

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Рябокони Олени Вячеславівни на дисертаційну роботу Климанської
Людмили Анатоліївни на тему “Особливості діагностики та лікування
ВІЛ-інфекції у хворих з позалегеневими формами туберкульозу”, подану до
спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 на здобуття наукового ступеню
кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби

Актуальність роботи.

Дисертаційна робота Климанської Людмили Анатоліївни присвячена актуальній проблемі інфектології, а саме ВІЛ-інфекції, коморбідною з туберкульозом (ТБ). В умовах сьогодення ВІЛ-інфекція та ТБ набули масштабів пандемії, зокрема зростає кількість випадків коморбідної патології, при розвитку якої виникають певні труднощі ранньої діагностики, а в подальшому значні проблеми в лікуванні, що обумовлює високий показник летальності серед цієї категорії хворих.

Україна на сьогодні залишається регіоном з високим поширенням ВІЛ, за темпами розвитку епідемії посідає 2-е місце в європейському регіоні та п'яте місце у світі. Як і в країнах Європи, в Україні збільшується частка коінфікованих ВІЛ/ТБ хворих. ТБ в Україні є основною опортуністичною інфекцією і головною причиною смерті хворих зі СНІДом. При цьому існує проблема пізньої діагностики як ВІЛ-інфекції, так і ТБ, особливо це стосується позалегеневого туберкульозу (ПЛТБ), якій виникає, як правило, на тлі просунутого імунодефіциту. Труднощі ранньої клінічної діагностики ПЛТБ у хворих на ВІЛ-інфекцію пояснюються відсутністю патогномонічних ознак та переважанням неспецифічних проявів над органічними ураженнями, що потребує проведення досліджень в цьому напрямку. При цьому в сучасній літературі практично відсутні роботи щодо з'ясування клініко-лабораторних особливостей перебігу ВІЛ/ПЛТБ залежно від локалізації ПЛТБ.

Незважаючи на існування сучасних міжнародних протоколів щодо лікування хворих на ВІЛ-інфекцію та ТБ, які регулярно оновлюються, смертність серед хворих з ВІЛ/ПЛТБ залишається високою, а при генералізованих формах та ураженні ЦНС сягає 70-80 %. Дані літератури щодо лікування ПЛТБ різної локалізації у ВІЛ-інфікованих пацієнтів вкрай обмежені. Тому дисертаційна робота Климанської Л.А., яка присвячена саме з'ясуванню особливостей перебігу ВІЛ/ПЛТБ у хворих з різною локалізацією ПЛТБ, на підставі яких удосконалено ранню діагностику ПЛТБ у ВІЛ-інфікованих та тактику лікування залежно від локалізації ПЛТБ, є безперечно актуальною та своєчасною.

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

Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О.Богомольця «Проблеми коінфекції ВІЛ та інших інфекційних захворювань в сучасних умовах» (державний номер 011U002431).

Наукова новизна одержаних результатів.

Результати, що отримані при виконанні дисертаційної роботи Климанською Л.А. мають наукову новизну, а саме вперше встановлені клініко-лабораторні особливості коінфекції ВІЛ/ПЛТБ залежно від локалізації ПЛТБ. Доведено, що ВІЛ/ПЛТБ, порівняно з ВІЛ-інфекцією IV клінічної стадії без ТБ, незалежно від локалізації ПЛТБ характеризувалася більш повільним розвитком хвороби, проте значне зниження CD4-лімфоцитів (на 50 кл/мкл та більше) відбувалося у 94,6 % хворих на ВІЛ-інфекцію за 3-6 місяців до встановлення діагнозу ПЛТБ. Показано, що при ТБ КСС в клініці домінував больовий синдром відповідно локалізації ураження на тлі помірно вираженого інтоксикаційного синдрому ($p < 0,001$). При ПЛТБ лімфатичної системи, плеври та МЛ ПЛТБ у хворих на ВІЛ-інфекцію спостерігалися тяжкий інтоксикаційний синдром, анемія ($p < 0,01$), тромбоцитопенія, гіпоальбумінемія ($p < 0,001$),

найнижчі показники кількості CD4-лімфоцитів ($p < 0,05$), які виявилися певними предикторами летального результату при лікуванні цих пацієнтів ($p < 0,05$).

