ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, професора кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету ГРИЖАКА Ігоря Гнатовича на дисертацію Бойко Юлії Ігорівни «Клініко-лабораторна характеристика ВІЛ-асоційованих уражень центральної нервової системи з урахуванням навантаження ВІЛ у крові та спинномозковій рідині», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 76.600.065 у Буковинському державному медичному університеті МОЗ України, що утворена згідно наказу в.о. ректора Буковинського державного медичного університету № 42/Д від 22.05.2023 р. на підставі рішення Вченої ради БДМУ № 12 від 27.04.2023 р. 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. Всесвітня організація охорони здоров'я визнає ВІЛ-інфекцію найсерйознішою проблемою сучасного суспільства. Це захворювання тісно пов'язане з великою кількістю медичних, соціально-психологічних, правових, економічних і політичних питань.

Ураження нервової системи, передусім головного мозку, є однією з найважливіших проблем, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією, адже за частотою ураження ВІЛом нервова система займає друге місце після імунної. Неврологічні прояви характерні для кожної стадії інфекційного процесу і назагал спостерігаються у 50-80 % хворих. НейроСНІД, як провідний клінічний синдром ураження центральної нервової системи, спостерігається у 30 % пацієнтів з вираженим імунодефіцитом.

Висока значущість досліджень у галузі патогенезу, діагностики, лікування і профілактики ВІЛ-інфекції обумовлена винятковою небезпекою і повсюдною поширеністю цієї недуги, а також відсутністю засобів, здатних повністю вилікувати або сприяти розвитку несприйнятливості до цієї недуги.

Незважаючи на значні зусилля, що робляться міжнародним науковим співтовариством, багато питань патогенезу і діагностики цього захворювання залишаються недостатньо вивченими.

Враховуючи психотравмуючий характер інформації про серопозитивність до ВІЛ для кожного конкретного індивідуума і тривалий латентний період, що передує розвитку вторинних захворювань, пов'язаних з імуносупресією, пограничні нервово-психічні розлади (невротичні, афектні, особистісні, органічні) можуть бути протягом багатьох років єдиними клінічними проявами хвороби, на які повинні бути спрямовані лікувально-реабілітаційні заходи, покликані сприяти підвищенню соціальної адаптації осіб, інфікованих ВІЛ. Це зумовлює актуальність вивчення пограничних нервово-психічних розладів на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота виконана на належному 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). Бойко Юлія Ігорівна є виконавцем фрагменту НДР.

У дисертації чітко сформульовані мета та завдання дослідження, які спрямовані на покращення розуміння патогенезу впливу ВІЛ-інфекції на ЦНС, а також удосконалення ранньої діагностики цих уражень. Проведено значний інформаційно-патентний пошук, включаючи ґрунтовний аналіз 298 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 14 наукових праць за темою дисертаційного дослідження, у тому числі 5 статей, які 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; 4 статті – у періодичних наукових виданнях, включених до переліку фахових видань України; 9 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій. 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 ураження центральної нервової системи при ВІЛ-інфекції.

Дисертанткою обґрунтовано нове вирішення важливої задачі клінічної інфектології на основі результатів комплексного клінічного, інструментального та лабораторного обстеження пацієнтів з ВІЛ-асоційованими ураженнями центральної нервової системи, яка полягала у визначенні клінічних особливостей пограничних нервово-психічних і когнітивних розладів у хворих на ВІЛ-інфекцію, оцінці клініко-діагностичного значення визначення рівня навантаження ВІЛ у парних зразках спинномозкової рідини і крові таких осіб.

Уперше в проспективному когортному дослідженні на репрезентативній вибірці встановлено рівень навантаження ВІЛ у зразках СМР. Виявлені раніше невідомі особливості (співвідношення навантаження ВІЛ у крові і СМР залежно від антиретровірусної терапії), що характеризують кількісні відмінності ВІЛ у двох біологічних рідинах

інфікованого організму. Визначено рівень навантаження ВІЛ у СМР залежно від наявності чи відсутності клінічних ознак ураження ЦНС. Підтверджено, що кількість ВІЛ у СМР може свідчити про рівень вірогідності наявності ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС. Виявлені раніше невідомі особливості патогенезу ураження ЦНС при ВІЛ-інфекції, а також реплікації ВІЛ в інфікованому організмі.

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 клініко-психопатологічних, клінічних, параклінічних, лабораторних, інструментальних та психологічних методів дослідження, 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’єм клінічних та лабораторно-діагностичних обстежень хворих з ураженнями ЦНС при ВІЛ-інфекції, розподіл хворих на групи, обґрунтування методів лікування, виконання статистичної обробки матеріалу, узагальнення отриманих результатів виконані самостійно.

Проаналізувавши дисертаційну роботу БОЙКО Ю.І., 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 Бойко Ю.І. суттєво доповнили дані щодо патогенезу ураження центральної нервової системи при ВІЛ-інфекції.

Здобувачкою при клініко-психопатологічному обстеженні встановлено, що усі ВІЛ-інфіковані пацієнти страждають клінічно вираженими пограничними нервово-психічними розладами.

