ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри фтизіатрії та пульмонології, доктора медичних наук, професора Петренка Василя Івановича на дисертацію Тлустової Тетяни Володимирівни на тему: «Особливості діагностики та лікування туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих хворих», що представляється на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія

1. Актуальність теми дисертації

Перебіг туберкульозу на фоні прогресуючого імунодефіциту у великому відсотку випадків набуває агресивного характеру та супроводжується генералізацією інфекції з ураженням не тільки органів дихання, але й з формуванням позалегеневих форм захворювання, серед яких найбільш загрозливою є туберкульозний менінгоенцефаліт. Зумовлені ВІЛ-інфекцією зміни імунного статусу, метаболічні розлади здатні призводити до відхилення клініко-лабораторних проявів туберкульозного менінгоенцефаліту від його типової картини, що ускладнює діагностику, відтерміновує призначення необхідного лікування, значно ускладнює ведення такого контингенту хворих та погіршує прогноз. Незважаючи на велику кількість наукових досліджень, присвячених цій проблемі, питання залишається актуальним і потребує поглибленного вивчення.

У зв'язку із зазначеним вище, дисертаційна робота Т. В. Тлустової, що спрямована на вирішення завдання, пов'язаного з покращенням діагностики, лікування та прогнозування наслідків туберкульозного менінгоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ на підставі встановлення особливостей клініко-лабораторної та морфологічної картини захворювання залежно від рівня $CD4^+$-лімфоцитів в крові, безумовно, є актуальною і має суттєве наукове і практичне значення.

2. Зв'язок теми роботи з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної теми Донецького національного медичного університету імені М. Горького «Вивчити особливості розвитку туберкульозу у ВІЛ-інфікованих осіб, розробити методи підвищення якості діагностики та лікування» (№ держреєстрації 0110U007776), співвиконавцем якої була дисертант.

3. Наукова новизна та теоретичне значення дослідження та одержаних результатів

У дисертаційному дослідженні Тлустової Т. В. проведено комплексне дослідження особливостей розвитку та клінічного перебігу туберкульозного менінгоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. Дисертанткою уперше виділені три варіанти ВІЛ-асоційованого туберкульозного менінгоенцефаліту, які різняться за умовами виникнення, клінічними особливостями перебігу, підходами до лікарської тактики та прогнозом: 1) туберкульозний менінгоенцефаліт, симптоми якого є першими проявами туберкульозу; 2) туберкульозний менінгоенцефаліт, який розвинувся на фоні лікування туберкульозу інших локалізацій; 3) туберкульозний менінгоенцефаліт, який став наслідком синдрому відновлення імунної системи після початку антиретровірусної терапії. Автором уперше чітко встановлено, що кількість випадків з атиповим клінічним перебігом туберкульозного менінгоенцефаліту значно збільшується лише при зниженні кількості $CD4^+$-лімфоцитів у крові нижче 100 кл/мкл.

Дисертанткою встановлені особливості морфологічної картини туберкульозного менінгоенцефаліту у померлих ВІЛ-інфікованих хворих. При рівні $CD4^+$-лімфоцитів в крові нижче 100 кл/мкл рідше визначаються туберкульозні гранульоми і частіше - зони казеозного некрозу без периферичної клітинної реакції, значно частіше визначаються численні васкуліти та тромбоваскуліти, зони розм'якшення тканини мозку.

Вперше обґрунтовано, що одним з найважливіших чинників ефективного лікування ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт є приєднання антиретровірусної терапії. Доведено, що приєднання антиретровірусної терапії після отримання хворим 30 добових доз протитуберкульозних препаратів призводить до зниження показників госпітальної летальності та зниження ризику виникнення синдрому відновлення імунної системи.

4. Практичне значення результатів дослідження

На основі проведених досліджень визначені найбільш ефективні заходи для покращення діагностики, лікування та прогнозування наслідків туберкульозного менінгоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. Одержані результати дають можливість ширше застосовувати антиретровірусну терапію у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ та, впроваджуючи індивідуалізований підхід, зменшити негативні наслідки. Використання розробленої математичної моделі дозволяє проводити попередню оцінку ефективності приєднання антиретровірусної терапії та встановити оптимальний термін її початку з індивідуальним підходом до кожного хворого. Впровадження результатів роботи у мережу протитуберкульозних закладів дає можливість покращити діагностику ВІЛ-асоційованого туберкульозного менінгоенцефаліту, підвищити ефективність його лікування та зменшити госпітальну летальність.