В дисертаційній роботі уточнено наукові дані щодо особливостей проведення комбінованої терапії хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ. Встановлено, що АРТ покращує безпосередні результати терапії та прогноз на дворічне виживання хворих з ВІЛ/ПЛТБ ($p < 0,001$). Не встановлено різниці у ефективності АРТ при призначенні її вже на тлі інтенсивної чи підтримуючої фази АМБТ ($p > 0,05$). Призначення АРТ хворим з недиагностованим вчасно ПЛТБ виявилось небезпечним у плані летальності ($p < 0,05$). Доведено, що частота розвитку СВІС у хворих на ВІЛ-інфекцію не залежала від наявності ПЛТБ ($p > 0,05$), проте його розвиток у хворих з ВІЛ/ПЛТБ підвищував ризик летальності ($p < 0,01$).

Дисертанткою поглиблено уявлення про динаміку імунологічних змін у хворих на ВІЛ/ПЛТБ залежно від локалізації процесу та результатів лікування. Доведено, що найбільш повільним відбувалося зростання кількості CD4-лімфоцитів у пацієнтів з МЛ ПЛТБ ($p < 0,05$) та у хворих з ураженням лімфатичної системи ($p < 0,05$), а за наявності ТБ КСС темпи підвищення їх кількості у хворих не відрізнялися ($p > 0,05$) від пацієнтів без ПЛТБ. В разі летальних випадків у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ частіше, ніж у хворих без ПЛТБ, було відзначено рівень CD4-лімфоцитів < 50 кл/мкл (58,3 % проти 25,5 %, $p < 0,01$) та імунологічна невдача із збереженням низького рівня CD4-лімфоцитів < 100 кл/мкл на тлі АРТ (33,3 % проти 9,1 %, $p < 0,05$).

Практичне значення отриманих результатів.

Проведений аналіз отриманих в ході дослідження клініко-лабораторних та імунологічних особливостей перебігу коінфекції ВІЛ/ПЛТБ можуть бути використані практичними лікарями для ранньої діагностики ПЛТБ у ВІЛ-інфікованих хворих шляхом своєчасного розширення об'єму специфічного обстеження на ТБ, оптимізації спостереження та моніторингу за пацієнтами з ВІЛ/ПЛТБ під час комплексної терапії, а також по її завершенні.

Дисертанткою доведено, що хворих на ВІЛ-інфекцію на тлі значного імунодефіциту до початку АРТ слід ретельніше обстежувати на ПЛТБ. Необхідно враховувати, що зниження CD4-лімфоцитів (більш ніж на 50 кл/мкл) відбувається на 3-6 місяців раніше, ніж маніфестація неспецифічних клінічних проявів (загальної слабкості, блідості, пітливості, значної втрати маси тіла), органних уражень (асиметричної лімфаденопатії, наявність больового синдрому) та неспецифічних лабораторних змін (прогресування анемії, тромбоцитопенії, пришвидшення ШОЕ). В обстеження необхідно додати КТ ОГП (виявлення та оцінка внутрішньогрудної лімфаденопатії), суглобів, хребта за наявності відповідних скарг; КТ черевної порожнини при виявленні під час УЗД внутрішньочеревної лімфаденопатії; при наявності вогнища запалення – дослідження пункційного (резекційного) матеріалу на МБТ, цитологічне, гістологічне дослідження, спрямувати хворого на консультацію до фтизіатра.

При лікуванні хворих на конфекцію ВІЛ/ПЛТБ АРТ необхідно призначати при всіх клінічних формах ПЛТБ. За наявності прогностично несприятливих факторів для успішного лікування (вираженої анемії, тромбоцитопенії, гіпоальбумінемії, кількості CD4-лімфоцитів <50 кл/мкл) доцільно призначати лікування для корекції гематологічних порушень.

Результати роботи впроваджені в роботу інфекційних відділень Київської міської клінічної лікарні № 5, Київської міської клінічної лікарні № 4. Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця, НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України при проведенні практичних занять і лекцій для лікарів-інтернів та лікарів-слухачів зі спеціальності «Інфекційні хвороби».

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, оцінка змісту дисертації.

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 175 сторінках основного тексту та складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і

узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 208 джерел (із них 72 кирилицею та 136 латиною). Дисертація ілюстрована 27 таблицями та 15 рисунками, з яких 5 фото.

У **вступі** автор обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, вказує новизну і практичне значення. Чітко сформульовані актуальність, визначено напрямки власного дослідження, сформульовані мета і завдання дослідження. Всі підрозділи вступу оформлені згідно існуючих вимог.

