

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора  
Чабан Тетяни Володимирівни на дисертаційну роботу

**Литвин Катерини Юріївни**

«*ВІЛ-асоційовані інфекційні ураження головного мозку: клініко-імунологічні, морфологічні характеристики, діагностика та лікування*»,  
подану до спеціалізованої Вченої ради при Вінницькому національному  
медичному університеті ім. М. І. Пирогова  
на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук  
за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби

**Актуальність обраної теми.** Сьогодні ВІЛ-інфекція та захворювання, асоційовані з розвитком синдрому набутого імунодіфіциту є однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я в усьому світі. Високий рівень інвалідизації, значне погіршення якості життя захворілих, суттєві економічні збитки внаслідок залучення до епідемічного процесу значної кількості осіб працездатного віку обумовлюють соціальну значимість цієї проблеми. Слід враховувати різноманіття захворювань головного мозку у таких хворих, що включає наслідки тривалої персистенції вірусу, запальні реакції, нейротоксичність деяких препаратів, старіння і природні нейродегенеративні процеси, також можлива комбінація цих факторів. Слід підкреслити, що сьогодні немає офіційної статистики цих захворювань.

В Україні епідемічні показники з ВІЛ-інфекції та СНІДу є одними з найгірших у Європі, а у Дніпропетровській області більшість цих показників значно перевищує дані по інших областях країни. Ускладнює ситуацію й пізнє виявлення хворих на ВІЛ-інфекцію та низьке охоплення необхідними дослідженнями осіб з вже встановленим діагнозом, що сприяє прогресуванню імуносупресії, розвитку опортуністичних захворювань, серед яких найнебезпечнішими є ВІЛ-асоційовані ураження ЦНС.

Тому тема дисертаційної роботи Литвин К. Ю., присвячена вивченю клініко-імунологічних і морфологічних характеристик ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС є актуальною, а наукове дослідження - вчасним і необхідним.

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

Дисертаційна робота є самостійним фрагментом трьох комплексних науково-дослідних робіт кафедри інфекційних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України, а дисертант - співвиконавцем даної роботи.

## **Наукова новизна та теоретична цінність досліджень.**

Автором вперше в Україні комплексно досліджено структуру, епідеміологічні, демографічні показники, клінічні особливості перебігу інфекційних уражень головного мозку у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, визначено роль компонентів спинномозкової рідини, генетичних маркерів, стану імунітету, реплікативної активності ВІЛ та морфологічних змін тканини головного мозку в розвитку і перебігу захворювання.

Вперше за результатами типування гена HLA-DRB1 показано, що у носіїв алелей DRB1\*11, DRB1\*03 і DRB1\*16 вищі шанси захворювання на ВІЛ-інфекцію, ніж в інших осіб у популяції. Визначено збільшення частоти розвитку ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань у носіїв алеля DRB1\*01 та алеля DRB1\*16 (32,3 % проти 17,9 %) порівняно з іншими захворюваннями. Показано, що поліморфізм HLA-DRB1 впливає на частоту розвитку токсоплазмозу та туберкульозу у хворих. Доведено асоціації поліморфізму гена HLA-DRB1 з прогресуванням ВІЛ-інфекції, визначений зв'язок повільного розвитку ВІЛ-інфекції з наявністю алелей DRB1\*01 та DRB1\*07, а швидкого розвитку ВІЛ-інфекції – з варіантом DRB1\*15.

За результатами тестування з використанням короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE) та тесту «малювання годинника» вперше встановлено наявність когнітивної дисфункції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів амбулаторної групи без неврологічних симптомів. Доповнено наукові дані про нейротоксичний ефект ефавірензу, що підтверджується збільшенням частоти порушень ментального статусу на підставі тестів MMSE та «малювання годинника». Вперше показано, що погіршення результатів тестування MMSE пов'язане з низьким сумарним індексом ефективності проникнення препаратів у ЦНС.

Уточнено наукові дані про вплив ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС на прогноз демографічних, анамнестичних та клініко-лабораторних факторів: чоловіча стать, при пізнє встановлення ВІЛ-статусу, відсутність АРТ, початковий рівень CD4+T-лімфоцитів < 50 клітин/мкл, коморбідність ураження ЦНС.

Показано, що у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, старших за 50 років, має місце збільшення ризику розвитку прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії, ЕВВ-енцефалітів, висока частота розвитку когнітивних порушень на тлі прийому АРТ. Доведено, що збільшення кількісного вмісту ВІЛ РНК у СМР та плазмі хворих є несприятливим маркером, який вказує на збільшення можливості летального наслідку. Дисертантом показано предикторну роль  $\beta 2$ -МГ, ІФН- $\gamma$  та ОБМ у плазмі крові та СМР у розвитку і перебігу ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС.