Розроблена математична модель оприлюднена в інформаційно-методичному листі «Критерії призначення та прогнозування впливу антиретровірусної терапії у хворих на ВІЛ-асоційований туберкульозний менінгоенцефаліт» та впроваджена у роботу протитуберкульозних закладів Донецької області: КЛПУ «Макіївський міський протитуберкульозний диспансер», КЛПУ «Обласна клінічна туберкульозна лікарня» (м.Донецьк), КЛПУ «Донецький міський протитуберкульозний диспансер».

Матеріали дисертації використовувалися у навчальному процесі передатестаційного циклу «Фтизіатрія» на факультеті післядипломної освіти та під

час навчального процесу студентів на кафедрі фтизіатрії та пульмонології Донецького національного медичного університету ім. М. Горького.

5.Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях та в авторефераті

Наукові положення, що викладені в дисертації є важливими для розвитку сучасної фтизіатрії. Основні положення дисертації опубліковані у 15 наукових роботах, серед яких 8 статей у наукових фахових виданнях (із них 3 - у журналах, зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах РІНЦ, Science Index, Google Scoolar, 1 стаття - у закордонному виданні), решта - 7 у вигляді тез доповідей на конференціях та в матеріалах з'їздів. Виданий 1 інформаційно-методичний лист.

6. Загальна характеристика роботи

Дисертація викладена на 158 сторінках, проілюстрована 15 малюнками, містить 20 таблиць. Робота складається із вступу, 5 розділів, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Перелік посилань складає 165 джерел, з яких 63 викладено кирилицею, 102 – латиницею.

У **вступі** надається загальна характеристика дисертації, обґрунтована актуальність досліджуваної проблеми, автор чітко формує мету та завдання дослідження. Сформульований дисертантом висновок про недостатнє вивчення та суперечливість існуючих даних щодо діагностики та лікування туберкульозного менінгоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ підкреслює актуальність обраної теми, зумовлює напрямок для проведення власних досліджень.

В **розділі 1** авторкою чітко вказані невирішені проблеми досліджуваної патології, а саме: немає розмежування між клінічною картиною, особливостями результатів лабораторних та інструментальних досліджень, діагностичними критеріями туберкульозного менінгоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію

туберкульоз/ВІЛ з різним рівнем $CD4^+$-лімфоцитів у крові, недостатньо вивченим залишається вплив антиретровірусної терапії на перебіг туберкульозного менінгоенцефаліту. Підсумовуючи необхідно зазначити, що розділ 1 демонструє актуальність проблеми та необхідність глибокого вивчення клініко-лабораторних особливостей перебігу туберкульозного менінгоенцефаліту на фоні ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ та підвищення ефективності лікування шляхом визначення оптимальних термінів приєднання антиретровірусної терапії.

У **розділі 2** надана загальна характеристика хворих. Автором ретельно висвітлений дизайн дослідження, критерії відбору пацієнтів, розподіл хворих за групами дослідження, що значно покращує розуміння суті дисертаційної роботи.

Обсяг клінічного матеріалу та застосовані методи дослідження є достатніми й адекватними для вирішення поставлених задач, а обрані методи лікування хворих відповідають прийнятим нормативним документам. Для обробки результатів дослідження застосовані стандартні статистичні методики, що обґрунтовують необхідний рівень достовірності відмінностей між показниками у різних групах обстежених. Глибина зв'язку ознак оцінена за допомогою кореляційного аналізу. Для проведення аналізу ризику настання летального наслідку, впливу антиретровірусної терапії на ефективність лікування та визначення оптимального терміну її призначення у хворих на ВІЛ-асоційований туберкульозний менінгоенцефаліт були використані методи побудови і аналізу багатофакторних математичних моделей. Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань дисертаційної роботи здобувач методично правильно обрала сучасні інформативні методи клінічних, інструментальних, лабораторних, імунологічних та статистичних досліджень і статистичної обробки медичної інформації, що дали змогу отримати достовірні результати. При виконанні дисертації забезпечено дотримання необхідних правил біоетики. Обстежено достатню кількість пацієнтів: 97 хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ та 40 хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт з негативним ВІЛ-статусом. Підбір груп дослідження є репрезентативним.

Розділ 3 має 4 підрозділи, в яких висвітлені результати вивчення клінічних, лабораторних показників при туберкульозному менінгоенцефаліті у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. Авторкою чітко виділені особливості клінічної картини туберкульозного менінгоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ та особливості біохімічного і цитологічного складу ліквору та периферичної крові. Також обґрунтовано виділені три патогенетично різні варіанти виникнення туберкульозного менінгоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, що відрізняються за умовами виникнення, перебігом та прогнозом.

Наведений детальний аналіз причин та структури госпітальної летальності ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт. Визначені фактори, які найбільшою мірою асоціюються з летальним наслідком: гострий початок туберкульозного менінгоенцефаліту, несвоєчасна діагностика, низький рівень $CD4^+$-лімфоцитів у крові, мультирезистентність, низький вміст глюкози в лікворі.

