

## ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України Л. А. Грищука, 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**

### **1. Актуальність выбраної теми дисертації**

Туберкульоз (ТБ) з множиною лікарською стійкістю (МЛС), є глобальною громадською кризою охорони здоров'я, яка останні десятиліття ставить під загрозу успіхи в контролі за ТБ і вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) (Фещенко Ю.І., 2017). За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2017 році в усьому світі було зареєстровано 558 000 нових випадків ТБ, стійкого до рифампіцину (Риф-ТБ), серед яких у 82% випадків був підтверджений мультирезистентний ТБ (МРТБ) та у 8,5% - ТБ з розшириною резистентністю (РРТБ). Середній показник успішності лікування складає лише 55%. Його основою на даний час залишається тривала полікомпонентна хіміотерапія антимікобактеріальними препаратами (АМБП) другого ряду, які є менш ефективними та більш токсичними, ніж АМБП первого ряду. Майже 20% пацієнтів достроково припиняють призначений курс лікування внаслідок побічних ефектів терапії, тривалості і складності її режиму.

Небажані наслідки лікування хіміорезистентного туберкульозу (ХРТБ) є найбільш виразними у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Значні труднощі ситуації обумовлені, з одного боку, тим, що пацієнти з коморбідністю ХРТБ/ВІЛ знаходяться у стані виразної імуносупресії, внаслідок чого перебіг ТБ приймає агресивний характер, що призводить до розвитку синдрому відновлення імунної системи (СВІС), загострення опортуністичних інфекцій, поліорганної дисфункції,

а, з другого боку, спільне застосування анітретровірусної терапії (АРВТ) зі значним медикаментозним навантаженням з приводу ХРТБ призводить до кумуляції або, навіть, синергії побічних ефектів, які ставлять під загрозу дотримання обох режимів лікування і збільшення випадків невдачі, перерви лікування ХРТБ/ВІЛ . У зв'язку з цим тривають пошуки різних методів патогенетичного впливу, що нормалізують показники імунного статусу хворих на ТБ легень і підвищать ефективність етіотропної терапії.

Одним із таких методів є застосування препарату внутрішньовенного імуноглобуліну G (Ig G), діючим компонентом якого є антитіла, що володіють специфічною активністю проти різних інфекційних збудників (вірусів, бактерій, мікобактерій туберкульозу), тому раніше призначався у складі комплексного лікування ВІЛ-інфекції, опортуністичних інфекцій та сепсису, але, у якості патогенетичного засобу для лікування пацієнтів з ХРТБ/ВІЛ раніше не використовувався.

У літературі представлені переконливі дані про участь імунопатогенетичного механізму у формуванні інтоксикаційного навантаження у хворих на ХРТБ/ВІЛ у стані глибокої імуносупресії, до якого відноситься ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ лімфоцитів нижче 200 кл/мкл.

Наводяться окремі відомості про ефективність лікування септичних станів у клініці інфекційних хвороб за допомогою імуноглобулінотерапії .

Ці дані послужили патогенетичним обґрунтуванням для дослідження можливості застосування внутрішньовенного Ig G як варіанту пасивної імунозамісної терапії у поєднанні з АМБТ та АРВТ, з метою підвищення ефективності лікування та зменшення смертності серед хворих на ХРТБ/ВІЛ.

## **2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами**

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фтизіопульмонології Одеського національного медичного університету «Аналіз

епідеміологічних факторів ризику розвитку дизрегуляторних станів і коморбідної патології при хіміорезистентному туберкульозі та шляхи їх подолання» (держреєстрація за № 0114U007006). Дисертант є співвиконавцем вказаної НДР.

### **3. Новизна дослідження та одержаних результатів**

У дисертаційному дослідженні А.В. Капрош доповнені наукові данні 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 ( $p < 0,05$ ).

Підтверджено, що у хворих на ХРТБ/ВІЛ з рівнем CD4+ нижче 200 кл/мкл, які отримували стандартну АМБТ та АРВТ, відмічається двофазний характер динаміки лабораторних показників: вже з 2-го тижня до 3-х міс. лікування включно спостерігається погіршення гематологічних, біохімічних, імунологічних ознак інфекційного запалення, що 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),  $p < 0,05$ .

Вперше встановлено, що додаткове призначення внутрішньовенного Ig G до стандарту АМБТ та АРВТ у хворих на ХРТБ/ВІЛ сприяє покращенню клінічних, гематологічних, біохімічних та імунологічних показників, починаючи з перших 2-х тижнів лікування та надалі.

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

Вперше науково обґрунтовано, що додаткове застосування внутрішньовенного Ig G дає змогу в більш ранні терміни призначати АРВТ хворим

на ХРТБ/ВІЛ, попереджувати розвиток системного запалення, зменшувати ризик розвитку поліорганної недостатності, підвищувати прогноз на виживання.