Вперше запропонований алгоритм комплексного використання цих маркерів разом з демографічними, імунологічними, загальними гематологічними показниками, вірусним навантаженням ВІЛ РНК у СМР та варіантами алелей HLA-DRB1 для ранньої діагностики і прогнозування перебігу ВІЛ-асоційованих уражень головного мозку.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової проблеми сучасної інфектології – удосконалення діагностики і прогнозування розвитку та перебігу ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС на основі результатів комплексного дослідження епідеміологічних, демографічних показників, особливостей клінічного перебігу, визначення компонентів спинномозкової рідини, показників імунітету, реплікативної активності ВІЛ, морфологічних змін у тканині головного мозку і створення на їх основі алгоритмів ранньої діагностики та прогнозування перебігу з метою подальшого планування профілактичних та лікувальних заходів.

Результати дисертаційної роботи є підставою для: підвищення інформованості спеціалістів, що займаються організацією і наданням медичної

допомоги хворим на ВІЛ/ СНІД, про особливості розвитку і перебігу ВІЛ-асоційованих інфекційних захворювань ЦНС, для обліку, прогнозування та розрахунку потреб для госпіталізації та лікування пацієнтів, а також для покращання діагностики і профілактики опортуністичних інфекцій; обґрунтування доцільності проведення дослідження ментального статусу пацієнтів на етапі амбулаторного спостереження із залученням психоневрологів для оцінки ранніх порушень психічного статусу й вибору адекватної схеми АРТ .

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна.**

Дисертація написана за класичним стилем, на доброму науковому рівні. Робота викладена на 384 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, загальної характеристики хворих, методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Огляд літератури побудований на аналізі й узагальненні 435 вітчизняних і закордонних джерел. Робота добре ілюстрована таблицями (59) та рисунками (48), що значно спрощує її сприйняття.

У "Вступі" наведено дані про актуальність теми дослідження, сформульовано мету і задачі дослідження, представлена новизна та практичне значення отриманих результатів, відзначено особистий внесок здобувача, наведено дані щодо апробації роботи і публікації результатів досліджень.

У 1 розділі дисертантом ретельно проаналізовані дані сучасної медичної літератури, які висвітлюють епідеміологічні та демографічні особливості ВІЛ-інфекції і опортуністичних захворювань в світі, в Європі та в Україні. Представлено результати робіт, які свідчать про особливості ВІЛ-інфекції та ВІЛ-асоційованих уражень головного мозку в віковій категорії пацієнтів старше 50 років, що підкреслює необхідність досліджень в означеній групі. Один з підрозділів присвячений питанням сучасної

антиретровірусної терапії та можливості її нейротоксичного ефекту, що слід враховувати для попередження розвитку можливих когнітивних порушень під час лікування. Підкреслено важливість пошуку доступних та ефективних маркерів захворювань ЦНС у ВІЛ-інфікованих хворих. Дисертантом наданий аналіз результатів досліджень, які висвітлюють клінічне значення основного білку мієліну, як важливого маркеру нейродеструктивних процесів,  $\beta$ 2-мікроглобуліну і інтерферону- $\gamma$ , як маркерів запалення та імуної активації. На основі цих даних, припущене, що використання вищезазначених біомаркерів буде доступним та корисним для діагностики і прогнозування ВІЛ-асоційованих уражень головного мозку. Окремий підрозділ присвячено результатам досліджень предикторних можливостей поліморфізму HLA-DRB1 в клінічній практиці.

Такий ретельний аналіз вітчизняних і закордонних досліджень показує необхідність удосконалення діагностики, прогнозування перебігу, індивідуалізації підходів до лікування пацієнтів з ВІЛ-асоційованими інфекційними ураженнями головного мозку на підставі комплексного аналізу та співставлення демографічних, клініко-імунологічних особливостей з маркерами запалення, нейродеструкції та вірусної реплікації.

У розділі «Характеристика когорти спостереження і методи дослідження» автор представила загальну характеристику обстежених хворих, критерії, якими користувалися при встановленні діагнозу захворювання, критерії включення до дослідження та виключення. У дослідженні приймали участь 701 особа, з яких 674 - ВІЛ-позитивні. Хворі знаходилися на стаціонарному лікуванні, або під амбулаторним спостереженням у Дніпропетровському міському та обласному Центрі з профілактики та боротьби зі СНД в період з 2010 по 2017 роки). До дослідження когнітивного статусу були залучені 95 пацієнтів з підтвердженою ВІЛ-інфекцією без неврологічних захворювань. Групу порівняння склали 124 особи, з яких 27 – ВІЛ-негативні.

Наведено характеристику і опис методів, які використовувались у ході виконання роботи. Методики дослідження обрані правильно, є сучасними та інформативними.