У **розділі 4** надано аналіз результатів патологоанатомічного дослідження тканин головного мозку померлих хворих та встановлені особливості морфологічних реакцій при розвитку туберкульозного менінгоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. Визначено, що саме при рівні $CD4^+$-лімфоцитів у крові менше 100 кл/мкл морфологічна картина набуває певних особливостей: значно рідше зустрічаються класичні туберкульозні гранульоми і частіше вогнища казеозного некрозу без периферичної клітинної реакції, частіше реєструються фібринозно-гнійні нашарування на оболонках головного мозку та васкуліти і тромбоваскуліти.

У **розділі 5** аналізується вплив антиретровірусної терапії на ефективність лікування хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ та визначає оптимальні умови для приєднання антиретровірусної терапії до протитуберкульозного лікування. Наголошується на тому, що умовами приєднання антиретровірусної терапії, окрім відсутності прогресування хвороби, тяжкої анемії, розладів функціонального стану печінки та нирок, є отримання пацієнтами не менше 30 доз протитуберкульозних препаратів, що сприяє

зниженню ризику виникнення синдрому відновлення імунної системи та зменшенню госпітальної летальності. Обґрунтовується положення стосовно того, що розвиток синдрому відновлення імунної системи не є фатальним і закінчується летально лише в 17,6 % випадків. Однією із причин відсутності ефекту від лікування ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, у тому числі на фоні прийому антиретровірусної терапії, можна вважати хіміорезистентний туберкульоз. Для прогнозування наслідків та попередньої оцінки впливу антиретровірусної терапії на ефективність лікування туберкульозного менінгоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ побудовано математичну модель, що базується на 5 найбільш вагомих ознаках: показники ШОЕ, результати мікроскопії мазка мокротиння, кількість клітин у ліквoрі на початку захворювання, рівень $CD4^+$-лімфоцитів у крові, прийом антиретровірусних препаратів. Розроблена математична модель дозволяє визначити оптимальний термін початку антиретровірусної терапії з індивідуальним підходом до кожного хворого з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» наведено детальний аналіз результатів власних досліджень в світлі сучасних досягнень медицини.

Висновки ґрунтуються на отриманих даних дослідження, сформульовані чітко та логічно випливають зі змісту роботи, є об'єктивними, мають наукову новизну і відповідають поставленим задачам.

Практичні рекомендації сформульовані чітко та прості у виконанні.

7. Рекомендації, щодо використання результатів дисертації в практиці

Результати досліджень можуть бути використані в клінічній практиці медичних установ як протитуберкульозних закладів, так і загально лікувальної мережі з метою підвищення ефективності діагностики та лікування

туберкульозного менінгоенцефаліту у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ. Матеріали дисертації заслуговують на відображення у вигляді методичних рекомендацій.

8. Недоліки дисертації, щодо їх змісту та оформлення

Принципових зауважень щодо рецензованої дисертаційної роботи Тлустової Т. В. немає, проте слід відмітити деякі недоліки:

1. Наукова новизна викладена занадто детально.

2. В роботі зустрічаються повтори та поодинокі стилістичні помилки.

3. Вважаю, що дослідження доцільно було б доповнити більш детальним вивченням імунологічних показників, що дало б можливість більш обґрунтовано проаналізувати зв'язок між клініко-лабораторними проявами та станом імунної системи у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ з проявами туберкульозного менінгоенцефаліту.

Проте ці зауваження та побажання не є принциповими і не впливають на загальну високу оцінку дисертаційної роботи.

У порядку дискусії та уточнення окремих положень хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1.Чи спостерігали Ви під час проведення наукового дослідження поєднання декількох опортуністичних інфекцій з ураженням головного мозку і чи увійшли такі хворі в дослідження?

2.Чим Ви можете пояснити відсутність позитивних менінгеальних знаків та ознак ураження черепно-мозкових нервів у ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт?

9. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Тлустової Тетяни Володимирівни «Особливості діагностики та лікування туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих хворих», що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Корж Олени Володимирівни, є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну наукову задачу фтизіатрії – підвищення ефективності лікування туберкульозного менінгоенцефаліту у ВІЛ-інфікованих хворих.

Результати проведених досліджень і зміст дисертації відповідають спеціальності 14.01.26 – фтизіатрія та профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01.

За своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом виконаного дослідження та практичною значимістю дисертація відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. щодо кандидатських дисертацій, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.26 – фтизіатрія.

Завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця МОЗ України,
доктор медичних наук, професор В. І. Петренко

Міністерство охорони здоров'я України Національний медичний університет імені О.О. Богомольця м. Київ Ідентифікаційний код 02010787

ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР УНІВЕРСИТЕТУ
20