

ВІДГУК

доктора медичних наук, Липишка Миколи Івановича на дисертаційну роботу Климанської Людмили Анатоліївни «Особливості діагностики та лікування ВІЛ-інфекції у хворих з позалегеновими формами туберкульозу», підготовленої на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби та поданої до офіційного захисту.

Актуальність теми.

Захворюваність на ТБ в Україні, хоча і має певні тенденції до зниження, залишається все ще високою, про що свідчить офіційна статистика – 63,9 на 100 тис. населення у 2017 році та 67,6 у 2016. При цьому, як і в Європі, збільнується захворюваність на коінфекцію ВІЛ/ТБ – 13,0 на 100 тис. нас. у 2015 році та 13,3 на 100 тис. населення у 2017 році.

Серед особливостей туберкульозного процесу в Україні є поширення хіміорезистентного ТБ, асоціація з ВІЛ-інфекцією, які суттєво погіршують епідемічну ситуацію. Ця серйозна медико - біологічна та соціальна хвороба є частою причиною інвалідності та смертності, не ліквідована в жодній країні світу та залишається однією з найважливіших проблем сьогодення.

Україна залишається регіоном з високим рівнем поширення ВІЛ, за темпами розвитку епідемії посідає 2 місце в європейському регіоні (після Російської Федерації) та 5 місце у світі. Продовжує зростати кількість нових випадків ВІЛ та СНІДу, збільнується смертність від СНІДу – 8,1 на 100 тис. населення у 2018 році проти 7,6 на 100 тис. населення у 2016 році.

Епідемія ВІЛ-інфекції/ТБ в Україні має певні особливості. Туберкульоз є найбільш поширеною опортуністичною хворобою і головною причиною розвитку СНІДу та смерті від нього – у 2017 році 50,1 % смертей серед хворих зі СНІДом спричинив ТБ. Має місце пізня діагностика: у 2017 році серед вперше виявлених випадків ВІЛ 58 % склали хворі з імунodefіцитом, 90 % туберкульозу було виявлено за зверненням, тобто при наявності активного процесу. Серед виявлених випадків коінфекції частіше першою діагностується ВІЛ-інфекція, або одночасно з ТБ. Обидві епідемії підтримуються за рахунок прихованого компонента – невиявленими залишаються 20% хворих з ВІЛ та 23 % хворих на ТБ. Спостерігаються все ще низькі показники ефективності лікування ТБ, причинами чого можуть бути поширеність серед ВІЛ-позитивних хворих мультирезистентного ТБ та низька прихильність до лікування серед пацієнтів, зокрема з ВІЛ/ТБ. Серед коінфікованих хворих частіше виявляється вторинна медикаментозна стійкість МБГ – 69%.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О.Богомольця «Проблеми коінфекції ВІЛ та

інших інфекційних захворювань в сучасних умовах» (державний номер 011U002431).

Автор поставила перед собою мету - удосконалити діагностику та комплексне лікування хворих на ВІЛ-інфекцію з позалегеновим туберкульозом шляхом аналізу особливостей клінічних та лабораторних проявів захворювання з урахуванням локалізації туберкульозного процесу.

Послідовність викладу результатів дослідження.

Матеріали дисертаційного дослідження викладені на 175 сторінках друкованого тексту, ілюстровані 15 рисунками та 27 таблицями. Складаються із вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який нараховує 208 найменувань, із них 72 кирилицею.

У Переліку умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів подані ті скорочення, які зустрічатимуться в тексті.

У вступі викладена актуальність, зв'язок з науковими програмами, мета і задачі дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукова новизна, обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, наукове і практичне значення, особистий внесок здобувача, апробація результатів дослідження, публікації.

Розділ 1 «Огляд літератури та вибір напрямків дослідження» складається з 4 підрозділів, в яких автор показала, що комбінована терапія коінфекції ВІЛ/ІІТБ на сьогодні залишається мало вивченою. Немає досліджень щодо ефективності та причин невдач лікування у цих хворих, переважно ВІЛ/ІІТБ розглядається як окрема підгрупа, без урахування локалізації та імунних показників. Залишаються невизначеними питання щодо термінів початку АРТ, моніторингу стану хворого у зв'язку з підвищеними ризиками виникнення токсичних реакцій, СВІС.

