

## Відгук

офіційного опонента доктора медичних наук, с.н.с. Федорченка Сергія Валерійовича на дисертаційну роботу Сукач Марини Миколаївни на тему «Клініко-лабораторні особливості перебігу коінфекції хронічного гепатиту С та туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів», 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.** Погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу значною мірою обумовлене поширенням ВІЛ-інфекції серед населення України. За узагальненими літературними даними понад 30,0% ВІЛ-інфікованих хворіє на туберкульоз і близько 30,0–40,0 % хворих, що захворіли, помирає. З 2000 року показник захворюваності на коінфекцію збільшився у 45,9 рази і становив у 2016 році 10,4 випадки на 100 тис. населення. ВІЛ-інфекція часто поєднується з вірусним гепатитом С, оскільки цим інфекціям притаманний спільний гемоконтактний механізм передачі. ВІЛ-інфекція негативно впливає на перебіг туберкульозу та результати його лікування. Наявність у хворого хронічного гепатиту С ускладнює процес лікування, оскільки вона, по-перше, підвищує ризик виникнення гепатотоксичних реакцій, та, поглиблює імунодефіцит, в цілому, погіршують прогноз. Серед протитуберкульозних препаратів І ряду найбільшу кількість побічних реакцій, у першу чергу гепатотоксичних, серед ВІЛ-інфікованих спостерігали від піразинаміду та рифампіцину. Перспективним у відношенні підвищення ефективності та переносимості протитуберкульозної хіміотерапії є включення в режими хіміотерапії замість піразинаміду фторхінолонів III-IV генерації, які мають високу бактерицидну активність у відношенні МБТ і не мають гепатотоксичної дії. Основним завданням при лікуванні хворих на туберкульоз є профілактика виникнення побічних реакцій шляхом застосування патогенетичних лікарських засобів, ретельний моніторинг побічних реакцій для їх своєчасного усунення без

відміни протитуберкульозних препаратів. Обсяг моніторингу під час протитуберкульозної хіміотерапії та вибір патогенетичного лікування значною мірою залежить від ступеня та характеру ураження печінки та змін її клініко-лабораторних та інструментальних показників. Для обґрунтування розширення переліку моніторингових обстежень у хворих на потрійну патологію, потрібно визначити групи ризику щодо виникнення гепатотоксичних реакцій у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС.

**Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.** Дисертація виконана в рамках комплексної науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Особливості діагностики та лікування хронічного гепатиту С з різною супутньою патологією» (№ 0114U004673). та «Проблеми коінфекції ВІЛ та інших інфекційних захворювань в сучасних умовах» (№ 0114U004672).

**Новизна, теоретичне та практичне значення результатів дослідження.** У науковій роботі суттєво поглиблено уявлення щодо особливостей клінічного перебігу коінфекції ВІЛ/ТБ/ХГС в залежності від кількості CD4+-клітин. Встановлено, що у хворих з кількістю CD4+-клітин < 100/мкл характерним є переважання проявів астено-вегетативного та інтоксикаційного синдромів над респіраторним ( $p < 0,01$ ). Протилежна тенденція спостерігається у хворих із кількістю CD4+-клітин > 350/мкл, у яких частіше ( $p < 0,01$ ) спостерігається кашель, у тому числі з виділенням мокротиння, задишка та фізикальні зміни – укорочення перкуторного звуку над легеньми.

Вперше доведено, що ефективність терапії не залежала від термінів початку ВААРТ відносно АМБТ, від розвитку СВІС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС, а також від наявності бактеріовиділення та деструкції ( $p > 0,05$ ). Факторами, які підвищують ризик невдачі лікування є наявність позалегенових уражень ( $p < 0,01$ ), резистентності МБТ до ПТП ( $p < 0,01$ ), низька кількість CD4+-клітин < 200 кл/мкл ( $p < 0,01$ ) на початку терапії, наявність інших тяжких опортуністичних інфекцій

( $p < 0,05$ ), а також вимушена перерва лікування внаслідок розвитку тяжких побічних реакцій ( $p < 0,05$ ).

Доповнені наукові дані щодо прогнозування розвитку гепатотоксичних побічних явищ, які виникають частіше ( $p < 0,01$ ) при лікуванні хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС. Встановлено, що найбільш інформативними факторами ( $p < 0,01$ ), які підвищують ризик виникнення гепатотоксичних реакцій у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС, є зниження кількості CD4+-клітин  $< 200$ /мкл, наявність термінальних стадій фіброзу печінки (F3-F4 за шкалою METAVIR), підвищена активність АлАТ та АсАТ та гіпербілірубінемія перед початком терапії, призначення ВААРТ протягом інтенсивної фази АМБТ. Частіше ( $p < 0,01$ ) розвиваються гепатотоксичні реакції у хворих з легеневою локалізацією ТБ та бактеріовиділенням і за наявності коінфекції з ХГВ.