Авторкою описані критерії прогресування ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС, а саме вплив самого вірусу, який є нейротропним, наявність преморбідного фону, несприятливих мікросоціальних факторів.

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, КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги»). 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 217 сторінках, ілюстрована 25 таблицями, 5 рисунками та містить 2 витяги з історій хвороб. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів

дослідження, результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел, який складається з 298 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 «Ураження нервової системи при ВІЛ-інфекції» – огляд сучасних літературних джерел відповідно до визначеної мети та завдань дисертаційного дослідження із наведенням нових епідеміологічних даних щодо поширеності ВІЛ-асоційованих уражень центральної нервової системи та особливостей їх перебігу.

У *ІІ розділі* «Матеріали і методи дослідження» описані методи і об'єкт дослідження. Розділ присвячений характеристиці груп, на основі чого доводиться їх репрезентативність. Дослідження ґрунтується на клінічному спостереженні і обстеженні 129 пацієнтів на першому етапі дослідження та 116 хворих на другому етапі, що забезпечує достовірність отриманих результатів. Використання сучасних лабораторних, інструментальних та психологічних методів дозволяє в повній мірі оцінити перебіг ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС. 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 *III розділі* «Пограничні нервово-психічні розлади на І клінічній стадії ВІЛ-інфекції» представлені результати власних досліджень. Продемонстровані клінічні особливості пограничних нервово-психічних розладів при І клінічній стадії ВІЛ-інфекції. Наведені дані досліджень, які вказують на залежність впливу ВІЛ-інфекції та преморбідного фону на прояви психічної патології. Розділ ілюстрований таблицями та рисунками, що значно полегшує сприйняття інформації. Особливих зауважень немає.

Розділ IV «Когнітивні порушення при ВІЛ-інфекції» – результати власних досліджень і демонструє різноманітні клінічні ознаки ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС. Представлені порушення вищих коркових функцій у І-ІІ клінічних стадіях ВІЛ-інфекції. Розділ IV завершується 2 витягами з історії хвороби пацієнта, які наочно демонструють епідеміологічні, клінічні, лабораторні особливості перебігу легких і помірних когнітивних порушень у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією.

У *розділі V «*Дослідження кількості CD4+ лімфоцитів у крові та навантаження ВІЛ у парних зразках крові й ліквору осіб без ВІЛ-асоційованих неврологічних порушень» продемонстровані результати проведених досліджень спрямовані на визначення рівня навантаження ВІЛ у ліквері та крові та їх порівняння у хворих з ВІЛ-інфекцією без неврологічних порушень. Представлені результати дослідження рівня навантаження ВІЛ у крові та ліквері пацієнтів до і на фоні АРТ. Проведено аналіз взаємозв'язку між досліджуваними показниками, тривалістю та стадією ВІЛ-інфекції.

*Розділ VI «*Дослідження парних зразків крові та спинномозкової рідини у хворих з ВІЛ-асоційованими неврологічними розладами» – це також результати досліджень, проведені задля визначення взаємозв'язку між наявністю ВІЛ-асоційованого ураження центральної нервової системи, кількістю CD4+ лімфоцитів у крові, рівнем навантаження ВІЛ у плазмі крові та ліквері. А також проведено оцінку клінічної інформативності тестування рівня навантаження ВІЛ у спинномозковій рідині для діагностики ВІЛ-

асоційованого ураження центральної нервової системи.

У розділі VII «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.

8 висновків 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 Бойко Ю.І. 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, КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги»), 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.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.

Експертиза на наявність плагіату та порушень академічної доброчесності в дисертаційній роботі Бойко Ю.І. на тему «Клініко-лабораторна характеристика ВІЛ-асоційованих уражень центральної нервової системи з урахуванням навантаження ВІЛ у крові та спинномозковій рідині», за допомогою сертифікованого програмного забезпечення «Unicheck» засвідчила унікальність (оригінальність) текстових даних у поданій роботі (95,64 %), 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. Яка схема лікування призначалась при ВІЛ-асоційованих ураженнях ЦНС і як впливала антиретровірусна терапія на когнітивні порушення у цих хворих?
2. Друга частина вашого дослідження передбачає порівняння навантаження ВІЛ у крові та ліквoрі. Яку саме методику використовували ви для дослідження спинномозкової рідини?
3. Які були критерії виключення у групах пацієнтів при проведенні дисертаційного дослідження?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Бойко Юлії Ігорівни на тему: «Клініко-лабораторна характеристика ВІЛ-асоційованих уражень центральної нервової системи з урахуванням навантаження ВІЛ у крові та спинномозковій рідині», 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-асоційованих уражень ЦНС та отримання нової інформації про особливості неврологічних порушень у хворих з ВІЛ-інфекцією, що дає змогу удосконалити методи ранньої їх діагностики 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>

Професор кафедри інфекційних хвороб та епідеміології

Івано-Франківського національного медичного університету,

доктор медичних наук, професор **Ігор ГРИЖАК**

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
ЗАСТУПНИК РЕКТОРА (НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ)
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
«15» червня 2023 р.
Підпис
Прізвище ЗАНЦК