Доведена доцільність та розроблено алгоритм застосування в комплексній терапії хворих на ХРТБ/ВІЛ внутрішньовенного Ig G.

#### **4. Практичне значення результатів дослідження**

Дані дослідження клінічних, гематологічних, біохімічних та імунологічних показників, які характеризують перебіг ХРТБ/ВІЛ при різних рівнях імуносупресії, можуть бути використані для оцінки прогнозу і патогенетичного лікування пацієнтів на ХРТБ/ВІЛ. Показано, що включення внутрішньовенного Ig G в стандартну схему АМБТ та АРВТ підвищує ефективність лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ. Показаннями до застосування внутрішньовенного Ig G у хворих на ХРТБ/ВІЛ є зниження в крові рівня CD4+ лімфоцитів < 200 кл/мкл, а також з метою профілактики або комплексного лікування інших опортуністичних інфекцій.

Результати роботи впроваджені в практичну діяльність КНП Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер №1» (м. Харків); КНП «Івано-Франківський обласний фтизіопульмонологічний центр Івано-Франківської обласної ради» (Центр легеневих захворювань) (м. Івано-Франківськ); реанімаційного відділення Міської інфекційної лікарні Одеської міської ради (м. Одеса).

Матеріали дисертації включені в програму навчання студентів, лікарів-інтернів, лікарів післядипломної підготовки на кафедрах фтизіопульмонології, фармакології та інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету (ОНМедУ).

#### **5. Стисло зміст та побудова дисертації**

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.

**Вступ** присвячено обґрунтуванню актуальності роботи, визначеню мети та завдань дослідження, викладенню головних результатів роботи, її наукової новизни, практичної значимості. В цьому ж розділі дисертант декларує свій особистий внесок, наводить відомості про впровадження наслідків роботи та публікації, в яких висвітлені основні положення дисертації.

**В першому розділі**, огляді літератури, дисертант детально наводить відомості про епідеміологію та патогенез ХРТБ асоційованого з ВІЛ-інфекцією, загальні фактори ризику коморбідного стану. Висвітлює роль імунних механізмів у патогенезі ХРТБ/ВІЛ, клінічні аспекти при ко-інфекції ХРТБ/ВІЛ. Проведено аналіз основних напрямків та труднощів складання програми лікувальної тактики у хворих на ХРТБ/ВІЛ. Обґрунтовано додаткове призначення Ig G до стандартної схеми лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ.

**Другий розділ** розкриває основні методики дослідження та лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ. Об'єктом дослідження обрана ко-інфекція ХРТБ/ВІЛ. Предмет дослідження – динаміка клінічного перебігу, бактеріологічних, рентгенологічних, гематологічних, біохімічних та імунологічних показників під впливом АМБТ і АРВТ та з додатковим призначенням внутрішньовенного Ig G хворим на ХРТБ/ВІЛ.

Методи дослідження – клінічного спостереження: загально клінічні (збір анамнезу, огляд пацієнтів, загальний та біохімічний аналіз крові), рентгенологічні (рентгенографія органів грудної порожнини), дослідження мокротиння на КСБ (мікроскопічне, молекулярно-генетичне, бактеріологічне), тест на медикаментозну чутливість (ТМЧ) до АМБП, імунологічні (вміст у крові CD3+, CD4+, CD8+ лімфоцитів, імунорегуляторного індексу, сироваткових імуноглобулінів A, E, M, G та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК)), тестування на ВІЛ, консультації

фахівців центру СНІДу, дослідження на наявність опортуністичних інфекцій, статистичні (параметричні та непараметричні методи варіаційної та рангової статистики з оцінкою достовірності відмінностей одержаних показників).

Застосовані методики досліджень в повної мірі відповідають меті і змісту роботи і є достатньо інформативними, адекватними поставленій меті і завданням роботи, сучасними. Все це дозволило Капрон А.В. у подальшому оцінити отримані результати і зробити відповідні висновки.

**Третій розділ** присвячений характеристиці 104 досліджуваних хворих, що включала клініко-епідеміологічні аспекти пацієнтів на ХРТБ у сполученні з ВІЛ-інфекцією та їх характеристику за клінічними формами, локалізацією та методами підтвердження ТБ, клінічну характеристику усіх показників обстежених хворих на ХРТБ/ВІЛ.

Дисертантом встановлено, що у хворих на ХРТБ/ВІЛ при наявності при рівні CD4+ < 50 кл/мкл, в 3,4 рази частіше реєструвалися міліарні форми ТБ, гематогенна розповсюдженість МБГ в інші органи та тканини, з формуванням нозалегеневих форм ТБ, серед яких переважали форми з ураженням внутрішньогрудних лімфузулів, ніж у пацієнтів з рівнем CD4+ від 200 до 50 кл/мкл. Серед скарг домінували симптоми інтоксикації (лихоманка, втрата ваги, слабкість) над респіраторними проявами (кашель, задишка, біль у грудній клітині). Астенічний синдром мав місце у більшості хворих. Скарги з боку інших систем органів були представлені втратою апетиту, затрудненням ковтання та дискомфортом при проходженні страви через стравохід, діаресю, здуттям, болем у правому підребер'ї, набряками, безсонням, які були характерні для великої кількості супутніх захворювань та підтверджували наявність підґрунтя для формування поліорганної дисфункції та розвитку небажаних ефектів і низьких показників ефективності лікування.