Огляд літератури написаний досить чітко і зрозуміло, але містить ряд стилістичних та друкарських помилок. В ньому віддзеркалені проблемні питання, з яких випливає дисертаційна робота. З огляду літератури видно, що дисертант вміє працювати з літературою.

Розділ 2. «Клінічна характеристика хворих, матеріали та методи дослідження» складається з 5 підрозділів в яких наведена загальна клінічна характеристика хворих, що включені в дослідження, відображені методи дослідження хворих, оцінка результатів лікування а також методи статистичної обробки матеріалу дослідження.

На основі проведено аналізу можна зробити висновок, що матеріал дослідження достатній.

Методи дослідження сучасні й відповідають меті та поставленим задачам.

Розділ 3. «КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ ПОЗАЛЕГЕНОВОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ» складається з 3 підрозділів:

3.1. Клінічна характеристика хворих на ВІЛ-інфекцію.

3.1.1. Характеристика інтоксикаційного і астено-вегетативного синдромів.

3.1.2. Характеристика лімфаденопатії.

3.1.3. Характеристика уражень органів грудної та черевної порожнини.

3.2 Клінічні прояви позалегенового туберкульозу у хворих з ВІЛ-інфекцією залежно від локації процесу.

3.2.1. Аналіз анамнестичних даних.

3.2.2. Туберкульоз лімфатичної системи у хворих на ВІЛ-інфекцію (підгрупа А).

3.2.3. Туберкульоз плеври у хворих на ВІЛ-інфекцію (підгрупа Б).

3.2.4. Туберкульоз кистково-суглобової системи у хворих на ВІЛ-інфекцію (підгрупа В).

3.2.5. ВІЛ-інфекція з множинною локалізацією туберкульозу (підгрупа Г).

Аналіз анамнестичних та клінічних даних у підгрупах з різною локалізацією ТБ показав достовірну різницю у значній тривалості хвороби до встановлення діагнозу, величині втрати маси тіла ($p < 0,001$), більшій смертності у підгрупах А, Б, Г порівняно з КГ ($p < 0,01$), крім підгрупи В з ТБ кісток та суглобів, де частота смертності достовірно не відрізнялася (1 (7,7%) проти 8 (18,2%), $p > 0,05$). Не встановлено достовірних відмінностей зі віком, статтю хворих, частотою пролікованого ТБ в анамнезі ($p > 0,05$). Достовірна різниця була виявлена у частоті пацієнтів, що вживали наркотичні речовини тільки між підгрупою В та КГ (12 (92,3%) проти 19 (43,2%), $p < 0,01$).

Найбільші особливості в підгрупах з ВІЛ/ПТБ виявилися в проявах органних уражень відповідно до локалізації ТБ.

Розділ 4 «ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ХВОРИХ НА КОНФЕКЦІЮ ВІЛІОЗАЛЕГЕНЕВИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ» складається з 3 підрозділів:

4.1. Гематологічні зміни у хворих на ВІЛ/ПТБ

4.2. Характеристика імунологічного статусу хворих на ВІЛ-інфекцію

4.4. Аналіз даних інструментальних досліджень хворих на ВІЛ-інфекцію.

За підсумком аналізу, найбільші відмінності у гематологічних показниках були виявлені у підгрупі Г (ТБ множинної локалізації) та Б (ТБ плеври), в той час, як підгрупа з ТБ кистково-суглобової системи менше відрізнялася від КГ.

Аналіз імунологічних показників встановив більш виражений імунодефіцит у хворих ОГ на час встановлення діагнозу

Незалежно від локалізації ПТБ достовірно частіше спостерігається зниження кількості CD4-лімфоцитів за 3-6 міс. до встановлення діагнозу

Аналіз динаміки CD4-лімфоцитів виявив відмінності у темпах відновлення кількості CD4-лімфоцитів у хворих з різною локалізацією ПТБ на тлі лікування.