Отримані дані про клініко-лабораторні та інструментальні особливості перебігу коінфекції ВІЛ/ТБ/ХГС можуть бути використані в практичній медицині для оцінки та прогнозування як перебігу захворювання, так і ефективності протитуберкульозної та антиретровірусної терапії.

Суть розроблених рекомендацій полягає в тому, що хворим на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС перед початком інтенсивної фази протитуберкульозного лікування варто додатково до біохімічного аналізу крові проводити УЗД ОЧП з визначенням ступеня фіброзу печінки в режимі 3D + PD-візуалізації та визначення факторів ризику виникнення побічних гепатотоксичних реакцій, а саме: зменшення кількості CD4+-клітин  $< 200$ /мкл, наявність термінальних стадій фіброзу печінки, підвищена активність АлАТ та АсАТ та гіпербілірубінемія перед початком терапії. Вищенаведені фактори необхідно враховувати при визначенні тактики лікування туберкульозу у хворих, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ВГС.

Матеріали роботи впроваджені в роботу інфекційних відділень Київської міської клінічної лікарні № 5. Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця

при проведенні практичних занять і лекцій для студентів та при навчанні лікарів-інтернів та курсантів факультету удосконалення викладачів.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 142 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 138 джерел (із них 39 кирилицею та 99 латиною). Дисертація ілюстрована 33 таблицями та 11 рисунками.

При аналізі окремих розділів дисертаційної роботи Сукач М.М. встановлено наступне.

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

**Розділ перший** (огляд літератури) містить 7 підрозділів і присвячений питанню коінфекції ВІЛ/ТБ/ХГС. На сучасному рівні та широко висвітлені питання епідеміології коінфекції, патогенетичних та клініко-лабораторних особливостей туберкульозу та хронічного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, проаналізовано вплив різноманітних факторів (медикаментозні, опортуністичні інфекції) на функцію печінки у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ТБ/ХГС. Автор показала глибокі знання сучасної зарубіжної та вітчизняної літератури з проблеми, що вивчалася, вільно інтерпретує дані інших дослідників.

У розділі другому представлені напрямок, обсяг та методики обстеження хворих, наведені дані про розподіл обстежених пацієнтів на групи та їх характеристика. Чітко показано дизайн та етапи дослідження. Описані методи дослідження, що були застосовані при виконанні дисертації, з позицій вимог біоетики. Детально описана методика ультразвукового дослідження печінки, вказані режими дослідження та наведені показники, що оцінювалися. Вказані

методи статистичного аналізу, що застосовувалися для опису та аналізу отриманих результатів.

Розділ третій містить 4 підрозділи. Він присвячений клінічним особливостям перебігу коінфекції ВІЛ/ТБ/ХГС в залежності від кількості CD4+-клітин. Також клінічний перебіг захворювання у хворих основної групи (коінфіковані ВІЛ/ТБ/ХГС - I група) порівнювали з ним у пацієнтів, коінфікованих ВІЛ/ТБ та ВІЛ/ХГС (контрольні групи, відповідно - II та III). Проаналізовано частоту інших опортуністичних інфекцій, характер туберкульозного процесу та частоту клінічних симптомів та синдромів у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС.

Серед опортуністичних інфекцій у хворих усіх груп дослідження найчастіше спостерігали орофарингеальний кандидоз, ангулярний хейліт та бактеріальні інфекції дихальної системи (bronхіти, пневмонії). Тяжкі опортуністичні захворювання, зокрема з ураженням ЦНС (криптококовий, токсоплазмний менінгоенцефаліти) та дихальної системи (пневноцистна пневмонія, кандидоз легень), спостерігали лише у хворих із кількістю CD4+-клітин < 100/мкл. Серед клінічних форм ТБ (за локалізацією) у пацієнтів I та III груп незначно переважали легеневі (65,2%), які спостерігали майже з однаковою частотою в цих двох групах: у 62,8% хворих I-ої та у 69,4% хворих III групи. Серед позалегневих локалізацій спостерігали найчастіше туберкульоз периферичних, внутрішньогрудних та/або внутрішньочеревних лімфатичних вузлів, рідше – туберкульозний плеврит, менінгоенцефаліт та орхіт. У хворих з легневим ТБ незначно переважали пацієнти з одностороннім ураженням легеневої тканини. У хворих I групи у 1,3 рази частіше у порівнянні з III групою спостерігали деструкцію легеневої тканини (53,7% проти 41,2%), та бактеріовиділення (57,4% проти 44,1%). У хворих основної групи встановлено залежність від ступеню імунодефіциту: як бактеріовиділення, так і легенева деструкція спостерігалися достовірно рідше у хворих з низькою кількістю CD4+-Т-лімфоцитів.