Тому стає зрозумілою необхідність створення імунозамісної терапії з метою підвищення ефективності лікування та зменшення смертності серед хворих на

## ХРТБ/ВІЛ.

У четвертому розділі автор аналізує ефективність 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.

**П'ятий розділ** присвячений вивченю ефективності 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.

Застосування внутрішньовенного Ig G, який забезпечує стовідсotкове надходження антитіл до кровотоку, дозволило пояснити механізм зменшення інтоксикаційних проявів вже, навіть, після першого застосування препарату, що приводило до безперервного зменшення частоти «інтоксикаційних» скарг, які спостерігалися в 19,2 % випадків основної групи, порівняно з 34,6 % випадків контролю.

**У розділі аналіз та узагальнення результатів** проведених досліджень дисертант проводить послідовний, детальний аналіз, із якого слідує, що застосування внутрішньовенного Ig G є патогенетично обґрунтованим і сприяє покращенню клінічного перебігу ХРТБ на тлі ВІЛ-інфекції, нормалізації показників гематологічних, біохімічних, імунологічних досліджень, поліпшенню показників припинення бактеріовиділення та рентгенологічної динаміки, підвищення показників ефективності лікування.

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

**Висновки** дисертації базуються на достатній кількості клінічного матеріалу (104 хворих), цілковито відповідають меті та завданням роботи, ґрунтуються на достовірних даних, підтверджених статистично. Автором відслідковуються зміни показників у хворих на ХРТБ/ВІЛ в залежності від рівня імуносупресії та схеми лікування, і на підставі цього робиться висновок про необхідність додаткового

застосування внутрішньовенного Ig G у складі комплексної АМБТ та АРВТ.

## **6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації**

Дисертаційна робота Капрош А.В. виконана на сучасному науково-методичному рівні та ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі.

Обґрунтованість наукових положень дисертації визначається:

- статистично обґрунтованим обсягом досліджень (результати клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень отримані у 104 пацієнтів);
- використанням сучасних інформативних методів діагностики з вивченням клініко-біохімічних показників, показників бактеріовиділення, рентгенологічних даних, показників гуморального та клітинного імунітету;
- критичним аналізом результатів досліджень у порівнянні з літературними даними;
- використанням сучасних математичних методів медичної статистики.

Первинна документація оформлена належним чином, згідно з чинними вимогами та повністю відповідає отриманим даним.

## **7. Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і в авторефераті**

За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових робіт, у тому числі 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.

Друковані праці повністю відображають результати досліджень і висновки дисертаційної роботи.

У авторефераті повністю розкриті матеріали та основні положення дисертаційної роботи.

## **8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення**

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи немає.

Дисертація написана грамотно, стиль викладу матеріалів досліджень, наукових положень, висновків та рекомендацій забезпечує легкість та доступність сприйняття. Поряд з високою оцінкою роботи, необхідно висловити ряд зауважень та побажань:

1. В тексті зустрічаються деякі стилістичні неточності.
2. Не слід застосовувати абревіатуру в новизні, висновках.

Доцільно зауважити, що зазначені недоліки суттєво не впливають на позитивну оцінку роботи в цілому.

В плані дискусії бажано почути думку дисертанта:

1. Чим Ви пояснююте позитивний вплив імуноглобулінотерапії?
2. Чи спостерігалися побічні реакції під час застосування внутрішньовенного імуноглобуліну G?

## **9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці**

Результати дисертаційної роботи можуть бути використані в практичній діяльності лікувальних установ різних рівнів з метою оптимізації питань патогенетичного лікування хворих на ХРТБ/ВІЛ. Матеріали дисертаційної роботи можуть бути використані у процесі навчання студентів медичних факультетів та лікарів-інтернів на кафедрах фтизіатрії та пульмонології.

## **10. Відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Капрош А.В. «Застосування внутрішньовенного імуноглобуліну G в комплексному лікуванні хворих на хіміорезистентний туберкульоз асоційований з ВІЛ-інфекцією», що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Мацегори Н.А., є завершеною науково-

дослідиою роботою, яка містить в собі нове рішення актуальної та важливої для сучасної фтизіатрії задачі – підвищення ефективності лікування хворих на ХРТБ асоційований з ВІЛ-інфекцією, шляхом застосування внутрішньовенного Ig.

За обсягом проведених досліджень, науковою новиною та практичною цінністю робота 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.

Професор кафедри

пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії

Тернопільського національного

медичного університету

імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

доктор медичних наук, професор



Л. А. Грищук