ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, професора кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету ГРИЖАКА Ігоря Гнатовича на дисертацію Колотило Тетяни Романівни «Клініко-патогенетична оцінка асоційованих форм ВІЛ-інфекції з туберкульозом», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.042 у Буковинському державному медичному університеті МОЗ України, що утворена згідно наказу в.о. ректора ЗВО Буковинського державного медичного університету № 55/Д від 06.07.2022 р. на підставі рішення Вченої ради БДМУ № 11 від 22.06.2022 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина

Актуальність теми дисертації. Проблема поєднаної патології ВІЛ/ТБ сьогодні має надзвичайно важливе значення і, на жаль, прогноз відносно ко-інфекції ВІЛ/ТБ винятково несприятливий для України. Близько у 1/3 ВІЛ-інфікованих на тлі імунодефіциту, зумовленого ВІЛ, розвивається ТБ, що у свою чергу, посилює ситуацію з ТБ у світі в цілому.

Однією із причин погіршення епідеміологічної ситуації є зміна біологічних властивостей мікобактерій туберкульозу з розвитком полі- та мультирезистентності штамів *Mycobacterium tuberculosis* до антимікобактерійних препаратів.

Ситуація ускладнюється ще й поширенням ВІЛ-інфекції, що часто супроводжується ТБ, спричиненим резистентними МБТ. При цьому, якщо частота виявлення первинної медикаментозної стійкості штамів *M. tuberculosis* серед хворих з імунодефіцитом така ж, як і серед ВІЛ-негативних хворих (7-8 %), то набуту (вторинну) стійкість реєструють значно частіше: 69 % носіїв ВІЛ-інфекції, хворих на ТБ, виділяють стійкі штами МБТ.

Туберкульоз у хворих на СНІД є однією з найчастіших і найбільш ранніх опортуністичних інфекцій і складає до 75 % від загального числа усіх випадків легеневої інфекції. За оцінками ВООЗ, на початку 21 століття у світі щорічно розвивається близько 9 млн нових випадків туберкульозу і майже 10 % з них поєднуються з ВІЛ-інфекцією. Летальність від туберкульозу у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД украй висока.

В умовах соціально-економічної кризи, яка поглиблюється через війну в Україні, слід очікувати погіршення епідемічної ситуації з ТБ та ко-інфекції ВІЛ/ТБ. Це вимагає проведення додаткових організаційних заходів, фінансових витрат та підходів до діагностики.

Враховуючи вищесказане, дисертаційна робота Колотило Т.Р. є надзвичайно актуальною і дозволить підвищити ефективність ранньої діагностики ВІЛ-інфекції та туберкульозу та покращити якість життя таких пацієнтів.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні і є фрагментом НДР кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету на тему: «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (№ державної реєстрації 0117U002353). Колотило Тетяна Романівна є виконавцем фрагменту НДР.

У дисертації чітко сформульовані мета та завдання дослідження, які спрямовані на покращення розуміння патогенезу ВІЛ-інфекції та туберкульозу, а також удосконалення ранньої діагностики цих недуг. Проведено значний інформаційно-патентний пошук, включаючи ґрунтовний аналіз 229 джерел українських та міжнародних видань. Статистична обробка отриманих даних проведена відповідно до виду дослідження та типів числових результатів, які були отримані. Обсяг проведеного дослідження та

застосування сучасних методів обробки даних дозволили отримати обґрунтовані висновки та практичні рекомендації.

Дисертанткою опубліковано 19 наукових праць за темою дисертаційного дослідження, у тому числі 7 статей, 6 з яких відповідають вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44. З них 1 стаття у закордонному виданні, що цитується у базі даних Scopus; 5 статей – у періодичних наукових виданнях, включених до переліку фахових видань України; 11 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій; 1 патент на корисну модель. Усі опубліковані праці висвітлюють основні результати власних досліджень.

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Отримані результати дослідження несуть у собі цілу низку вагомих доповнень та вперше встановлених даних, пов'язаних з клініко-патогенетичними особливостями перебігу ВІЛ-інфекції та туберкульозу.