Встановлено, що клінічний перебіг коінфекції ВІЛ/ТБ/ХГС характеризується поєднанням симптомів та синдромів, властивих як коінфекції ВІЛ/ТБ (загальна слабкість, гарячка, зниження маси тіла та респіраторний синдром), так і ХГС (диспептичний, абдомінально-больовий синдроми, жовтяниця, гепатоспленомегалія). Однак при порівнянні із хворими на коінфекцію ВІЛ/ТБ у коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС достовірно частіше спостерігають загальну слабкість, пітливість, кашель з виділенням мокротиння, задишка. При порівнянні із клінічними проявами у групі коінфікованих ВІЛ/ХГС відзначено, що у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС достовірно частіше спостерігаються нудота та блювання, гіркота в роті, діарея, дискомфорт у правому підребер'ї. Також проаналізований перебіг коінфекції ВІЛ/ТБ/ХГС в залежності від кількості CD4+-Т-лімфоцитів та встановлено, що для клінічного перебігу туберкульозу у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС з кількістю CD4+-клітин < 100/мкл характерним є переважання проявів астено-вегетативного та інтоксикаційного синдромів над респіраторним. Протилежна тенденція спостерігається у хворих із кількістю CD4+-клітин > 350/мкл, у яких достовірно частіше спостерігається кашель, у тому числі з виділенням мокротиння, задишка та фізикальні зміни – укорочення перкуторного звуку над легеньми.

В розділі четвертому автор характеризує дані лабораторних та інструментальних досліджень. При оцінці біохімічних показників функціонального стану печінки відзначається вища активність гепатиту у хворих, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС, у порівнянні з хворими на коінфекцію ВІЛ/ХГС. При розподілі хворих основної групи за кількістю CD4+-клітин встановлено, що підвищення активності печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ, ЛФ та ГГТП) та гіпербілірубінемія достовірно частіше спостерігається у хворих з кількістю CD4+-клітин < 100/мкл.

При проведенні УЗД ОЧП у більшості хворих, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС (І група) були виявлені ознаки хронічного гепатиту, а саме: збільшення розмірів печінки, підвищення акустичної щільності та неоднорідність паренхіми печінки у поєднанні зі зміною портального кровотоку – розширенням портальної та

селезінкової вен та спленомегалією. Частота виявлення цих сонографічних ознак у I групі достовірно не відрізнялася від такої у хворих II групи та значно перевищувала частоту у III групі. Часто виявляли збільшення лімфатичних вузлів черевної порожнини, при чому з найбільшою частотою у I групі, а серед них - у пацієнтів з низькою кількістю CD4+-Т-лімфоцитів. У незначній частини хворих спостерігали ознаки внутрішньопечінкового холестазу – розширення внутрішньопечінкових жовчних проток. Встановлено, що в обох групах хворих з ХГС (I та II) переважали пацієнти з початковими стадіями фіброзу печінки (F0-F2). Виразений фіброз (F3-F4) спостерігали у 30,2% хворих I групи та у 25,0% пацієнтів II групи. При розподілі хворих, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС виявлено тенденцію до зростання частоти продвинутих стадій фіброзу печінки що зі зниженням кількості CD4+.

В розділі п'ятому автор аналізує ефективність лікування хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС: порівнює ефективність лікування туберкульозу у хворих основної та контрольної групи (III), причини невдачі терапії, вплив термінів призначення ВААРТ відносно протитуберкульозного лікування, частоту розвитку побічних дій (у тому числі, гепатотоксичності). Встановлено, що лікування туберкульозу у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС було успішним у 51,2% хворих, що незначно нижче від результату в групі хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ (61,2%,  $p > 0,05$ ). Ефективність терапії не залежала від термінів початку ВААРТ відносно АМБТ, від розвитку синдрому відновлення імунної системи у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС, а також від наявності бактеріовиділення та деструкції. Факторами, які підвищують ризик невдачі лікування, є наявність позалегеневих уражень, резистентності МБТ до ПТП, низька кількість CD4+клітин  $< 200$  кл/мкл на початку терапії, наявність інших тяжких опортуністичних інфекцій, а також вимушена перерва лікування внаслідок розвитку тяжких побічних реакцій.

