

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора,
академіка НАМН України, Заслуженого діяча науки і техніки України,
завідувача кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією,
шкірними та венеричними хворобами

Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Андрейчина Михайла Антоновича

на дисертацію Колотило Тетяни Романівни на тему:

«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 22.06.2022р.

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 дисертаційного дослідження

Питання протидії ВІЛ-інфекції є одним із пріоритетних завдань сучасної медицини, адже за оцінками ВООЗ та ЮНЕЙДС Україна і сьогодні належить до регіонів з високим поширенням ВІЛ-інфекції. Туберкульоз також продовжує залишатися глобальною проблемою людства, оскільки інфіковано більше 2 млрд людей, при цьому близько 15 млн осіб мають мікст-інфекцію ВІЛ і туберкульозу.

Згідно з офіційними статистичними даними, останніми роками в Україні спостерігається тенденція до зниження рівня захворюваності на туберкульоз. Проте Україна вперше увійшла до п'яти країн світу з найвищим

рінем захворюваності на хіміорезистентний туберкульоз. Враховуючи темпи приросту ВІЛ-позитивних осіб в умовах теперішньої епідемії туберкульозу, найближчими роками можливе вибухонебезпечне наростання асоційованої ВІЛ/ТБ-інфекції.

За даними Європейського регіонального бюро ВООЗ, Україна нині належить до країн Європи, в яких проблеми туберкульозу і ВІЛ-інфекції постають найгостріше. Адже у нашій країні понад 30 % ВІЛ-інфікованих хворіє на туберкульоз (ТБ) і близько 40 % з них помирає від цієї недуги.

Взаємини між туберкульозом і ВІЛ-інфекцією на клітинному рівні дуже складні й недостатньо вивчені. Крім того, дані вітчизняних та зарубіжних авторів щодо глибокого розуміння патогенезу ко-інфекції ВІЛ/ТБ досить суперечливі.

Зважаючи на вищесказане, актуальність обраної здобувачкою теми дисертації не викликає сумніву і можна стверджувати, що дисертаційна робота Колотило Тетяни Романівни «Клініко-патогенетична оцінка асоційованих форм ВІЛ-інфекції з туберкульозом» є актуальною та практично значимою.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертаційна робота виконувалася як фрагмент комплексної науково-дослідної роботи 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», № держ. реєстрації 0117U002353, в якій дисертантка була співвиконавцем і самостійно виконала фрагмент цієї НДР.

Дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні й базується на клінічному та лабораторному обстеженні достатньої кількості

хворих (351 пацієнт), що дозволило отримати ґрунтовні висновки та практичні рекомендації.

За темою дисертації опубліковано 19 наукових праць, у тому числі 7 статей (1 – одноосібно, 1 – у закордонному виданні, що цитується у наукометричній базі Scopus), 11 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, 1 патент на корисну модель. Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження оприлюднено на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики», присвяченій пам'яті М.М. Городецького (м. Київ, 29-30 листопада 2018 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря» (м. Київ, 4-5 квітня 2019 р.); 101-й підсумковій науковій та 102-й і 103-й підсумкових науково-практичних конференціях з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці, 10, 12, 17 лютого 2020 р.; 08, 10, 15 лютого 2021 р.; 07, 09, 14 лютого 2022 р.); XI Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 26 жовтня 2018 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів «Сучасні діагностичні лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста» (м. Чернівці, 4–5 жовтня 2018 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Інфекційні хвороби і біобезпека» (м. Хмельницький, 16-17 травня 2019 р.); The 9th International scientific and practical conference «Scientific achievements of modern society» (Liverpool, United Kingdom, 28-30 April 2020); Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів «Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи» (м. Кропивницький, 3-4 жовтня 2019 р.); X з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у

діагностиці, терапії та профілактиці» (м. Суми, 6-7 жовтня 2021 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (м. Київ, 25-26 листопада 2021 р.). Усі опубліковані праці висвітлюють основні положення власних досліджень, завершуються висновками, які повністю відображають їх завдання.