Дисертант показала високий методичний рівень виконання роботи з використанням сучасних лабораторних методів та математичного аналізу отриманих даних.

Розділ третій присвячено характеристиці ВІЛ-асоційованих інфекційних уражень головного мозку, складається з 7 підрозділів, що торкаються епідеміологічних тенденцій ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні і в Дніпропетровській області; демографічних і клініко-лабораторних характеристик груп пацієнтів з ВІЛ-асоційованими ураженнями головного мозку; особливостей означеної патології у пацієнтів старше 50 років та ризиків, пов'язаних з віком. В процесі наукового дослідження дисертантом визначено значне переважання рівня захворюваності на ВІЛ/СНІД в Дніпропетровському регіоні порівняно із загальнодержавними показниками в окремі роки дослідження і в середньому за весь період спостереження. Згідно з прогностичним алгоритмом, у Дніпропетровській області до 2020 року очікується зростання показників щорічної захворюваності на СНІД; смертності від СНІДу, що також свідчить про зростання захворюваності та смертності, пов'язаних з опортуністичними інфекціями.

Автором продемонстровано, що ВІЛ-асоційовані ураження ЦНС у госпіталізованих пацієнтів характеризувалися високою летальністю, пізнім встановленням ВІЛ-статусу, переважанням серед захворілих чоловіків, осіб молодого та середнього віку, споживачів ін'єкційних наркотиків. У структурі уражень головного мозку переважали інфекційні опортуністичні захворювання: туберкульоз нервової системи (37,3%), токсоплазмозний енцефаліт (29,9%), мікози ЦНС (17,1%), енцефаліти, зумовлені EBV (10,6%). Найбільший ризик летального наслідку асоціювався з туберкульозною інфекцією. Важливими з практичної точки зору є дані багаторічного спостереження за пацієнтами з EBV-індукованими лімфомами, які мали

значну позитивною динаміку в результаті прийому тільки антиретровірусної терапії.

У дисертаційній роботі показано порушення ментального статусу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів без клінічної маніфестації неврологічних захворювань. Так, порушення когнітивної функції різного ступеню за результатом тесту MMSE спостерігалися у 43,1% ВІЛ-інфікованих пацієнтів без явних неврологічних симптомів і залежали від перебігу захворювання, режиму, тривалості та схеми АРТ, прийому замісної терапії (метадону).

У четвертому розділі наведено морфологічні характеристики уражень головного мозку у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими неврологічними захворюваннями. Автор показала, що морфологічні зміни у тканині головного мозку пацієнтів, померлих від туберкульозу, токсоплазмозу та мікозів ЦНС мають спільні патологічні характеристики: перицелюлярний та периваскулярний набряк, ламінарний набряк мієлінового шару; вогнища демієлінізації, васкуліти, утворення кіст, тигроліз ядер великих нейронів з процесами їх втрати, що обумовлює присутність неспецифічних клінічних проявів у хворих на ВІЛ з ураженнями ЦНС.

П'ятий розділ стосується вивчення поліморфізму DRB1-локусу головного комплексу гістосумісності людини II класу в осіб з четвертою клінічною стадією ВІЛ-інфекції і у осіб з наявністю уражень головного мозку, а також асоціацій варіантів алелей DRB1-локусу з окремими коморбідними станами у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Встановлено високі шанси захворювання на ВІЛ-інфекцію у носіїв варіанту алелей DRB1\*11, DRB1\*03 і DRB1\*16. Доведено, що ВІЛ-асоційовані захворювання головного мозку частіше розвиваються у чоловіків-носіїв DRB1\*01 і у жінок з алелям DRB1\*16.

У шостому розділі «Клініко-патогенетичне значення вірусного навантаження ВІЛ РНК та маркерів запалення і ушкодження нервової системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з неврологічними захворюваннями» визначається, що вірусне навантаження ВІЛ РНК в СМР має маркерне

значення при несприятливому перебігу захворювання. Можливості летального наслідку при ВІЛ-асоційованих ураженнях головного мозку значно зростають при значеннях вірусного навантаження ВІЛ РНК понад 5,1 Lg коп/мл у СМР. Встановлений кореляційний зв'язок між вмістом ВІЛ РНК в плазмі крові і СМР. Автором показано, що рівень  $\beta$ 2-МГ, ОБМ та ІФН- $\gamma$  може розглядатися як маркер прогнозування ВІЛ і ураження ЦНС.

Доведено, що найбільшу чутливість до визначення ймовірності прогресування ВІЛ-інфекції з розвитком інфекційних уражень головного мозку має зменшення абсолютної кількості Т-лімфоцитів у крові нижче 620 кл/мкл, абсолютної кількості CD4+Т-лімфоцитів нижче 85 кл/мкл, підвищення рівня вірусного навантаження ВІЛ РНК понад 9850 коп/мл. Високу прогностичну точність відносно розвитку неврологічних захворювань має також зниження рівня гемоглобіну, кількості лейкоцитів, тромбоцитів, відносної кількості CD4+ Т-лімфоцитів і Т-лімфоцитів, підвищення вмісту  $\beta$ 2-МГ у крові хворих.