В **Розділі 1 “Огляд літератури”** дисертанткою ретельно проаналізовані сучасні літературні дані, що демонструють значну актуальність вивчення коінфекції ВІЛ/ПЛТБ. Показано, коінфекція ВІЛ/ТБ є значною проблемою в плані діагностики та лікування, спостерігається висока смертність серед коінфікованих: у 2016 році померли близько 40 % коінфікованих ВІЛ/ТБ проти 16 % хворих, що мали лише ТБ.

Аналіз даних літератури дозволив дисертантці довести, що епідемія ВІЛ/ТБ в Україні має певні особливості, оскільки саме ТБ є найбільш поширеною опортуністичною хворобою: у 2017 році 50,1% смертей серед хворих зі СНІДом спричинив саме ТБ. Має місце пізня діагностика: у 2017 році серед вперше виявлених випадків ВІЛ 58 % склали хворі з просунутим імунодефіцитом. Від 50% до 80% випадків коінфекції ВІЛ/ПЛТБ на стадії СНІДу діагностується за результатами автопсії. Обидві епідемії підтримуються за рахунок прихованого компоненту – невиявленими залишаються 20 % хворих з ВІЛ та 23 % хворих на ТБ. Проте незважаючи на високу актуальність цієї коморбідної патології наразі не існує чіткого алгоритму клінічної діагностики ПЛТБ у ВІЛ-інфікованих.

Окремий підрозділ огляду літератури присвячений епідеміології коінфекції ВІЛ/ПЛТБ. Показано, що за оціночними даними для ВІЛ-інфікованих ризик захворіти на ТБ у 20 разів вище, порівняно з ВІЛ-негативними особами. У ВІЛ-інфікованих ТБ може розвинути на будь-якій стадії, однак ризик розвитку ТБ зростає з прогресуванням імунодефіциту. При

цьому при зниженні рівня CD4-клітин до 200 кл/мкл та нижче ТБ набуває нетипових клінічних ознак, зростає частота ПЛТБ.

Дисертанткою продемонстровано, що дані про розвиток ПЛТБ у ВІЛ-інфікованих мають певні протиріччя, тому достовірно не відома частота розвитку ПЛТБ різної локалізації у хворих на ВІЛ-інфекцію. Це обумовлено нез'ясованістю особливостей клінічної симптоматики коінфекції ВІЛ/ПЛТБ, зокрема за умов різної локалізації ПЛТБ.

В огляді літератури Климанською Л.А. показано, що мають місце не лише труднощі клінічної діагностики, а й труднощі щодо підтвердження ПЛТБ у ВІЛ-інфікованих. Зокрема продемонстровано, що при коінфекції ВІЛ/ПЛТБ результативність мікроскопії та бактеріологічних досліджень досить низька через незначну кількість збудника та його нерівномірний розподіл в матеріалі. Доведено необхідність застосування цілого комплексу лабораторних, інструментальних та морфологічних досліджень для діагностики ПЛТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

В окремому підрозділі проаналізовані сучасні міжнародні рекомендації та нормативні документи МОЗ України щодо лікування хворих на ВІЛ-інфекцію та ПЛТБ. Продемонстровано, що незважаючи на сучасні підходи до лікування із застосуванням комбінованої терапії, що включає АМБТ та АРТ, результат лікування хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ має низьку ефективність, а дослідження щодо терапії саме цієї коінфекції наразі дуже обмежені. Аналіз літературних джерел дозволив дисертантці показати, що комбінована терапія коінфекції ВІЛ/ПЛТБ на сьогодні залишається недостатньо вивченою та потребує подальших досліджень для визначення оптимальних підходів до лікування хворих з ВІЛ/ПЛТБ, об'єктивних орієнтирів щодо прогнозування та оцінки ефективності терапії.

Розділ 2 “Матеріали та методи дослідження. Загальна характеристика обстежених хворих” дає чітку уяву про дизайн дослідження, критерії включення та виключення з дослідження, критерії постановки діагнозів ВІЛ-інфекції та ПЛТБ. В цьому розділі наведена загальна

характеристика клінічних груп хворих, які включені в дослідження. Чітко наведені принципи лікування хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ та моніторинг у процесі лікування. Описані методи, які були застосовані при обстеженні пацієнтів, а саме клінічні, біохімічні, серологічні, імунологічні, інструментальні, бактеріологічні, мікроскопічні, статистичні.