Проведене порівняння частоти виявлення патологічних змін при КГ і УЗД ОЧН в ОГ та КГ не виявило статистично значимих відмінностей, що свідчить про досить високу інформативність УЗД для діагностики ПТБ з ураженнями органів черевної порожнини, ЛВ воріт печінки. Однак, для більш детальнішого аналізу доцільно проводити КТ ОЧН

Розділ 5. «ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА КОІНФЕКЦІЮ ВІЛ/ПТБ» складається з 5 підрозділів:

5.1. Порівняння результатів терапії ПТБ в основній та опортуністичних хвороб в контрольній групах хворих на ВІЛ-інфекцію.

5.2. Аналіз смертності у хворих основної та контрольної груп.

5.3. Аналіз впливу АРТ на результат терапії хворих на ВІЛ-інфекцію в ОГ та КГ.

5.4. Характеристика хворих з ВІЛ/ПТБ у підгрупах з різною ефективністю комбінованої терапії.

5.5. Аналіз комбінованої терапії коінфікованих хворих з ВІЛ/ПТБ.

При проведенні АРТ встановлено достовірно частіше виникнення імунологічної невдачі в ОГ у 14 (17,3%) хворих проти 1 (2,6%) в КГ, $p < 0.05$. Не було достовірної різниці у частоті побічних ефектів АРТ (32 (39,5%) проти 18 (46,2%) в КГ, $p > 0.05$), виникненні СВІС (19 (23,5%) проти 9 (23,1%) в КГ, $p > 0.05$). Серед хворих ОГ достовірно частіше СВІС був у хворих з множинною локалізацією ПТБ – 10 (71,4%), порівняно з КГ, $p < 0,01$, серед підгруп з іншою локалізацією ПТБ достовірної різниці у частоті розвитку СВІС не встановлено, $p > 0.05$.

У хворих ОГ у підгрупах з різною локалізацією ПТБ не встановлено достовірної різниці у частоті початку АРТ в ІФ чи ПФ АМБГ ($p > 0.05$), також за частотою раннього призначення до 8 тижня АМБГ (3 (21,4%) проти 23 (41,8%), $p > 0.05$). Виявлено достовірно більшу частоту невдалого лікування при призначенні АРТ до лікування ПТБ, яких було 20 (24,7%) хворих: 8 (14,5%) в підгрупі I проти 7 (50,0%) у хворих з рецидивом та 5 (41,7%) у померлих, $p < 0,05$. Померлі хворі почали АРТ на тлі нелікованого ПТБ, який не був вчасно діагностований. Серед хворих, що почали АРТ на тлі нелікованого ПТБ виявилася значна смертність 5 (62,5%) з 8 хворих, тоді, як з 12 (60,0%) хворих, що приймали АРТ задовго до виникнення ПТБ, всі завершили курс АМБГ ($p < 0,01$). Тож призначення АРТ на тлі нелікованого ПТБ виявилася прогностично небезпечним.

В усіх підгрупах спостерігалися зниження середніх показників гемоглобіну, відповідно до легкого ступеню анемії, значно прискорена ШОЕ – більше 40 мм/год, знижений рівень альбумінів в крові (32,8±0,9г/л в підгрупі усіншого лікування та 23,1±1,5 г/л в підгрупі померлих). Середня кількість лейкоцитів залишалася в межах нормальних показників – $5,1 \times 10^9$ /л в підгрупі III та $5,9 \times 10^9$ /л в підгрупі I ($p > 0,05$).

Розділ “Аналіз та обговорення результатів” узагальнює всі отримані результати. Цей розділ ще раз підводить нас до отриманих висновків.

“Висновки” (їх 5) загалом впливають із поставлених задач та мети дослідження.

“Практичні рекомендації ” (їх 3) загалом відповідають результатам досліджень.

“Перелік джерел ” нараховує 208 найменувань, написаний згідно з чинними вимогами. Більшість літератури опублікована в останні 10-15 років.