Дисертанткою отримані нові дані про стан імунної системи у хворих на ВІЛ-інфекцію, асоційовану з туберкульозом. Досліджені концентрації цитокінів (сироваткова концентрація і спонтанна продукція ІЛ-4 та ІФН-γ, ФНП-α), що відіграють ключові ролі в розвитку патологічного процесу як у групі ВІЛ/ТБ, так і у неінфікованих ВІЛ пацієнтів з ТБ. Авторкою встановлено, що прогрес асоційованої ВІЛ/ТБ-інфекції супроводжується збільшенням рівня сироваткових ІФН-γ і ФНП-α на тлі зниження числа $CD4^{+}$Т-лімфоцитів, наростання навантаження ВІЛ, а також появою інших вторинних захворювань та опортуністичних інфекцій.

Уперше продемонстровано, що летальність при поєднаній ВІЛ/ТБ-інфекції достовірно вища не лише при тяжких і генералізованих формах чи

позалегеневому туберкульозі, але й таких типових формах, як інфільтративний і вогнищевий туберкульоз. При цьому рівень летальності хворих на поєднану ВІЛ/ТБ-інфекцію зумовлений саме наявністю саме цих двох захворювань, а не інших вторинних інфекцій.

Вперше показано, що для туберкульозу, вторинного відносно ВІЛ-інфекції, характерний розвиток не лише типових для імунодефіциту активних дисемінованої, генералізованої, позалегеневої, але й інфільтративної форми.

Встановлено, клініко-лабораторними особливостями вторинного туберкульозу у ВІЛ-інфікованих є яскравіша клінічна симптоматика, первинна монорезистентність до протитуберкульозних препаратів, частіша відсутність типових змін на рентґенограмі.

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Отримані результати, положення та висновки дисертаційного дослідження базуються на чіткому формулюванні мети та завдань дослідження, ретельному відборі та обстеженні учасників дослідження, використанні сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження (клінічні, біохімічні, рентґенологічні методи дослідження, встановлення бактеріовиділення методом простої мікроскопії і через посів, імунологічні та вірусологічні тести), застосуванні відповідних статистичних методів обробки отриманих результатів дослідження, що дало змогу проаналізувати отримані дані та зробити науково обґрунтовані висновки та практичні рекомендації.

Отже, дисертаційна робота виконана на високому методичному та технічному рівнях, в ході аналізу якої не виникало сумнівів щодо валідності та обґрунтованості основних наукових положень.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Оцінюючи рівень виконання дисертанткою поставлених наукових завдань слід відзначити глибоке розуміння та високий рівень знань

здобувачки з теми дослідження, що й дозволило їй оволодіти необхідною методологією наукової діяльності та вирішити поставлені наукові завдання. Весь необхідний об'м клінічних та лабораторно-діагностичних обстежень хворих з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ та ТБ, розподіл хворих на групи, обґрунтування методів лікування, виконання статистичної обробки матеріалу, узагальнення отриманих результатів виконані самостійно.

Проаналізувавши дисертаційну роботу КОЛОТИЛО Т.Р., встановлена відповідність результатів дослідження завданням та меті роботи, при виконанні якої дисертантка продемонструвала глибоке розуміння основних принципів наукової роботи та здатність до аналізу отриманих результатів, що є необхідним для науковця, який претендує на присудження ступеня доктора філософії.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Результати дисертаційної роботи Колотило Т.Р. суттєво доповнили дані щодо патогенезу ВІЛ-інфекції в асоціації з туберкульозом при різних формах туберкульозу, а також ко-інфекції ВІЛ/ТБ при наявності інших опортуністичних інфекцій.

Здобувачкою встановлено, що діагностичними критеріями вторинного до ВІЛ-інфекції туберкульозу є: ВІЛ-інфікування більше 3-5 років, наявність інших вторинних захворювань та опортуністичних інфекцій, реєстрація позалегеневого (туберкульоз лімфатичних вузлів, туберкульозні плеврит і менінгіт), дисемінованого, генералізованого туберкульозу, яскравість клінічної симптоматики, атиповість рентґенографічної картини або відсутність змін на ній, анергія в реакції ГЧСТ з туберкуліном, наявність монорезистентності до протитуберкульозних препаратів.