Слід зазначити, що дисертаційна робота Климанської Л.А. виконана на високому методисному рівні із застосуванням сучасних методів дослідження, а також сучасних статистичних методів при оцінці отриманих даних.

В Розділі 3 “Клінічні особливості перебігу ВІЛ-інфекції в залежності від наявності позалегенового туберкульозу” дисертанткою проаналізовано клінічні особливості проявів ВІЛ/ПЛТБ, а також клінічні особливості цієї коінфекції за умов різної локалізації ПЛТБ.

Дисертанткою доведено, що клінічні прояви коінфекції ВІЛ/ПЛТБ, на відміну від клінічних проявів ВІЛ-інфекції без ПЛТБ, мали певні особливості ($p < 0,001$), а саме: більшою виявилася тривалість хвороби до моменту встановлення діагнозу, частіше був поступовий її розвиток, більшою втрата маси тіла за час хвороби. Хворі з ВІЛ/ПЛТБ частіше мали виражену слабкість, пітливість, блідість шкіри, інтермітуючу чи періодичну фебрильну гарячку, збільшення внутрішніх і асиметрію ЛВ, значне, > 20 мм збільшення і асиметрію периферичних ЛВ, їх болючість, ущільнення, часте збільшення надключичних ЛВ.

При аналізі локалізацій ПЛТБ дисертанткою було встановлено, що найчастіше виявлявся ТБ лімфатичних вузлів (69,2%), при цьому більшість хворих мали ТБ периферичних ЛВ (61,0%).

В цьому розділі дисертанткою наведений детальний аналіз клінічних проявів залежно від локалізації ПЛТБ у хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ. Показано, що у хворих на ВІЛ-інфекцію ПЛТБ із локалізацією процесу в лімфатичних вузлах характеризувалася більш тривалим та поступовим розвитком симптомів, більшою втратою ваги за час хвороби та більшою смертністю, частішою, інтермітуючою чи періодичною гарячкою, блідістю

шкіри, пітливістю, частіше спостерігалася лімфаденопатія з асиметричним збільшенням ЛВ, формуванням конгломератів, болючістю, щільністю периферичних ЛВ, гіперемією шкіри над ними. Найбільші зміни спостерігались з боку шийних, надключичних та внутрішньогрудних ЛВ. Наявність кашлю та його характер (непродуктивний, слабкий) зумовлені стисканням збільшеними внутрішньогрудними ЛВ бронхів та трахеї.

За умов локалізації ПЛТБ виключно в плеврі, коінфекція ВІЛ/ПЛТБ характеризувалася тривалим розвитком хвороби, проте частішим гострим початком, фебрильною інтермітуючою чи періодичною гарячкою, блідістю шкіри та пітливістю, суттєвим зниженням маси тіла за час хвороби, периферичною лімфаденопатією зі збільшенням пахвових ЛВ, достовірно частішою її асиметрією, частішим ураженням внутрішніх (внутрішньогрудних) ЛВ. Частіше спостерігалися ознаки ураження дихальної системи: непродуктивний кашель, задишка, ослаблене дихання, явища плевриту та біль в грудній клітці.

У хворих з локалізацією ПЛТБ в КСС клінічні прояви коінфекції ВІЛ/ПЛТБ характеризувалися більшою тривалістю хвороби, та більшою втратою ваги, а також були встановлені особливості епідеміологічного анамнезу, а саме частіше ці хворі мали наркологічний анамнез. ПЛТБ КСС характеризувався поступовим розвитком, рідше спостерігалася фебрильна гарячка, інтоксикаційний синдром мав незначні прояви. Основною достовірною відмінністю був больовий синдром, який мали більшість пацієнтів: біль у спині (попереку, грудному відділі), грудини, правому кульшовому суглобі, що вказував на локацію ураження.

При МЛ ПЛТБ у ВІЛ-інфікованих хворих дисертанткою відзначено такі особливості ($p < 0,001$): значну втрату маси тіла, найвищу летальність, виражений інтоксикаційний синдром, частіше збільшення внутрішніх ЛВ, спленомегалію, плеврит, відповідно і біль в грудній клітці, непродуктивний кашель, діарея, біль в животі та асцит. Виявлена найвища частота проявів органних уражень у цих хворих пояснюється МЛ ПЛТБ, тобто відповідною

поліорганністю специфічного ураження з розвитком деструкції в уражених органах.