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

Дисертанткою суттєво доповнені дані про порівняльний аналіз клінічних, рентгенологічних і лабораторних, в тому числі імунологічних, показників у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та вперше виявленим активним туберкульозом.

Уперше продемонстровано, що для туберкульозу, вторинного стосовно ВІЛ-інфекції (туберкульоз як суперінфекція), характерний розвиток не лише типових для імунодефіциту активних дисемінованої, генералізованої, позалегеневої, але й інфільтративної форми. Порівняно з моноінфекцією туберкульозу в таких осіб значніше знижується рівень CD4⁺T-лімфоцитів, а також відзначається анергія в реакції ГЧСТ з туберкуліном. Крім того, клініко-лабораторними особливостями вторинного туберкульозу у ВІЛ-інфікованих є яскравіша клінічна симптоматика, частіша відсутність типових змін на рентгенограмі, первинна монорезистентність до протитуберкульозних препаратів.

Автором отримані нові дані про стан імунної системи у хворих на ВІЛ-інфекцію, асоційовану з туберкульозом. Глибоко 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. При цьому результати оцінювали в сукупності з показниками навантаження ВІЛ,

клінічними даними (наявність опортуністичних інфекцій) та абсолютною кількістю CD4⁺T-лімфоцитів. Встановлено, що прогрес асоційованої ВІЛ/ТБ-інфекції супроводжується збільшенням рівня сироваткових ІФН-γ і ФНП-α на тлі зниження числа CD4⁺T-лімфоцитів, наростання навантаження ВІЛ, а також появою інших вторинних захворювань та опортуністичних інфекцій.

Уперше показано, що летальність при поєднаній ВІЛ/ТБ-інфекції достовірно вища і не лише при тяжких і генералізованих формах чи позалегеновому туберкульозі, але й таких типових формах, як інфільтративний і вогнищевий туберкульоз. При цьому рівень летальності хворих на поєднану ВІЛ/ТБ-інфекцію зумовлений передусім наявністю саме цих двох захворювань, а не інших опортуністичних інфекцій.

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

Дисертаційна робота Колотило Т.Р. виконана на сучасному науковому рівні, забезпечується репрезентативним обсягом обстежених хворих (217 пацієнтів з поєднаною ВІЛ/ТБ-інфекцією та 134 хворих з моноінфекцією туберкульозу), розділених за віком, статтю.

Достовірність та обґрунтованість наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації, зумовлена правильно обраними методичними підходами, використанням сучасних, інформативних методів дослідження, що відповідають поставленій меті та завданням роботи, а також захищено аналітичними методами параметричної і непараметричної статистики.

Представлений у дисертації ілюстрований матеріал повністю відображає об'єм проведених досліджень і містить необхідну наукову інформацію. Аналіз та узагальнення результатів дослідження зроблено ґрунтовно із залученням достатньої кількості джерел літератури для порівняння та підтвердження власних даних. Наукові положення та висновки дисертації базуються на результатах власних досліджень, характеризуються аналітичною інтерпретацією і достатньо висвітлені в опублікованих

наукових працях а також в матеріалах науково-практичних конференцій. Результати дослідження були впроваджені у навчальний та практичний процес багатьох закладів охорони здоров'я України.

Загалом, методологічний підхід і дизайн дослідження є коректними, тому слід вважати, що всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації є належним чином обґрунтовані та описані.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Здобувачка продемонструвала навички і компетентності вільного володіння методологією наукової діяльності. Авторка самостійно провела літературний та патентно-інформаційний пошук, підбір пацієнтів та їх розподіл на групи дослідження, виконала всі етапи аналітичної обробки результатів дослідження, вела первинну документацію. Здобувачка самостійно підготувала до друку всі наукові публікації, де викладені основні положення дисертаційного дослідження. У друкованих у співавторстві публікаціях участь дисертантки є визначальною.

