

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, завідувачки відділу хіміорезистентного туберкульозу Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» Н.А. Литвиненко, на дисертацію Капрош Антоніни Вікторівни за темою «Застосування внутрішньовенного імуноглобуліну G в комплексному лікуванні хворих на хіміорезистентний туберкульоз асоційований з ВІЛ-інфекцією», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук до спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія

Актуальність теми дисертації. Одним із важливих проблемних питань у контролі за туберкульозом (ТБ) в Україні є постійне збільшення захворюваності та смертності від ко-інфекції хіміорезистентний туберкульоз асоційований з вірусом імунодефіциту людини (ХРТБ/ВІЛ). Серед хворих на ХРТБ/ВІЛ майже в усіх реєструється глибока імуносупресія, яка підтверджується виснаженням клітинної ланки імунітету, котра проявляється у вигляді зменшення кількості Т-хелперів та гіперактивності Т-кілерів-супресорів. Гуморальна ланка імунітету перевантажується, що проявляється дисімуноглобулінемією, зростанням активності циркулюючих імунних комплексів (ЦІК).

Вищезазначені процеси поглиблюють імунодефіцитний стан, тому пацієнти на ХРТБ/ВІЛ, ще до початку лікування фактично знаходяться у стані хронічного сепсису з вираженим інтоксикаційним синдромом.

Тому частина хворих на ХРТБ/ВІЛ у стані глибокої імуносупресії помирає ще до початку лікування від проявів поліорганної дисфункції, інші хворі помирають після призначення антимікобактеріальної терапії (АМБТ), за рахунок посилення токсичного навантаження, та антиретровірусної терапії (АРВТ) – по причині розвитку синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ), активації опортуністичних інфекцій, таких як криптококовий менінгіт, герпетичні інфекції, токсоплазмоз, цитомегаловірусна інфекція, пневмоцистна пневмонія.

Таким чином, сьогодні диктує потребу оптимізації фармакотерапії ХРТБ/ВІЛ. Усе зазначене вище зумовлює актуальність, а також важливе теоретичне і практичне значення дисертаційної роботи Капрош Антоніни Вікторівни, метою якої було підвищення ефективності лікування хворих на ХРТБ асоційований з ВІЛ-інфекцією шляхом застосування внутрішньовенного Ig G.

Ступінь обґрунтованості і достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. В представленій до розгляду кандидатській дисертації дослідження проводилися в декількох напрямках, однак всі вони в роботі взаємопов'язані, логічно підкреслюють актуальність теми

дисертації і відповідають меті і завданням дослідження.

Використані в роботі загальноклінічні (збір анамнезу, огляд пацієнтів, загальний та біохімічний аналіз крові), рентгенологічні (рентгенографія органів грудної порожнини) методи, дослідження мокротиння на МБТ (мікроскопічне, молекулярно-генетичне, бактеріологічне), тест на медикаментозну чутливість (ТМЧ) до АМБП, імунологічні дослідження (вміст у крові CD3+, CD4+, CD8+ лімфоцитів, імунорегуляторного індексу, сироваткових імуноглобулінів А, Е, М, G та циркулюючих імунних комплексів (ЦК)), дослідження на наявність опортуністичних інфекцій, статистичні (параметричні та непараметричні методи варіаційної та рангової статистики з оцінкою достовірності відмінностей одержаних показників) є сучасними та адекватними поставленим задачам.

Достовірність і обґрунтованість наукових положень дисертації забезпечені в першу чергу достатнім обсягом клінічних спостережень. У дисертації використані дані комплексного обстеження 104 хворих на ХРТБ/ВІЛ, які знаходилися у стані виразної імуносупресії, що визначалась за рівнем в крові CD4+ лімфоцитів та складала менше 200 кл/мкл. Дослідження грамотно організовано, що дозволяє швидко орієнтуватися у великому обсязі отриманих результатів. Сучасна статистична обробка матеріалу дозволяє вважати одержані результати, основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі, достовірними і обґрунтованими.

