), динаміка імунологічних змін при різних результатах лікування та наявності змішаної кріоглобулінемії» дисертантом наведена характеристика динаміки вмісту ІІ-6 в сироватці крові хворих на ХГС залежно від поліморфізму гену ІІ-6 (rs 1800795) протягом курсу ПВТ за схемою peg-IFN α +RBV+SOF. Найнижчий вміст ІІ-6 мав сприятливе прогностичне значення у досягненні СВВ 24. Оцінювалася динаміка змін основних біохімічних параметрів крові. Визначені кореляційні зв'язки між поліморфізмом гену ІІ-6 та негативацією HCV-RNA в крові як на момент завершення лікування, так й досягнення СВВ 24. Була розрахована модель на основі дискримінантного аналізу для прогнозу успішності ПВТ за схемою peg-IFN α +RBV+SOF. Даний розділ висвітлений на 36 друкованих сторінках, включас 4 підрозділи, 17 таблиць, які відповідають змісту розділу, наведені клінічні випадки із практики та резюме. Ретельно та детально проведено статистичний аналіз отриманих даних.

У розділі 6 наведено узагальнення отриманих даних та порівняння результатів дослідження з існуючими положеннями та уявленнями, висвітленими в літературних наукових джерелах. Розділ надруковано на 18 сторінках, написано професійно, коректно. Продемонстровано навички критичного мислення та співставлення власних результатів із даними, отриманими іншими дослідниками, що свідчить про високий рівень наукової кваліфікації автора.

Висновки добре сформульовані, конкретні, обґрунтовані, повністю відповідають змісту отриманих результатів дослідження та поставленій меті та завданням дослідження. Практичні рекомендації, що запропоновані автором на підставі висновків дослідження, мають безперечну наукову та практичну цінність.

Список використаних джерел (241 джерело) складений відповідно вимогам ДАК та містить друковані праці дисертанта.

Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам

Основні теоретичні, наукові та практично-прикладні положення дисертаційної роботи Калашника К.В. відображені в анотації у повному обсязі. Дисертація відповідає спеціальності 222 «Медицина». Дисертаційна робота є завершеною науковою працею.

Поряд з позитивною оцінкою роботи, слід відмітити ряд зауважень:

1. У дисертаційній роботі є поодинокі орфографічні та граматичні помилки, невдалі стилістичні вислови.
2. Деякі таблиці перевантажені інформацією, бажано їх розділити.

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

У дискусії хотілося б отримати відповіді на питання:

1. Чи були включені у дослідження хворі на ХГС, які раніше отримували протівірусну терапію за іншими схемами? Чи відрізнялись результати протівірусного лікування у цих хворих?
2. Чи впливав рівень фібротичних змін у печінці на ефективність протівірусної терапії за схемою peg-IFN+RBV+SOF?

Висновок

Дисертаційна робота Калашника Кирила Вадимовича на тему «Діагностична значимість поліморфізму генів інтерлейкінів в розвитку змішаної кріоглобулінемії при хронічному гепатиті С та прогнозуванні ефективності протівірусного лікування» на здобуття ступеню доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», являє собою самостійно виконану закінчену наукову працю, яка проведена із застосуванням сучасних методів клінічного дослідження, має наукову новизну, практичну значимість, адекватна поставленій меті та задачам. Основні результати, нові наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації, повністю опубліковані в наукових працях,

зарахованих за темою дисертації, в роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Зроблені зауваження не мають принципового значення і не зменшують наукову та практичну цінність роботи. Дисертаційна робота Калашника К.В. «Діагностична значимість поліморфізму генів інтерлейкінів в розвитку змішаної кріоглобулінемії при хронічному гепатиті С та прогнозуванні ефективності протівірусного лікування» повністю відповідає вимогам, передбаченим п. 10, 11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року (зі змінами, внесеними відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 21 жовтня 2020 року № 979), відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
з курсом епідеміології Вінницького національного
університету ім. М. І. Пирогова МОН України
доктор медичних наук, професор



Л.В. Мороз

