

ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Рябокони Олени Вячеславівни на дисертаційну роботу Висоцького
Володимира Ігоровича на тему «Особливості ураження травної системи у
ВІЛ-інфікованих пацієнтів та тактика їх ведення в практиці сімейної
медицини», подану до спеціалізованої вченої ради Д 61.051.06 на здобуття
наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю
14.01.38 – загальна практика - сімейна медицина**

Актуальність роботи.

Дисертаційна робота Висоцького Володимира Ігоровича присвячена одній з найактуальніших проблем медичної практики, а саме ВІЛ-інфекції. Україна має одну з найбільших за величиною епідемію ВІЛ-інфекції серед країн Східної Європи та Центральної Азії та кількістю нових випадків ВІЛ-інфекції/СНІДу. За темпами розвитку епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу в Європі та світі наша країна є другою та п'ятою відповідно і посідає 22-ге рейтингове місце серед 123-х країн світу за оціночною кількістю людей, які живуть з ВІЛ.

Ключовим пріоритетом державної політики нашої країни у сфері охорони здоров'я є протидія захворюванням, які спричиняють найбільший негативний соціально-демографічний та економічний вплив та разом з поєднаними з ними патологіями формують основний тягар інфекційних хвороб. Враховуючи це, особливо актуальною стає проблема підвищення ефективності моніторингу та супроводу лікування як опортуністичних інфекцій, так і інших соматичних станів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Серед соматичних захворювань хвороби органів травлення в Україні у загальній структурі поширеності серед усього населення займають 3-є місце (9,8 %), обумовлюючи значну частку коморбідних станів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Зважаючи на частоту коморбідності ВІЛ-інфекції із захворюваннями органів травної системи (ТС), актуальним питанням залишається вивчення можливостей їх ранньої діагностики для попередження ризиків ускладнень,

перерв чи відмов від отримання безперервної антиретровірусної терапії (АРТ) внаслідок патології ТС.

В умовах реформування системи охорони здоров'я України особливе значення має децентралізація надання ВІЛ-сервісних послуг до рівня закладів первинної медичної допомоги на засадах сімейної медицини, що відповідає міжнародним стратегіям боротьби з епідемією ВІЛ-інфекції. Тому в умовах сьогодення на сімейного лікаря покладається здійснення медичного обслуговування населення із питань ВІЛ-інфекції та супутньої соматичної патології.

Дисертаційна робота Висоцького Володимира Ігоровича присвячена підвищенню ефективності ранньої діагностики та тактики інтегрованого ведення ВІЛ-інфікованих пацієнтів лікарями загальної практики-сімейної медицини шляхом з'ясування особливостей перебігу ВІЛ-інфекції за наявності коморбідної патології ТС та створення алгоритму надання медичної допомоги цим хворим. Тому дисертаційна робота Висоцького В.І. є безперечно актуальною та своєчасною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми НМУ імені О.О. Богомольця «Розробка системи протидії поширенню соціально-небезпечних гемоконтактних вірусних інфекцій на рівні первинної медичної допомоги в контексті охорони громадського здоров'я України» фінансування МОЗ України за кошти Державного Бюджету України (№ державної реєстрації 0118U001212). Дисертант є співвиконавцем цієї теми.

Наукова новизна одержаних результатів.

Результати, що отримані при виконанні дисертаційної роботи Висоцьким В.І. мають наукову новизну, а саме вперше визначені найбільш інформативні клініко-лабораторні критерії для ранньої діагностики патології ТС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів та подальшої індивідуалізації ведення цих хворих лікарями загальної практики – сімейної медицини (ЗПСМ). Створено алгоритм інтегрованого ведення лікарями ЗПСМ ВІЛ-інфікованих пацієнтів з

урахуванням наявності в них маркерів факторів розвитку коморбідної патології органів ТС, а саме проявів астено-вегетативного та диспепсичного синдромів, III-IV стадії ВІЛ-інфекції, рівня CD4+лімфоцитів нижче 500 кл/мкл, супутніх захворювань (туберкульоз, кандидоз, хвороби нирок), ознак ВІЛ-енцефалопатії, анемії, порушень функціонального стану печінки за рахунок синдрому цитолізу та внутрішньопечінкового холестазу, відсутності вірусологічної відповіді на АРТ.