Авторкою описані критерії прогресування ВІЛ-інфекції, поєднаної з ТБ, а саме: швидке зменшення рівня $CD4^+$Т-лімфоцитів, співвідношення $CD4^+/CD8^+$, наростання навантаження ВІЛ, підвищення вмісту сироваткових ФНП-α та ІФН-γ, а також анергію при постановці реакції ГЧСТ з туберкуліном.

Отримані результати впроваджені в практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів України (КНП «Чернівецький обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом», ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», КНП «Заліщицька центральна міська лікарня» Заліщицької міської ради). Також результати дисертаційної роботи включені в науково-педагогічний процес кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 216 сторінках, ілюстрована 26 таблицями, 19 рисунками та містить 6 додатків. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел, який складається з 229 наукових праць.

Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні. Всі розділи за науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичної обробки даних, інтерпретацією отриманих результатів, висновками і практичними рекомендаціями відображають повноцінно викладену дисертаційну роботу, де кожний розділ завершується коротким резюме, в якому узагальнюється викладений матеріал.

Анотація дисертації чітко та лаконічно висвітлює основні наукові положення та результати дисертаційного дослідження; написана українською та англійською мовами.

У *вступі* стисло та чітко висвітлені актуальність обраної теми, об'єкт і предмет дослідження, представлена інформація про апробацію результатів дослідження на науково-практичних заходах та про публікації здобувачки.

І розділ «Проблема ВІЛ-інфекції в асоціації з туберкульозом на сучасному етапі» – огляд сучасних літературних джерел відповідно до визначеної мети та завдань дисертаційного дослідження із наведенням нових епідеміологічних даних щодо поширеності ВІЛ-інфекції у поєднанні з туберкульозом та особливостей перебігу цих нозологій при їх ко-інфекції.

У *ІІ розділі* «Матеріали і методи дослідження» описані методи і об'єкт дослідження. Розділ присвячений характеристиці груп та підгруп хворих, на основі чого доводиться їх репрезентативність. Дослідження ґрунтується на клінічному спостереженні і обстеженні 351 хворого з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ та туберкульозом, що забезпечує достовірність отриманих результатів. Використання сучасних лабораторних та інструментальних методів дозволяє в повній мірі оцінити перебіг ВІЛ-інфекції в поєднанні з туберкульозом. Для обробки отриманих результатів дослідження використані сучасні методики статистичної обробки даних.

В цілому дизайн дослідження висвітлений чітко, що значно покращує розуміння суті дисертації загалом і полегшує роботу рецензента.

У *ІІІ розділі* («Особливості перебігу ВІЛ-інфекції у поєднанні з туберкульозом та туберкульозу в імунокомпетентних осіб») представлені результати власних досліджень. Продемонстровані клінічні особливості перебігу ВІЛ-інфекції в поєднанні з туберкульозом. Також наведені дані дослідження рівнів $CD4^+$Т-лімфоцитів, $CD8^+$Т-лімфоцитів, співвідношення $CD4^+/CD8^+$, цитокінів (ІФН-γ, ІЛ-4 та ФНП-α) в кожній групі та підгрупах досліджуваних осіб та при різних формах туберкульозу в асоціації з ВІЛ-інфекцією. Розділ ілюстрований таблицями та рисунками, що значно полегшує сприйняття інформації. Особливих зауважень немає.

Розділ IV «Вплив інших інтеркурентних захворювань на перебіг ВІЛ-інфекції в асоціації з активним туберкульозом» також присвячений результатам власних досліджень і демонструє особливості перебігу ВІЛ-інфекції у поєднанні з туберкульозом за наявності інших опортуністичних інфекцій. Представлені рівні $CD4^+$Т-лімфоцитів, $CD8^+$Т-лімфоцитів та

цитокінів при ко-інфекції ВІЛ/ТБ з іншими вторинними захворюваннями. Розділ IV завершується 4 витягами з історії хвороби пацієнта, які наочно демонструють епідеміологічні, клінічні та лабораторні особливості перебігу ВІЛ-інфекції та туберкульозу.