Наукова новизна досліджень та отриманих результатів. Доповнені наукові дані щодо особливостей перебігу ХРТБ/ВІЛ в залежності від рівня імуносупресії. Встановлено, що у хворих з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл, порівняно з хворими з CD4+ < 50 кл/мкл, в 4 рази частіше розвивається інфільтративний ТБ ($p < 0,01$), майже однаково часто – дисемінований ТБ, в 3,4 рази рідше – міліарний ТБ ($p < 0,001$), в 2,6 рази частіше – деструктивні зміни в легенях ($p < 0,05$).

Вперше визначено, що застосування внутрішньовенного Ig G у хворих на ХРТБ/ВІЛ при рівні в крові CD4+ лімфоцитів < 50 кл/мкл збільшує частоту припинення бактеріовиділення на 7,7 % після 8-ми міс. лікування, та на 11,6 % наприкінці 20-го міс. лікування. У хворих на ХРТБ/ВІЛ при рівні в крові CD4+ від 200 до 50 кл/мкл при додаванні Ig G до комплексу АМБТ та АРВТ частота припинення бактеріовиділення збільшується на 27 % через 8 міс. лікування, та на 23,1 % на 20-му міс. лікування.

Доведено, що включення внутрішньовенного Ig G до стандартного лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ при рівні в крові CD4+ лімфоцитів < 50 кл/мкл сприяє прискоренню розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін в легенях на 15,4 % після 4-х міс. лікування, та на 19,2 % після 8-ми міс. терапії ($p < 0,05$). При додатковому застосуванні внутрішньовенного Ig G в групі хворих з

показниками CD4+ від 200 до 50 кл/мкл частота рубцювання деструкцій була на 7,7 % вищою після 8-ми та 20-ти міс. лікування, ніж у хворих, які приймали стандартне лікування ($p < 0,05$).

Встановлено, що включення внутрішньовенного Ig G до стандартного лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ при рівні в крові CD4+ лімфоцитів < 50 кл/мкл сприяє більш вираженому розсмоктуванню вогнищево-інфільтративних змін в легенях на 15,4 % після 4-х міс. лікування, та на 19,2 % після 8-ми міс. лікування ($p < 0,05$). При додатковому застосуванні внутрішньовенного Ig G в групі хворих з показниками CD4+ від 200 до 50 кл/мкл частота рубцювання деструкцій збільшується на 7,7 % відносно хворих, які приймали стандартне лікування. При додатковому застосуванні Ig G розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін відзначалося на 4-му міс. лікування на 15,3 % більше, ніж у групі контролю, та на 19,2 % більше на 8-му та 20-му міс. лікування ($p < 0,05$).

Вперше визначено, що у хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ < 50 кл/мкл, які додатково отримували внутрішньовенний Ig G, відмічається зменшення проявів інтоксикації та кількості хворих з лихоманкою в 1,6 разів, тоді як у хворих контрольної групи на тлі призначення АМБТ прояви інтоксикації наростали в усіх хворих. У пацієнтів основної групи з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл при першому застосуванні Ig G прояви інтоксикації зменшуються в 1,5 рази порівняно з контрольною групою.

Вперше науково обґрунтовано, що при застосуванні внутрішньовенного Ig G у хворих на ХРТБ/ВІЛ при рівні в крові CD4+ лімфоцитів < 50 кл/мкл має місце позитивний характер змін гематологічних ознак запального процесу на 38,4 %, порівняно з контрольною групою, яка приймала АМБТ та АРВТ ($p < 0,05$), покращення показників біохімічних досліджень на 15,4 % ($p < 0,05$). У пацієнтів з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл покращення показників активності клініко-гематологічних ознак інфекційного запалення при додатковому застосуванні внутрішньовенного Ig G на 19,3 % ($p < 0,05$), ознаки гепато-ренальної недостатності нівелювалися на 30,8 % частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих, що лікувалися за стандартною АМБТ та АРВТ.