Доповнено наукові дані щодо проведення АРТ ВІЛ-інфікованим пацієнтам з коморбідною патологією ТС. Встановлено, що у таких пацієнтів частіше, ніж у ВІЛ-інфікованих без цієї патології, виникала потреба у заміні схеми АРТ ($p<0,05$) та перерв в її отриманні ($p<0,05$), що призводило до частішої відсутності імунологічної відповіді (90,9% проти 13,6%, $p<0,05$). Проведення АРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з коморбідною патологією ТС частіше супроводжувалось розвитком небажаних ефектів (21,0% проти 8,9%, $p<0,05$), серед яких переважали гематотоксичність ($p<0,05$), ліподистрофія ($p<0,05$) та диспепсія ($p<0,05$).

Поглиблено уявлення щодо особливостей ведення ВІЛ-інфікованих пацієнтів та проведення АРТ лікарями ЗПСМ. Доведено, що лікарі ЗПСМ частіше, ніж вузькі спеціалісти, проводять обстеження на ВІЛ-інфекцію ($p<0,05$) та виявляють патологію ТС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів ($p<0,05$), проте більшість лікарів ЗПСМ (58,0 % проти 26,7 %, $p<0,05$) не були орієнтовані в повному обсязі щодо маршруту руху ВІЛ-інфікованих пацієнтів із коморбідною патологією ТС від встановлення діагнозу до досягнення ними стійкої вірусологічної/імунологічної відповіді та мали слабкий зв'язок між закладами ПМД та спеціалізованої служби СНІДу щодо моніторингу цієї категорії пацієнтів.

Уточнено наукові дані про особливості клініко-лабораторних змін у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із коморбідною патологією ТС, які характеризувались більш вираженими ознаками астеновегетативного та диспепсичного синдромів, частіше діагностувалась анемія ($p<0,05$),

лейкопенія ($p < 0,05$), вищі рівні активності АЛТ ($p = 0,022$) та ГГТП ($p = 0,041$), зниження рівня CD4+лімфоцитів нижче 500 кл/мл (67,9% проти 47,9%, $p < 0,05$), що поєднувалось із вищими рівнями вірусного навантаження ($p = 0,022$) та частішими виявленнями вірусного навантаження вище невизначуваного рівня на тлі АРТ (34,4 % проти 17,2%, $p < 0,05$).

Практичне значення отриманих результатів.

Проведене дослідження дозволяє удосконалити стратифікацію ВІЛ-інфікованих хворих із коморбідною патологією ТС лікарями ЗПСМ із врахуванням стадії ВІЛ-інфекції та наявності супутньої патології. Частота виявлення патології ТС залежить від клінічної стадії ВІЛ-інфекції та складає у пацієнтів з II стадією – 83,3%, з III стадією - 90,8%, з IV стадією - 81,0% проти 45,7% хворих з I клінічною стадією. За наявності у ВІЛ-інфікованих пацієнтів кандидозу та туберкульозу ризик виникнення патології ТС в 2,1 та 2 рази був вище, а за наявності ВІЛ-енцефалопатії та хвороб нирок в 4,5 та 3,7 рази вище відповідно, ніж у пацієнтів без цих супутніх патологій.

Створено та запропоновано алгоритм інтегрованого ведення ВІЛ-інфікованих пацієнтів із коморбідною патологією ТС лікарями ЗПСМ з урахуванням найбільш інформативних клініко-лабораторних критеріїв, а саме наявності в них маркерів факторів розвитку коморбідної патології органів ТС.

Основні результати дослідження впроваджено в практичну роботу закладів охорони здоров'я: КНП «Центр ПМСД №1 Подільського району м. Києва», КНП «Центр ПМСД №1 Дарницького району м. Києва», КНП «Консультативно-діагностичний центр Дніпровського району м. Києва», КНП «Консультативно-діагностичний центр» Святошинського району м. Києва, КЗ «Дніпропетровський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом», КП «Миколаївський обласний центр паліативної допомоги та інтегрованих послуг», КНП «Херсонська обласна інфекційна лікарня ім. Г.І. Горбачевського» Херсонської обласної ради, КП «Комунальне некомерційне підприємство Вознесенський міський центр первинної медико-санітарної

допомоги» та в педагогічний процес на базі Навчально-наукового центру – Українського тренінгового центру сімейної медицини та кафедр інфекційних хвороб, внутрішніх хвороб стоматологічного факультету, дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця, кафедри внутрішньої медицини ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, кафедри педіатрії післядипломної освіти з курсами пропедевтики педіатрії та дитячих інфекцій Медичного інституту Сумського державного університету, кафедри загальної практики Одеського національного медичного університету.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації. Оцінка змісту дисертації.