У сьому розділі на підставі означених предикторів дисертантом побудовані багатофакторні математичні моделі для прогнозування ризику розвитку неврологічних захворювань. Для визначення ризику летальності автором розроблені прогностичні алгоритми, які базуються на результатах дослідження вмісту основного білка міеліну, інтерферону- $\gamma$  та вірусного навантаження ВІЛ РНК у спинномозковій рідині з урахуванням статі пацієнта та терміну взяття під нагляд. Всі моделі дозволяють класифікувати пацієнтів за групами ризику, розраховувати ризик (імовірність події) на індивідуальному рівні, мають високі показники прогностичної ефективності та можуть використовуватись у клінічній практиці залежно від можливостей для визначення показників. Наведені у дисертації клінічні приклади доводять ефективність запропонованих алгоритмів на практиці.

Розділ “Аналіз та узагальнення результатів дослідження” містить оцінку отриманих результатів власних досліджень, визначення їх практичного значення, співвіднесення із літературними даними.

Наукові положення і висновки дисертації логічно виходять з результатів проведених досліджень, аргументовані, відповідають поставленим завданням і мають наукову новизну. Висновки та рекомендації не суперечать один одному, ґрунтуються на результатах проведених досліджень та логічно пов'язані з отриманими даними.

Практичні рекомендації доступні для використання, можуть застосовуватися в клінічній практиці інфекційних відділень лікарень, центрів профілактики та боротьби зі СНІД, лікарями сімейної медицини, фтизіатрами, неврологами для покращання діагностики й профілактики ВІЛ-асоційованих захворювань.

### **Повнота викладу основних результатів дисертації.**

Матеріали дисертаційної роботи опубліковано в 47 наукових працях, у тому числі 25 статей у виданнях, що входять до переліку наукових фахових видань, з них: 1 – включена до Web of Science Core Collection; 19 – до профільних міжнародних наукометричних баз даних, у тому числі 2 статті – у закордонних фахових виданнях; 17 тез – у матеріалах всеукраїнських та міжнародних конгресів, з'їздів, науково-практичних конференцій. Отримано 3 деклараційні патенти на корисну модель, 1 впровадження подано до Переліку наукової (науково-технічної) продукції. Розроблений 1 інформаційний лист.

Основні положення дисертаційної роботи широко обговорювалися на науково-практичних конференціях і з'їздах в Україні та за кордоном.

Матеріали, представлені в авторефераті, повністю відтворюють зміст дисертації.

### **Зауваження:**

принципових зауважень та заперечень до представленої дисертаційної роботи немає. В роботі є окремі друкарські помилки та стилістичні погрішності. Підрозділ 2.2 представлений 8 підпунктами, які без утрати їхньої цінності можна було об'єднати і додати статистичні методи

дослідження. На наш погляд, висновки перевантажені інформацією, що носить описовий характер.

Вказані зауваження не є принциповими, не занижують загального позитивного враження від дисертації і не мають суттєвого значення.

В якості дискусії хотілось би отримати також пояснення автора на наступні запитання:

1. Чому для дослідження маркерної ролі при ВІЛ-асоційованих ураженнях головного мозку серед нейроспецифічних білків був обраний основний білок мієліну?
2. Чим можна пояснити те, що найбільший рівень вірусного навантаження ВІЛ у СМР мають хворі з туберкульозом ЦНС?
3. Які можливості для впровадження визначених біомаркерів у клінічну практику?
4. Чому з усіх представників системи інтерферону досліджували лише рівень інтерферону- $\gamma$ ?

## ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Литвин Катерини Юріївни на тему: «ВІЛ-асоційовані інфекційні ураження головного мозку: клініко-імунологічні, морфологічні характеристики, діагностика та лікування», яка виконана у ДЗ: «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (науковий консультант - завідувач кафедри інфекційних хвороб, д. мед. н., професор Людмила Романівна Шостакович-Корецька) є самостійним, завершеним науковим дослідженням, що стосується удосконалення діагностики, прогнозування перебігу ВІЛ-асоційованих інфекційних уражень головного мозку на підставі вивчення демографічних, клініко-імунологічних показників. За свою актуальністю, комплексністю обраної теми, науковою та практичною значимістю результатів проведених досліджень дисертаційна робота відповідає вимогам п. 10 «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 та № 567 від 27.07.2016 р.) щодо докторських дисертацій, а її автор заслуговує наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Завідувач кафедри інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету,  
д. мед. н., професор