Вперше визначено, що у хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ нижче 200 кл/мкл, які отримували стандартну АМБТ та АРВТ, відмічається двофазний характер динаміки гематологічних та біохімічних показників: вже з 2-го тижня до 3-х міс. лікування включно, спостерігається погіршення гематологічних ознак інфекційного запалення, зростання біохімічних показників було більш тривалішим в групі хворих з рівнем CD4+ < 50 кл/мкл (протягом 4-х міс., з поступовим зниженням з 5-го міс. лікування), ніж у хворих з рівнем CD4+ від 200 кл/мкл до 50 кл/мкл (протягом 3-х міс., з тенденцією до відновлення з 4-го міс. лікування), $p < 0,05$. Тоді як, у хворих на ХРТБ/ВІЛ після додаткового застосування Ig G,

незалежно від ступеню імуносупресії, гематологічні та біохімічні показники щомісячно поліпшуються.

Вперше підтверджено, що додаткове застосування внутрішньовенного Ig G у хворих на ХРТБ/ВІЛ покращує показники клітинної ланки імунітету (CD3+, CD4+, CD8+, імунорегуляторного індексу), з нормалізацією імунорегуляторного індексу в групі хворих з вмістом в крові CD4+ < 50 кл/мкл – в 26,9 % випадків (в контролі у всіх був нижче норми), в групі хворих з вмістом в крові CD4+ від 200 кл/мкл до 50 кл/мкл – в 57,7 % випадків (в контролі – 23,1 %). Значно покращує показники гуморального імунітету (імуноглобуліни А, Е, М, G та ЦК), з нормалізацією рівня Ig G – в 80,8 % випадків в групі хворих з вмістом CD4+ < 50 кл/мкл (в контролі – 53,8 %); в групі хворих з вмістом CD4+ від 200 кл/мкл до 50 кл/мкл – в 88,5 % випадків (p < 0,05) (в контролі – 62,5 %).

Отримані нові наукові дані про підвищення ефективності лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ у стані глибокої імуносупресії на 27 % (p < 0,05) при додатковому включенні внутрішньовенного Ig G до стандарту АМБТ та АРВТ.

Робота, безперечно, має суттєве **практичне значення** в тому, що результати дослідження клінічних, гематологічних, біохімічних та імунологічних показників, які характеризують перебіг ХРТБ/ВІЛ при різних рівнях імуносупресії, можуть бути використані для оцінки прогнозу і вибору стратегії патогенетичного лікування пацієнтів на ХРТБ/ВІЛ.

Розроблені показання до застосування внутрішньовенного Ig G у хворих на ХРТБ/ВІЛ – зниження рівня CD4+ лімфоцитів < 200 кл/мкл, а також з метою профілактики або комплексного лікування інших опортуністичних інфекцій.

За матеріалами дисертаційної роботи отриманий патент України на винахід № 111298 та патент України на корисну модель № 102241. Видані методичні рекомендації «Застосування імуноглобулінів у лікуванні хворих на МРТБ/ВІЛ у стані глибокої імуносупресії».

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у практичну роботу багатьох медичних установ і вищих медичних навчальних закладів України, що дозволить підвищити ефективність надання медичної допомоги хворим на ХРТБ/ВІЛ.

Дисертація оформлена у відповідності з встановленими правилами, викладена на 193 сторінках машинописного тексту та складається із вступу, 5 розділів, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 140 сторінок друкованого тексту. Фактичні дані наведені в 28 таблицях. Бібліографія містить 200 джерел, із них 125 – вітчизняних і 75 – іноземних.

В огляді літератури автор аналізує досліджувану проблему в різних аспектах. Аналітичний огляд праць, присвячених цій проблемі написаний

грамотно, всебічно висвітлені окремі дискусійні питання. Відчутно, що автор працювала з першоджерелами.

У розділі, присвяченому **матеріалам і методам дослідження**, чітко визначений напрямок дисертаційного дослідження, детально висвітлені використані в роботі сучасні методи дослідження, які є достатньо інформативними, сучасними, адекватними поставленій меті і завданням роботи.