Найчастішими побічними явищами, що реєструвалися у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС, були ознаки гепатотоксичності, які у даній категорії хворих виникають частіше, ніж у хворих, коінфікованих ВІЛ/ТБ. У дослідженні

було оцінено вплив різноманітних факторів на ризик розвитку гепатотоксичних реакцій під час протитуберкульозного лікування у хворих, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС: біологічних (стать, вік), поведінкових (тютюнопаління, зловживання алкоголем, вживання ін'єкційних наркотичних речовин, отримання замісної підтримувальної терапії наркозалежності), факторів, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією (кількість CD4+-клітин, вірусне навантаження ВІЛ, наявність інших опортуністичних захворювань, час початку ВААРТ відносно АМБТ), факторів, пов'язаних з туберкульозом (локалізація, наявність бактеріовиділення) та факторів, пов'язаних зі станом печінки (початкові підвищення активності АлАТ та АсАТ, лужної фосфатази,  $\gamma$ ГТП, гіпербілірубінемія, зниження рівня загального білка та альбуміну, ступінь фіброзу печінки, прийом інших гепатотоксичних ліків, наявність коінфекції з ХГВ).

В аналізі та узагальненні результатів дослідження автор дає глибоко обґрунтований аналіз проведених досліджень, що охоплює всі розділи дисертації, вказує на перспективу подальших досліджень.

Висновки логічно випливають із обговорення результатів, підкреслюють новизну та основні положення роботи, повністю відповідають поставленим завданням дослідження. Дисертація в цілому написана конкретно, грамотно, зрозуміло, читається з цікавістю.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.** Результати проведених досліджень викладені в 13 наукових працях, у тому числі – 5 статтях, опублікованих у фахових журналах, та збірниках внесених до переліку ДАК МОН України, з яких 2 статті – у виданнях, включених до міжнародних наукометричних систем.

Основні теоретичні та практичні положення дисертації викладені та обговорені на науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, профілактики та лікування інфекційних захворювань» (Київ, 2014), «Актуальні питання та здобутки молодих вчених у галузі внутрішньої медицини» (Київ, 2014), «Актуальні питання надання



медичної допомоги хворим з поєднаною інфекцією: туберкульоз, ВІЛ-інфекція, гепатити» (Київ, 2014), «Міжнародні та вітчизняні лікувально-діагностичні стандарти для лікаря загальної практики» (Київ, 2015), «Новітні технології у діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб. Проблеми медицини тропіків та подорожей» (Київ, 2015), «2<sup>nd</sup> Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-Infection with HIV» (2га Центрально- та Східноєвропейська зустріч з вірусних гепатитів та конфекції з ВІЛ) (Бухарест, Румунія, 2016), «Актуальні питання інфекційної патології і тропічної медицини» (присвячена 130-річчю Зюкова Анатолія Матвійовича) (Київ, 2016), на Регіональному Науковому Симпозіумі в рамках концепції «Єдине здоров'я» (Київ, 2017), «15th European Meeting on HIV & Hepatitis: Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance (15та Європейська зустріч з ВІЛ та гепатитів: стратегії лікування та резистентність до противірусних засобів)» (Рим, Італія, 2017) та 16<sup>th</sup> European AIDS Conference (16та Європейська конференція зі СНІДу) (Мілан, Італія, 2017).

Апробація результатів дисертації проведена на засіданні кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця 07.03.2017 р. (протокол № 12), на засіданні апробаційної ради ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» 14.06.2017 р. (протокол № 3).

Робота написана літературною українською мовою, автореферат повністю відповідає змісту дисертації, відзеркалює основні положення наукової роботи, підкреслює наукову новизну, теоретичне та практичне її значення.

### **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення**

В дисертаційній роботі зустрічаються поодинокі орфографічні та стилістичні помилки.

Вищевказані зауваження не зменшують науково-теоретичного та практичного значення дисертації Сукач М.М. та цінність отриманих результатів.

У порядку дискусії вважаємо за необхідне поставити наступні запитання:

1. Яка схема протитуберкульозної терапії найчастіше спричинює розвиток гепатотоксичних реакцій, згідно ваших даних?

7 Як змішували схему АРТ, що містила інгібітори протеази (лопінавір/ритонавір), у випадку призначення рифампіцин-вмісних схем для лікування туберкульозу?

### Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

На основі всебічного аналізу представленої роботи можна прийти до висновку, що дисертація Сукач Марини Миколаївни на тему «Клініко-лабораторні особливості перебігу коінфекції хронічного гепатиту С та туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Голубовської Ольги Анатоліївни на базі Національного медичного університету імені О.О.Богомольця є самостійною, закінченою науковою працею, відповідає високому науково-методичному рівню, в якій розглянута актуальна в науковому і практичному відношенні проблема. За обсягом проведених досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів дисертація повністю відповідає вимогам п. 11 Постанові КМ України № 567 від 24 липня 2013р. «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», Наказу МОН, молоді та спорту України № 1059 від 14.09.11 р., а її автор Сукач Марина Миколаївна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – «інфекційні хвороби».

Зав. відділом вірусних гепатитів та СНІДу

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб

ім. Л.В. Громашевського НАМН України),

д.мед.н.

Федорченко С.В.