Розділ 3 добре ілюстрований не лише табличним матеріалом, а й прикладами знімків рентгенологічного дослідження хворих, фото. За матеріалами цього розділу опубліковано 4 наукові праці.

В Розділі 4 “Характеристика лабораторних показників хворих на коінфекцію ВІЛ/позалегеновий туберкульоз” наведений аналіз гематологічних, біохімічних, імунологічних та інструментальних досліджень. Показано, що у хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ частіше ($p < 0,001$) спостерігається прискорення ШОЕ до 40 мм/год та більше, анемія зі зниженням гемоглобіну до 100 г/л та нижче, тромбоцитопенія, гіпоальбумінемія. У хворих з коінфекцією ВІЛ/ПЛТБ на час встановлення діагнозу імунодефіцит більш виражений, а саме хворих з рівнем CD4-лімфоцитів < 200 кл/мкл було на 22,6 % більше ($p < 0,05$), ніж в групі хворих на ВІЛ-інфекцією без ПЛТБ. У ВІЛ-інфікованих зниження CD4-лімфоцитів до підтвердження діагнозу ПЛТБ відбувається за 3-6 місяців, та спостерігається у 2,8 разів частіше ($p < 0,001$), ніж у хворих на ВІЛ-інфекцію без ПЛТБ.

Порівняння гематологічних та імунологічних змін дозволило дисертантці виявити найбільш значущі лабораторні зміни у хворих на ВІЛ-інфекцію з МЛ ПЛТБ та найменш значущі зміни у хворих з ПЛТБ КСС. У пацієнтів з МЛ ПЛТБ найчастіше реєструвалися анемія (на 30,3%, $p < 0,05$) та тромбоцитопенія (на 21,5 %, $p < 0,05$), зниження рівня CD4-лімфоцитів < 50 кл/мкл (на 20,1 %, $p < 0,05$).

На тлі лікування в підгрупах хворих з ПЛТБ лімфатичних вузлів та МЛ ПЛТБ зростання кількості CD4-лімфоцитів було повільнішим, з достовірно меншими показниками через 3, 6 місяців в підгрупі з ПЛТБ ЛВ, а в підгрупі МЛ ПЛТБ навіть через 9 місяців лікування, порівняно з хворими на ВІЛ-інфекцію без ПЛТБ ($p < 0,05$).

В цьому підрозділі наведено порівняння діагностичної ефективності різних методів інструментального дослідження. Показано, що у хворих

ВІЛ/ПЛТБ РГ ОГК достовірно частіше, ніж КТ не виявляла патології при дослідженні ($p < 0,05$). Фіброзні зміни, збільшення внутрішньогрудних ЛВ частіше виявлялись при КТ ($p < 0,01$), однак у виявленні плевриту, деструктивних змін, петрифікатів статистичної різниці не було ($p > 0,05$). У хворих з ВІЛ/ПЛТБ при КТ частіше на 39,0 % виявлялося розширення коренів легенів, ніж в КГ ($p < 0,001$). Проведене порівняння частоти виявлення патологічних змін при КТ і УЗД ОЧП в ОГ та КГ не виявило статистично значимих відмінностей, що свідчить про досить високу інформативність УЗД для діагностики ПЛТБ з ураженнями органів черевної порожнини, ЛВ воріт печінки.

Розділ 4 добре ілюстрований табличним матеріалом, діаграмами. За матеріалами цього розділу опубліковано 3 наукові праці.

В розділі 5 “Особливості лікування хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ” проаналізовано ефективність лікування, визначено фактори, що впливають на результати терапії. Показано, що хворі на ВІЛ/ПЛТБ є найскладнішою категорією пацієнтів для лікування, летальність в якій була більшою за весь період спостереження та за період безпосереднього лікування, порівняно з хворими на ВІЛ-інфекцію без ПЛТБ (42,3% проти 18,2%, $p < 0,01$), а головною причиною летального результату був саме ТБ у 54,5 % хворих.

Доведено, що АРТ достовірно покращує безпосередні результати лікування ВІЛ/ПЛТБ – завершили курс лікування ПЛТБ - 85,2% хворих, без АРТ - 26,1% хворих ($p < 0,001$). АРТ також достовірно покращує виживання хворих у дворічний період (70,4% проти 13,0%, $p < 0,001$).