Дисертація викладена українською мовою, обсягом 178 сторінок машинописного тексту, складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, має 3 розділи результатів власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що містить 206 посилань (71 кирилицею та 135 латиницею) та додатків. Дисертаційна робота ілюстрована 45 рисунками і 12 таблицями.

У **вступі** автор обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи, вказує новизну і практичне значення. Чітко сформульовані актуальність, визначено напрямок власного дослідження, сформульовані мета і завдання дослідження. Всі підрозділи вступу оформлені згідно вимог.

Розділ 1 є оглядом літератури. В цьому розділі дисертантом наведено аналіз сучасних літературних даних щодо патології травної системи у хворих на ВІЛ-інфекцію та проаналізовано проблемні питання тактики ведення хворих з ВІЛ-інфекцією лікарями ЗПСМ. Показано, що саме сімейні лікарі, які надають допомогу хворим на ВІЛ-інфекцію, відіграють ключову роль у виявленні, моніторингу та лікуванні багатьох із хронічних гастроентерологічних ускладнень у таких пацієнтів. Підкреслено важливість підготовки сімейних лікарів з питань ведення пацієнтів з ВІЛ-інфекцією.

Проаналізовані дані літератури щодо проблемних питань проведення АРТ у хворих на ВІЛ-інфекцію. Дисертантом висвітлено важливу роль лікарів ЗПСМ у веденні ВІЛ-інфікованих пацієнтів, особливо при виникненні супутніх захворювань, при цьому однієї з найчастіших є патологія травної системи.

Зазначене вище дозволило Висоцькому Володимирі Ігоровичу чітко обґрунтувати напрямки свого дослідження.

Розділ 2 “Матеріали та методи досліджень” дає чітку уяву про дизайн дослідження, критерії включення й виключення з дослідження, критерії постановки діагнозу ВІЛ-інфекції та критерії визначення патології травної системи.

В цьому розділі наведена загальна характеристика клінічних груп хворих, які включені в дослідження. Описані методи, які були застосовані при обстеженні хворих, а саме клінічні, біохімічні, інструментальні, імунологічні, імуноферментні, анкетування, статистичні.

Робота Висоцького Володимира Ігоровича виконана на високому методичному рівні із застосуванням сучасних методів досліджень, а також сучасних статистичних методів при аналізі отриманих даних.

Розділ 3 “Клінічна характеристика ВІЛ-інфікованих хворих залежно від наявності ураження травної системи”. В цьому розділі дисертантом проаналізовано частоту виявлення певної патології ТС у ВІЛ-інфікованих та залежність частоти й спектру її від клінічної стадії. Доведено, що у 73,7% ВІЛ-інфікованих пацієнтів виявляється патологія органів ТС, в структурі якої переважали хронічні гепатити вірусної (57,9%) та невірусної етіології (42,1%), патологія гастродуоденальної зони (34,8%), хронічні панкреатити (46,0%) та холецистити (29,3%), а у більшості пацієнтів (59,5%) патологія ТС мала комбінований характер. Частота виявлення патології ТС залежала від клінічної стадії ВІЛ-інфекції та склала у пацієнтів з II стадією - 83,3%, з III стадією - 90,8%, з IV стадією - 81,0% проти 45,7% хворих з I клінічною стадією ($p < 0,05$). За наявності у ВІЛ-інфікованих хворих кандидозу

та туберкульозу частота виявлення патології ТС була в 2,1 та 2 рази вище, а за наявності ВІЛ-енцефалопатії та хвороб нирок в 4,5 та 3,7 рази вище, відповідно, ніж у пацієнтів без цієї супутньої патології ($p<0,05$).