Ідею роботи, тему і наукові завдання дисертації сформульовано спільно з науковим керівником. Висновки та практичні рекомендації складені також із науковим керівником, забезпечено впровадження результатів дослідження у практику лікувально-профілактичних закладів і навчальний процес закладів вищої освіти, що засвідчують відповідні акти впровадження.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Чисельні дослідження з використанням сучасних методик, проведені дисертанткою, та отримані результати дозволили суттєво поглибити розуміння патогенезу ВІЛ-інфекції в поєднанні з туберкульозом при різних формах туберкульозу, а також за наявності інших вторинних захворювань і опортуністичних інфекцій та без них.

Робота клінічно орієнтована. Встановлено, що діагностичними критеріями вторинного до ВІЛ-інфекції туберкульозу є: ВІЛ-інфікування більше 3-5 років, наявність інших вторинних захворювань та опортуністичних інфекцій, реєстрація позалегенового (туберкульоз лімфатичних вузлів, туберкульозні плеврит і менінгіт), дисемінованого, генералізованого туберкульозу, яскравість клінічної симптоматики, атипівість рентгенографічної картини або відсутність змін на ній, анергія в реакції ГЧСТ з туберкуліном, наявність монорезистентності до протитуберкульозних препаратів. При цьому особливої уваги заслуговує інфільтративна форма ТБ у зв'язку з можливістю швидкого прогресування змін у легенях на тлі імунодефіциту і високого навантаження ВІЛ.

Для встановлення тактики ведення хворих на ВІЛ-інфекцію, асоційовану з туберкульозом і, передусім, оцінки необхідності раннього призначення комбінованої терапії, слід чітко диференціювати послідовність інфікування ВІЛ і МБТ. У роботі доведено, що одночасного призначення антиретровірусних і протитуберкульозних препаратів передусім потребують ті хворі на ВІЛ/ТБ-інфекцію, в яких туберкульоз виник як ко- і суперінфекція, оскільки ступінь імунодефіциту (зниження рівня $CD4^+$ Т-лімфоцитів) у цих осіб глибший, а навантаження ВІЛ найвище.

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

При опрацюванні матеріалів дисертації 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) і дозволяють підвищити якість діагностики ВІЛ-інфекції та туберкульозу. Крім того,

результати дисертаційної роботи включені до навчального процесу Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Івано-Франківського національного медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Дисертація побудова традиційно, написана українською мовою і відповідає сучасним вимогам, затверджених Наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року. Дисертаційна робота викладена на 216 сторінках та складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, що містить 229 наукових праць (90 – кирилицею та 139 – латиницею). Наукова робота проілюстрована 26 таблицями, 19 рисунками, містить 6 додатків, які вдало доповнюють отримані результати. Кожен розділ опису власних досліджень завершується резюме та посиланнями на публікації.

Анотація дисертації представлена українською та англійською мовами, стисло та чітко відображає основні положення наукової праці, їх наукову й практичну цінність.

Вступ містить актуальність, інформацію про апробацію результатів дослідження на науково-практичних конференціях та про публікації здобувача, а також основні положення роботи, які викладені відповідно до основних вимог оформлення цієї частини.

1 розділ «Проблема ВІЛ-інфекції в асоціації з туберкульозом на сучасному етапі» (огляд літератури) містить 8 підрозділів, в яких відображено сучасний стан проблеми поєднаної патології ВІЛ-інфекції з туберкульозом. Суттєвих зауважень немає.

У 2-му розділі «Матеріали і методи дослідження» чітко описано дизайн

дослідження, сучасні клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи з посиланням на загальноприйняті світові та вітчизняні нормативно-правові документи щодо дотримання основних правил біоетики.

Групи обстежених пацієнтів сформовано методично правильно, чітко вказано критерії відбору хворих, розподіл пацієнтів на групи та підгрупи, що значно покращує розуміння суті дисертації.

Розділ 3 «Особливості перебігу ВІЛ-інфекції у поєднанні з туберкульозом та туберкульозу в імунокомпетентних осіб» містить 2 підрозділи і присвячений результатам власних досліджень. Проведено порівняльний аналіз клініко-епідеміологічних показників між групами хворих на ВІЛ-інфекцію, поєднану з ТБ, і ТБ-моноінфекцію. Також цей розділ містить дані про клінічні особливості перебігу ВІЛ-інфекції в асоціації з туберкульозом залежно від форми туберкульозу. Крім того, представлено результати 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. Цифровий, табличний та рисунковий матеріал вдало доповнюють науковий текст.