Оцінка ілюстративного матеріалу.

Ілюстративний матеріал дозволяє краще і наглядніше зрозуміти суть дисертаційної роботи.

Дисертація написана літературною українською мовою, легко читається.

Наукова новизна одержаних результатів.

В розділі стисло та лаконічно відображена наукова новизна дослідження.

Практичне значення отриманих результатів.

Розділ містить чіткі та важливі практичні рекомендації які дуже актуальні в поточній епідемічній ситуації з туберкульозу в Україні.

Результати дослідження впроваджені:

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, ІМДНО імені П.Л. Шупіка МОЗ України при проведенні практичних занять і лекцій для лікарів-інтернів та лікарів-слухачів зі спеціальності «Інфекційні хвороби».

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі, який дозволяє проводити статистичну обробку й отримання вірогідних результатів. Методи досліджень, які застосовані у роботі, є стандартними, інформативними й адекватними щодо поставленої мети та завдань.

Наукові положення, висновки і рекомендації, що сформульовані у дисертації науково обґрунтовані й логічно випливають з результатів досліджень.

Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях.

За темою дисертації опубліковано 6 наукових праць у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – у виданнях, включених до міжнародних наукометричних систем.

Публікації повністю розкривають основний зміст рецензованої дисертації.

Апробація матеріалів дисертації проводилася на наукових та науково-практичних форумах.

Зауваження, побажання і запитання. Загалом дисертаційна робота оцінюється позитивно.

Однак є наступні зауваження.

1. У розділі І «Огляд літератури» та в тексті дисертації є деякі стилістичні та друкарські помилки.
2. Висновки, які є в кінці кожного розділу власних клінічних досліджень розписані занадто детально, що дещо ускладнює їх сприйняття. Бажано було б їх узагальнити а частину перенести в розділ «Аналіз та узагальнення результатів».

Дані зауваження несуттєві і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи. У ході аналізу дисертаційного дослідження виникли дискусійні запитання:

1. Яка різниця в особливостях перебігу ТБ на тлі початкових стадій ВІЛ-інфекції порівняно зі стадією імунodefіциту?
2. Які особливості перебігу ТБ лімфатичних вузлів та плеври залежно від стадії ВІЛ-інфекції?
3. Як Ви вважаєте, чому у хворих на коінфекцію ВІЛ/ПТБ частіше, ніж при ВІЛ-інфекції без ТБ спостерігається більше зниження CD4-лімфоцитів?

Поставлені запитання та зроблені зауваження, які виникли в процесі рецензування дисертаційної роботи, не носять принципового характеру і не знижують загального значення одержаних дисертантом результатів.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці. Результати дисертації можуть використовуватися у всіх протитуберкульозних закладах адміністративних територій України.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

На основі вивчення матеріалів дисертації Климанської Людмили Анатоліївни «Особливості діагностики та лікування ВІЛ-інфекції у хворих з позалегеновими формами туберкульозу», праця, опублікованих за темою дисертації, можна зробити такий висновок.

Результати проведених здобувачем досліджень і зміст дисертації відповідають спеціальності 14.01.13 інфекційні хвороби та профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01

Зазначена дисертація є завершеною кваліфікаційною науковою працею, оформленою відповідно до вимог МОН України.

Автором отримані нові науково обґрунтовані результати, які у сукупності розв'язують конкретну наукову задачу - удосконалення діагностики та комплексне лікування хворих на ВІЛ-інфекцію з позалегеновим туберкульозом

7

підляхом аналізу особливостей клінічних та лабораторних проявів захворювання з урахуванням локалізації туберкульозного процесу, що має істотне значення для медичної науки і практики.

За актуальністю, обсягом проведених досліджень, їх науковою новизною та практичним значенням рецензована дисертація Климанської Людмили Анатоліївни відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Офіційний опонент –
провідний науковий співробітник ДУ
«Національний інститут фтизіатрії і
пульмонології ім. Ф.Г.Яновського НАМН
України», доктор медичних наук

М.І. Лишчик