Аналіз ефективності АРТ хворих на ВІЛ/ПЛТБ показав покращення результатів лікування в усіх підгрупах хворих, проте за умов локалізації уражень ЛВ та МЛ ПЛТБ результати АРТ виявилися найгіршими.

Особливістю перебігу ВІЛ-інфекції коморбідною з МЛ ПЛТБ виявилось достовірно ($p < 0,01$) частіше виникнення СВІС, порівняно із хворими з ВІЛ-інфекцією без ПЛТБ.

Виявлено достовірно більшу частоту невдалого лікування при призначенні АРТ до лікування ПЛТБ. Серед хворих, що почали АРТ на тлі нелікованого ПЛТБ, який не був вчасно діагностований, виявилася значна летальність (62,5%), тоді, як хворі, що приймали АРТ задовго до виникнення ПЛТБ, всі завершили курс АМБТ ($p < 0,01$).

За умов вдалого лікування найбільше зростання кількості CD4-лімфоцитів спостерігалось за перші 3 місяці комбінованої терапії АРТ/АМБТ – підвищення більш ніж на 50 кл/мкл у підгрупі померлих та рецидивів, у хворих з успішним лікуванням на 100 кл/мкл. В подальші періоди зростання було більш повільним.

У хворих з рецидивом ще до початку лікування відзначено більшу частоту виявлення анемії (57,1 % проти 23,6 %, $p < 0,05$). У цих хворих частіше спостерігалися перерви в АРТ (57,1%), що мало вплив на збільшення частоти імунологічної невдачі (35,7% проти 9,1%, $p < 0,05$), клінічної невдачі (28,6% проти 5,5 %, $p < 0,05$) та вірусологічної невдачі (50,0% проти 9,1%, $p < 0,01$).

В роботі встановлені фактори ризику виникнення рецидивів, які були такі: наявність токсичного гепатиту (ВР 4,767, 94% ДІ 1,458-15,584, $p < 0,05$), анемія зі зниженням гемоглобіну нижче 100 г/л (ВР=3,048; 95% ДІ 1,207-7,693, $p < 0,05$), перерви в прийомі АРТ (ВР=2,929, 95% ДІ 1,211-7,083, $p < 0,05$), невдачі АРТ – імунологічна невдача (ВР=3,278, 95% ДІ 1,382-7,774, $p < 0,05$), вірусологічна невдача (ВР=4,750, 95% ДІ 2,045-11,032, $p < 0,05$), клінічна невдача (ВР=3,050, 95% ДІ 1,245-7,466, $p < 0,05$); невдачі АМБТ (ВР 2,929; 95,0% ДІ 1,211-7,083, $p < 0,05$), перерви в АМБТ (ВР 3,267; 95,0% ДІ 1,299-8,213, $p < 0,05$), порушення комплаєнсу (ВР 3,955; 95,0% ДІ 1,708-9,157, $p < 0,05$), відсутність по завершенні АМБТ профілактичного курсу ізоніазиду (ВР 3,361; 95,0% ДІ 1,027-11,004, $p < 0,05$).

Дисертанткою встановлено, що для пацієнтів з ВІЛ/ПЛТБ, які померли під час лікування ПЛТБ, частіше спостерігалися кахексія (75,0% проти 36,4%, $p < 0,05$), ураження нирок у вигляді хронічного пієлонефриту та нефропатії (58,3% проти 18,2%, $p < 0,05$), анемія ($p < 0,05$), тромбоцитопенія ($p < 0,05$),

гіпопротеїнемія ($p < 0,05$), гіпоальбумінемія ($p < 0,05$), швидше була ШОЕ ($p < 0,05$), рівень CD4 Т-лимфоцитів < 50 кл/мкл (58,3% проти 25,5%, $p < 0,05$). Крім того, в цій підгрупі практично було відсутнє зростання кількості CD4+Т-лимфоцитів на тлі комбінованої терапії.