У 4-му розділі («Вплив інших інтеркурентних захворювань на перебіг ВІЛ-інфекції в асоціації з активним туберкульозом») представлено результати дослідження груп та підгруп пацієнтів з ВІЛ/ТБ ко-інфекцією в асоціації з іншими вторинними опортуністичними захворюваннями. Розділ написаний змістовно, доповнений 4 витягами з історії хвороби пацієнтів, які наглядно демонструють перебіг ВІЛ-інфекції у поєднанні з туберкульозом, і вдало завершується стислим узагальненням отриманих результатів. Наявні окремі стилістичні та технічні огріхи.

У 5 розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» чітко проведено наукове обґрунтування отриманих даних на підставі аналізу сучасних джерел літератури.

Висновки та практичні рекомендації відображають мету дослідження та поставлені завдання. Список використаних джерел літератури відповідає

сучасним вимогам.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати дисертаційної роботи Колотило Т.Р. суттєво розширюють відомості про ланки патогенезу ВІЛ-інфекції у поєднанні з туберкульозом, що створює наукове підґрунтя для розробки і впровадження нових підходів до діагностики та профілактики цих недуг.

Отримані результати наукового дослідження мають практичне значення для лікарів-інфекціоністів, лікарів загальної практики – сімейна медицина, епідеміологів, терапевтів, фтизіатрів тощо. Практичні рекомендації дисертації можна використати в науково-педагогічній діяльності кафедр медичних закладів вищої освіти, лікувально-профілактичних установах.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

У процесі рецензування дисертаційної роботи виникли зауваження, пов'язані з наявністю окремих пунктуаційних помилок та невдало оформлених граматичних конструкцій, що в цілому не впливає на теоретичне та практичне значення результатів дослідження та не знижує наукової значущості роботи.

У ході проведення наукової дискусії хотілося б отримати відповіді на такі запитання:

1. Які механізми взаємообтяження ВІЛ-інфекції та туберкульозу?
2. Які вторинні опортуністичні захворювання найчастіше спостерігалися у групі пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ? Який відбиток вони наклали на досліджувані Вами показники?
3. Які клінічні симптоми переважали у групі пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ порівняно з туберкульозною моноінфекцією?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Комісія Буковинського державного медичного університету (голова комісії, д. мед. н., професор Булик Р.Є.; відповідальний за перевірку робіт клінічного профілю, д.мед.н., професор Гринчук Ф.В.) провела первинну експертизу 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». В результаті перевірки встановлено унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі (91 %), що дозволяє оцінити даний матеріал як такий, в якому плагіату не виявлено в контексті літературних посилань на інші публікації та інтернет-ресурси.

Під час рецензування матеріалів дисертації, аналізу наукових публікацій здобувачки ознак порушення академічної доброчесності, а саме академічного плагіату, самоплагіату, фабрикування та фальсифікації даних, виявлено не було. Дисертаційна робота є самостійною оригінальною працею і не містить порушень академічної доброчесності.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Колотило Тетяни Романівни на тему «Клініко-патогенетична оцінка асоційованих форм ВІЛ-інфекції з туберкульозом» за актуальністю обраної теми, методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, повнотою опублікування результатів дисертації та оригінальністю текстових даних відповідає вимогам п. 6 Постанови Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 року № 44 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», та вимогам щодо оформлення дисертаційної роботи, затверджених наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року, а здобувачка – Колотило

Тетяна Романівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри інфекційних хвороб

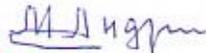
з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами

Тернопільського національного медичного

університету ім. І.Я. Горбачевського,

академік НАМН України,

Заслужений діяч науки і техніки України,

доктор медичних наук, професор 

Михайло АНДРЕЙЧИН



завіряю

Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