Розділ 3 добре ілюстрований рисунками, містить представлення результатів дослідження в табличному вигляді. За матеріалами цього розділу є опубліковані наукові роботи.

Розділ 4 «Характеристика лабораторних показників та результатів інструментальних досліджень ВІЛ-інфікованих пацієнтів». За матеріалами цього розділу дисертантом встановлено наявність особливостей змін лабораторних показників у ВІЛ-інфікованих залежно від наявності патології ТС. Доведено, що у ВІЛ-інфікованих з патологією ТС, на відміну від пацієнтів без коморбідного стану, в гемограмі частіше відзначалася анемія (48,5% проти 34,5%, $p<0,05$), лейкопенія (30,6 % проти 14,3%, $p<0,05$) з нижчим середнім рівнем лейкоцитів крові ($p=0,027$), а функціональний стан печінки характеризувався частішим виявленням цитолітичного синдрому (63,4% проти відсутності, $p<0,05$) з вищим рівнем активності АЛТ ($p=0,022$).

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з коморбідною патологією ТС частіше, ніж у пацієнтів без цього коморбідного стану, виявлялося зниження рівня CD4+лімфоцитів нижче 500 кл/мл (67,9% проти 47,9%, $p<0,05$), при цьому показник CD4+лімфоцитів складав $(418\pm18,3)$ кл/мл проти $(548,7\pm40,2)$ кл/мл ($p=0,004$). Поглиблення імунodefіциту поєднувалося із вищим рівнем вірусного навантаження ($p=0,022$) та частішим виявленням вірусного навантаження вище невизначуваного рівня на тлі АРТ (34,4 % проти 17,2 %, $p<0,05$).

Розділ 4 добре ілюстрований рисунками, містить представлення результатів дослідження в табличному вигляді. За матеріалами цього розділу є опубліковані наукові роботи.

Розділ 5 «Аналіз результатів анкетування лікарів з питань діагностики та ведення ВІЛ-інфікованих пацієнтів із супутньою патологією органів травної системи». В цьому розділі за результатами анкетування доведено, що лікарі ЗПСМ частіше, ніж вузькі спеціалісти,

проводять обстеження на ВІЛ-інфекцію (88,0% проти 67,8%, $p < 0,05$), частіше виявляють патологію ТС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (75,0% проти 56,5%, $p < 0,05$). Проте більшість лікарів ЗПСМ - 116 (58,0%) проти 78 (26,7%) вузьких спеціалістів ($p < 0,05$) були не орієнтовані в повному обсязі щодо маршрутів руху ВІЛ-інфікованих пацієнтів від встановлення діагнозу до досягнення ними стійкої вірусологічної /імунологічної відповіді і, таким чином, не мали можливості в повних обсягах реалізовувати скринінг у них супутньої патології ТС. Слабкий зв'язок між закладами ПМД та спеціалізованої служби СНІДу щодо моніторингу цієї категорії пацієнтів підтверджується тим, що тільки 35,3% лікарів ЗПСМ регулярно спостерігають за ВІЛ-інфікованими пацієнтами, які отримують АРТ. При виникненні ускладнень з боку ТС на тлі АРТ ВІЛ-інфіковані пацієнти зверталися до лікарів ЗПСМ значно рідше, ніж до лікарів-інфекціоністів: 12 (5,9%) проти 28 (52,8%) відповідно, $p < 0,05$.

З урахуванням зазначеного вище дисертантом було встановлено найбільш інформативні клініко-лабораторні критерії для ранньої діагностики патології ТС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів та подальшої індивідуалізації ведення цих хворих лікарями ЗПСМ, а саме наявність проявів астено-вегетативного та диспепсичного синдромів, III-IV стадії ВІЛ-інфекції, рівень CD4+лімфоцитів нижче 500 кл/мкл, наявність супутніх захворювань (туберкульоз, кандидоз, хвороби нирок), ознак ВІЛ-енцефалопатії, анемія, порушення функціонального стану печінки за рахунок синдрому цитолізу, відсутність вірусологічної відповіді на АРТ. На підставі цих найінформативніших параметрів було створено алгоритм для практичного використання.

Розділ 5 добре ілюстрований рисунками, містить представлення результатів дослідження в табличному вигляді. За матеріалами цього розділу є опубліковані наукові роботи.