Аналізуючи розділи, у яких викладені результати власних досліджень, слід відзначити, що основна заслуга цієї роботи – це пошук і апробація комплексного підходу до покращення ефективності лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ на фоні рівня CD4+ лімфоцитів менше 200 кл/мкл.

В **третьому розділі** власних досліджень висвітлені клініко-епідеміологічні аспекти пацієнтів на ХРТБ у сполученні з ВІЛ-інфекцією, їх характеристика за клінічними формами, локалізацією. Цікавим є клінічна характеристика та деталізація симптомів та супутньої патології у обстежених хворих на ХРТБ/ВІЛ в залежності від рівня імуносупресії.

Четвертий розділ присвячений вивченню ефективності лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів < 50 кл/мкл на тлі застосування стандартної АМБТ та АРВТ, а також при додатковому застосуванні внутрішньовенного Ig G. Детально описана динаміка клінічних, гематологічних, біохімічних, імунологічних показників, показників припинення бактеріовиділення та рентгенологічних даних.

В **п'ятому розділі** автор аналізує ефективність лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів від 200 до 50 кл/мкл на тлі застосування стандартної АМБТ та АРВТ, а також при додатковому застосуванні внутрішньовенного Ig G.

Власні дослідження, що представлені в розділах, підтверджують велику працю автора, що дозволило сформулювати науково обґрунтовані висновки.

Беззаперечною цінністю роботи є розділ, присвячений **аналізу та узагальненню результатів дослідження**. Там є і аналіз, і елементи дискусії. Він є хорошим підсумком всієї роботи.

Основні положення і результати досліджень оприлюднені та обговорені на вітчизняних і міжнародних конференціях.

Результати дисертаційної роботи у достатньому обсязі висвітлено у 10 наукових роботах: 7 статей (3 – у провідних фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – в іноземних виданнях, із них 1 – в Scopus), 1 – патент України на винахід, 2 тези доповідей – у матеріалах науково-практичних конференцій. Отриманий 1 патент України на корисну модель та видані методичні рекомендації.

Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертації.

Отже, дисертаційна робота Капрош Антоніни Вікторівни, подана до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (спеціальність 14.01.26 –

фтизіатрія), є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати. Принципових зауважень до дисертації в цілому і до окремих її розділів немає. В тексті зустрічаються поодинокі граматичні помилки, певні стилістичні і пунктуаційні неточності, окремі таблиці перевантажені цифровим матеріалом. Однак, такі недоліки не мають принципового значення і не знижують цінності роботи. В порядку дискусії хотіла б почути відповіді на такі запитання:

1. Яка проникність внутрішньовенного імуноглобуліну G через гематоенцефалічний бар'єр, та чи залежить прогноз щодо вилікування хворих на ХРТБ/ВІЛ, котрим до стандартної АМБТ додавали внутрішньовенний імуноглобулін G, від наявності у них туберкульозу ЦНС?

2. Чи були проведені розрахунки вартості-ефективності лікування, котре включає додаткове призначення до стандартної АМБТ, внутрішньовенного імуноглобуліну G?

Наведене свідчить, що дисертаційна робота А.В. Капрош «Застосування внутрішньовенного імуноглобуліну G в комплексному лікуванні хворих на хіміорезистентний туберкульоз асоційований з ВІЛ-інфекцією» присвячена рішення актуальної науково-практичної задачі, являється закінченою самостійною науковою працею, за обсягом проведених досліджень, науковою новиною та практичною цінністю повністю відповідає сучасним вимогам щодо присудження наукового ступеня кандидата медичних наук, як то викладено у п.11 Постанови Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 576 «Про присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.26 – фтизіатрія, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Доктор медичних наук,
завідувачка відділу
хіміорезистентного туберкульозу
ДУ «Національний інститут фтизіатрії
і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського
Національної академії медичних наук України»

 Н.А. Литвиненко

Підпис д. мед. н. Н.А. Литвиненко засвідчую:
Вчений секретар