У *розділі V* «Аналіз і узагальнення результатів дослідження Аналіз і узагальнення результатів дослідження» проведені і описані основні підсумки роботи. Отримані результати дослідження авторка порівнює з даними інших авторів, наводить важливі дискусійні питанні і аргументовано їх вирішує. При цьому здобувачка використовує достатню кількість вітчизняних та зарубіжних джерел наукової літератури.

4 висновки повністю відповідають поставленій меті і завданням дисертації і узагальнюють інформацію, отриману здобувачкою при виконанні дисертаційного дослідження.

Практичні рекомендації, наведені у роботі, підкреслюють не тільки теоретичне, а й практичне значення проведеного дослідження і є корисними та інформативними для лікарів-інфекціоністів, лікарів загальної практики, лікарів-терапевтів, тощо.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Після опрацювання дисертаційної роботи Колотило Т.Р. можна зробити висновок про вагоме практичне значення отриманих результатів наукової роботи, які на сьогодні впроваджені в практику лікувально-профілактичних закладів України (КНП «Чернівецький обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом», ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», КНП «Заліщицька центральна міська лікарня» Заліщицької міської ради), а також використовуються на практичних заняттях та в лекційному курсі на кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, кафедрі інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедрі інфекційних

хвороб Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького. Також у результаті дисертаційного дослідження розроблено та впроваджено у клінічну практику спосіб дослідження ВІЛ-інфекції, асоційованої з туберкульозом (патент України на корисну модель № 143425).

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Експертиза на наявність плагіату та порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі Колотило Т.Р. на тему «Клініко-патогенетична оцінка асоційованих форм ВІЛ-інфекції з туберкульозом» за допомогою сертифікованого програмного забезпечення «Antiplagiarism» засвідчила унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі (91%), що дозволяє оцінити даний матеріал як такий, в якому плагіату не виявлено в контексті літературних посилань щодо інших публікацій та інтернет-ресурсів.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

При рецензуванні дисертаційної роботи принципових зауважень щодо оформлення та змісту немає. Виникли зауваження, пов'язані з наявністю окремих орфографічних помилок, стилістично некоректних висловів, що в цілому не впливає на теоретичне та практичне значення отриманих результатів, оскільки поставлені мета та завдання наукової роботи були досягнуті.

При ознайомленні з рукописом, у порядку наукової дискусії до авторки виникли наступні запитання:

1. Чим зумовлена відсутність типових рентгенологічних змін при рентгенографії ОГП при ко-інфекції ВІЛ/ТБ?
2. Яка схема лікування призначалась при ВІЛ-асоційованих формах туберкульозу? Які були критерії для припинення терапії антимікобактерійними препаратами?
3. Які були критерії виключення у групах пацієнтів при проведенні дисертаційного дослідження?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Колотило Тетяни Романівни на тему: «Клініко-патогенетична оцінка асоційованих форм ВІЛ-інфекції з туберкульозом», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є завершеною самостійною кваліфікованою науковою працею, в якій отримані нові наукові дані, що у сукупності вирішують конкретну наукову задачу, яка має суттєве значення для практичної медицини – удосконалення даних щодо патогенезу ВІЛ-інфекції у поєднанні з туберкульозом та отримання нової інформації про особливості клінічного перебігу ко-інфекції ВІЛ/ТБ, що дає змогу удосконалити методи ранньої діагностики цих нозологій та покращити якість життя таких пацієнтів.

Дисертаційна робота за актуальністю теми, методичним рівнем, науковою новизною, теоретичною та практичною цінністю відповідає вимогам до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти та науки України № 40 від 12.01.2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертацій» та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її авторка заслуговує присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

<u>Офіційний опонент:</u>

кафедри інфекційних хвороб та епідеміології

Івано-Франківського національного медичного університету,

доктор медичних наук, професор **Ігор ГРИЖАК**

17.08.2022

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
ЗАСТУПНИК ЗАВІДУВАЧА ВІДДІЛУ КАДРІВ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
17 08 2022 р.
Підпис
Прізвище Грижак О.Р.