В аналізі та узагальненні результатів дослідження автор дає глибоко обґрунтований аналіз проведених досліджень, що охоплює всі розділи дисертації.

Результати дисертаційної роботи відображені у **висновках**, які є добре обґрунтованими, відповідають поставленим меті і завданням та змісту дисертації.

Практичні рекомендації чітко сформульовані, логічно витікають з результатів дослідження й реальні для використання.

Список використаних джерел складений правильно, згідно сучасних вимог та стандартів, містить переважно нові літературні джерела.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дослідження опубліковано 23 наукові праці, в тому числі 5 статей у фахових виданнях, затверджених ДАК МОН України (з них 2 у моноавторстві), 16 тез в матеріалах конгресів і конференцій.

Результати дисертаційного дослідження висвітлені в доповідях на національному, регіональному та міжнародному рівнях, зокрема: міжнародна науково-практична конференція «*Modern Molecular-Biochemical Markers in Clinical and Experimental Medicine - 2019*», 2019 р., Prague, Czech Republic; міжнародна науково-практична конференція «17th European AIDS Conference», 2019, Basel, Switzerland; XXIV «Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених», м. Тернопіль, 2020 р.; IV Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Сучасні виклики і актуальні проблеми науки, освіти та виробництва: міжгалузеві диспути», м. Київ, 2020 р.; міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.», м. Львів, 22–23 травня 2020 р.; міжнародна науково-практична конференція «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання», м. Дніпро, 10–11 квітня 2020 р.; науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної інфектології. Медицина подорожей» до 100 річчя з дня народження професора Сокол О.С., 09 жовтня 2019 р., Київ; науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики», присвяченій пам'яті М.М. Городецького, приуроченій до 95-

річчя від дня його народження, 29–30 листопада 2018 р., м. Київ; науково-практична конференція з міжнародною участю «Сьогодення та майбутнє сімейної медицини», м. Київ, 2014 р.; науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання профілактики, діагностики та лікування в практиці сімейного лікаря», м. Київ, 2010 р.; науково-практична конференція «Рациональна фармакотерапія в геріатрії», м. Київ, 2009 р.; науково-практична конференція, присвячена 30-річчю факультету післядипломної освіти «Актуальні питання медицини» м. Київ, 2009 р.

Автореферат повністю відповідає змісту дисертації, віддзеркалює основні положення наукової роботи, підкреслює наукову новизну, теоретичне та практичне її значення.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Суттєвих зауважень до виконаної дисертації немає, крім наявності окремих неточних виразів та формулювань, поодиноких стилістичних помилок. Аналіз дисертаційної роботи та автореферату Висоцького Володимира Ігоровича дає підставу вважати, що задачі дослідження вирішені, а мета наукової роботи досягнута. Вказані зауваження носять виключно технічний характер, не зменшують теоретичного значення та науково-практичної цінності дисертаційної роботи і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

У порядку дискусії до дисертанта є наступні запитання:

1. Чим Ви можете пояснити, що у ВІЛ-інфікованих хворих з коморбідною патологією ТС частіше виникала потреба в зміні схеми АРТ або навіть у перерві в її отриманні?

2. Якими причинами, на ваш погляд, можна пояснити високий відсоток лікарів ЗПСМ, які не були орієнтовані в повному обсязі щодо маршрутів руху ВІЛ-інфікованих пацієнтів від встановлення діагнозу до досягнення ними стійкої вірусологічної /імунологічної відповіді ?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Висоцького Володимира Ігоровича на тему «Особливості ураження травної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів та тактика їх ведення в практиці сімейної медицини» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України Голубовської Ольги Анатоліївни є самостійною, завершеною науковою працею, відповідає високому науково-методичному рівню, в якій наведені теоретичні узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі. Дисертація відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 року, № 1159 від 30.12.2015 року, № 567 від 27.07.2016 року, № 943 від 20.11.2019 року та № 607 від 15.07.2020 року) щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.38 – загальна практика - сімейна медицина.

Завідувач кафедри інфекційних хвороб
Запорізького державного медичного університету,
доктор медичних наук, професор



Власноручний підпис О.В. Рябоконт
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
26.01 2021 р. Підпис Гудиркалова Т.А.