Встановлені фактори ризику летального результату, які виявилися такі: МЛ ПЛТБ (ВР=2,850, 95% ДІ 1,054-7,705, $p < 0,05$), кахексія (ВР=3,931, 95% ДІ 1,168-13,236, $p < 0,05$), ураження нирок (ВР=4,118, 95% ДІ 1,504-11,273, $p < 0,05$) зі зниженням гемоглобіну нижче 100 г/л (ВР=6,136; 95% ДІ 1,843-20,436, $p < 0,05$), еритропенія (ВР=3,700; 95% ДІ 1,098-12,466, $p < 0,05$), тромбоцитопенія (ВР=6,964; 95% ДІ 1,653-29,350, $p < 0,05$), гіпоальбумінемія (ВР=7,425; 95% ДІ 11,617-4,214, $p < 0,05$) та гіпопротеїнемія (ВР=5,268; 95% ДІ 2,188-12,682, $p < 0,05$) рівень CD4-лімфоцитів менше 50 кл/мкл (ВР=3,067, 95,0% ДІ 1,100-8,547, $p < 0,05$), початок АРТ на тлі нелікованого ПЛТБ (ВР=2,973, 95% ДІ 1,119-7,865, $p < 0,05$), перерви в АРТ, що виникли за медичними показаннями (ВР=3,150; 95% ДІ 1,015-9,780, $p < 0,05$), імунологічна (ВР=3,222, 95% ДІ 1,217-8,529, $p < 0,05$) та клінічна невдача АРТ (ВР=2,887, 95% ДІ 1,004-8,134, $p < 0,05$), розвиток СВІС (ВР=4,118, 95% ДІ 1,504-11,215, $p < 0,05$), перерви в АМБТ (ВР=2,722; 95,0% ДІ 1,007-7,258, $p < 0,05$), які були за медичними показаннями (ВР=3,274; 95,0% ДІ 1,250-8,575, $p < 0,05$).

За матеріалами розділу 5 опубліковано 2 наукові праці.

В аналізі та узагальненні результатів дослідження дисертантка дає глибоко обґрунтований аналіз проведених досліджень, який охоплює всі розділи дисертації.

Результати дисертаційної роботи відображені у **висновках**, які є добре обґрунтованими, відповідають поставленим меті і завданням та змісту дисертації.

Практичні рекомендації чітко сформульовані, логічно витікають з результатів дослідження й реальні для використання.

Список використаних джерел складений правильно, згідно сучасних вимог та стандартів, містить переважно нові літературні джерела.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Матеріали дисертації відображені у 6 друкованих працях, з них 6 статей у наукових фахових виданнях, що внесені до переліку МОН України, 2 з яких – у виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз даних.

Основні теоретичні та практичні положення дисертації викладені та обговорені на науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Актуальні питання надання медичної допомоги хворим з поєднаною інфекцією: туберкульоз, ВІЛ-інфекція, гепатити» (15 жовтня 2014 р., м. Київ), «Новітні технології у діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб. Проблеми медицини тропіків та подорожей» (28-29 жовтня 2015, м. Київ), «Актуальні питання інфекційної патології і тропічної медицини» (присвячена 130-річчю Зюкова Анатолія Матвійовича), 28 жовтня 2016, м. Київ).

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

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Суттєвих зауважень до виконаної дисертації немає, крім наявності окремих неточних виразів та формулювань, поодиноких стилістичних помилок. Аналіз дисертаційної роботи та автореферату Климаської Л.А. дає підставу вважати, що задачі дослідження вирішені, а мета наукової роботи досягнута. Вказані зауваження носять виключно технічний характер, не зменшують теоретичного значення та науково-практичної цінності дисертаційної роботи і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

У порядку дискусії до дисертантки є наступні запитання:

1. Чим можна пояснити, що у хворих на коінфекцію ВІЛ/ПЛТБ найчастішою локалізацією ТБ процесу є лімфатичні вузли?
2. Які побічні ефекти найчастіше виникають при лікуванні хворих на ВІЛ-інфекцію коморбідною з МЛ ПЛТБ та яку медикаментозну корекцію цих небажаних явищ слід рекомендувати практичним лікарям?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Климаської Людмили Анатоліївни на тему “Особливості діагностики та лікування ВІЛ-інфекції у хворих з позалегеневими формами туберкульозу” на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Голубовської Ольги Анатоліївни є самостійною, завершеною науковою працею, відповідає високому науково-методичному рівню, в якій наведені теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі. Дисертація відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 року (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 року та № 1159 від 30.12.2015 року) щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
Запорізького державного медичного університету
доктор медичних наук, професор



Власноручний підпис **Рябокоть О.В.**
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
10 * 05 2019 р. Підпис