

## РЕЦЕНЗІЯ

офіційного опонента, доктора медичних наук, доцента, завідувача  
кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією  
Української медичної стоматологічної академії,

**Коваль Тетяни Ігорівни,**

на дисертаційну роботу

**Литвин Катерини Юріївни**

**«ВІЛ-асоційовані інфекційні ураження головного мозку: клініко-  
імунологічні, морфологічні характеристики, діагностика та лікування»,**

представлену на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за  
спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби до офіційного захисту в

Спеціалізованій вченій раді Д 05.600.04 при

Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова

МОЗ України

### **1. Актуальність теми.**

Епідемія ВІЛ-інфекції в Україні є однією з найпотужніших у Європі, а за показниками захворюваності і смертності від ВІЛ-інфекції Дніпропетровська область займає одне із перших місць і України, із ознаками початку генералізації епідемії, що потребує особливої уваги до даної проблеми в регіоні.

Зважаючи на недостатнє виявлення ВІЛ-інфікованих осіб, зростає кількість пацієнтів, в яких ВІЛ-інфекція діагностується на пізніх стадіях, із множинними проявами опортуністичних інфекцій, в тому числі із ураженням головного мозку. Пізнє виявлення пацієнтів призводить в свою чергу до складностей в лікуванні, інвалідизації пацієнтів, значного погіршення якості життя, суттєвих економічних збитків, а також високого рівня смертності серед осіб працездатного віку. Опортуністичні інфекції ЦНС, зокрема туберкульоз, грибкові та токсоплазмозні ураження, на сьогоднішній день є одними з головних факторів ризику смертності хворих із ВІЛ-інфекцією.

Тому поглиблений аналіз інфекційних уражень ЦНС та їх наслідків, вивчення механізмів нейропатогенезу, пошук ефективних предикторів та розробка алгоритмів діагностики та прогнозування цієї патології можуть виявитись надзвичайно корисними для подальшого удосконалення профілактичних та лікувальних заходів в сфері ВІЛ-інфекції.

Актуальним залишається також пошук прогностичних маркерів прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції, розвитку ВІЛ-асоційованих інфекційних уражень головного мозку, що є вкрай важливим для ранньої діагностики і призначення адекватного лікування.

Дисертаційна робота Литвин Катерини Юріївни саме і присвячена можливості удосконалення ранньої діагностики, прогнозування перебігу, індивідуалізації підходів до профілактичних заходів і лікування для пацієнтів з ВІЛ-асоційованими інфекційними ураженнями головного мозку з урахуванням комплексного аналізу та співставлення демографічних, клініко-імунологічних особливостей з маркерами запалення, нейродеструкції та вірусної реплікації, що на сучасному етапі є вкрай необхідним і своєчасним. Актуальність виконаної роботи не викликає сумніву.

#### **Зв'язок теми дисертації з планом науково-дослідної роботи.**

Дисертаційна робота є фрагментом трьох комплексних науково-дослідних робіт кафедри інфекційних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»: «Імунохімічні ко-фактори та генетичні предиктори розвитку хвороб, асоційованих з персистуючими та латентними інфекціями» 2011-2014 рр., № державної реєстрації 0110U0006145, «Імуногенетичні предиктори розвитку хвороб, асоційованих з латентними інфекціями у дорослих та дітей» 2015-2017 рр., № державної реєстрації 0115U001214, «Епігенетичні фактори виникнення хвороб, що асоціюються з персистуючими інфекціями у дітей та дорослих» 2018-2021 рр., № державної реєстрації 0117 U 004785. Дисертант був співвиконавцем роботи і відповідав за розділ, присвячений вивченню опортуністичних захворювань при ВІЛ-інфекції.

**2. Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Основні положення, сформульовані дисертантом, науково обґрунтовані і викладені на підставі поглибленого аналізу джерел літератури, результатів власних досліджень, їх обговорення. Автором комплексно, із застосуванням епідеміологічних, загальноклінічних, біохімічних, серологічних, молекулярно-біологічних, інструментальних, молекулярно-біологічних методів, гістологічного дослідження автопсійного матеріалу тканини головного мозку, нейропсихологічного тестування обстежено 701 особу, з яких 674 – ВІЛ-позитивні пацієнти.

Застосовані дисертантом методи сучасні, високоінформативні, адекватні поставленій меті та завданням дослідження. Значний обсяг проведених досліджень, використані методи статистичного аналізу забезпечують достовірність отриманих результатів. Матеріали дисертаційної роботи достатньо висвітлені в наукових публікаціях, впроваджені в практику охорони здоров'я та навчальний процес. Висновки роботи аргументовані, витікають із матеріалу дисертації, відповідають поставленим завданням.

**3. Наукова новизна положень і висновків, сформульованих у дисертації.**

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

Автором вперше за результатами типування гена HLA-DRB1 показано, що в носіїв алелей DRB1\*11, DRB1\*03 і DRB1\*16 вищі шанси захворювання на ВІЛ-інфекцію, ніж у інших осіб у популяції в 3,06; 2,90 і 2,42 рази відповідно, та вперше визначено збільшення частоти розвитку ВІЛ-асоційованих неврологічних захворювань у носіїв алеля DRB1\*01 (38,7 %



проти 15,4 %) та алеля DRB1\*16 (32,3 % проти 17,9 %) порівняно з іншими захворюваннями. Вперше показано, що поліморфізм HLA-DRB1 впливає на розвиток токсоплазмозу та туберкульозу, що підтверджується значно меншим ризиком розвитку токсоплазмозу, ніж туберкульозу, у ВІЛ-позитивних пацієнтів з DRB1\*13 (OR=0,09) та більшим ризиком токсоплазмозу в носіїв DRB1\*16 (OR=6,40). Доповнено наукові дані щодо асоціацій поліморфізму гена HLA-DRB1 з прогресуванням ВІЛ-інфекції, свідченням чого є визначений зв'язок повільного розвитку ВІЛ-інфекції з наявністю алелей DRB1\*01 ( $rs=+0,29$ ) та DRB1\*07 ( $rs=+0,27$ ), а швидкого розвитку ВІЛ-інфекції – з варіантом DRB1\*15 ( $rs=-0,28$ ).

Дисертантом вперше за результатами тестування з використанням короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE) та тесту «малювання годинника» встановлено наявність когнітивної дисфункції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів амбулаторної групи без неврологічних симптомів, що підтверджується погіршенням результатів виконання MMSE у 43,1 % пацієнтів та тесту «малювання годинника» – у 26,3 %. Доповнено наукові дані про нейротоксичний ефект ефавірензу, що підтверджується збільшенням частоти порушень ментального статусу за результатами тестів MMSE та «малювання годинника» у 2,6 і 3,5 рази порівняно з пацієнтами, які приймали інші препарати. Вперше показано, що погіршення результатів тестування MMSE пов'язане з низьким сумарним індексом ефективності проникнення препаратів у ЦНС ( $\leq 7$  балів за S. Letendre et al. (2008,2014); M. Robbins et al. (2016)), що підтверджується наявністю прямого вірогідного зв'язку між ними –  $rs=+0,23$ .

Уточнено наукові дані про вплив на прогноз ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС демографічних, анамнестичних та клініко-лабораторних факторів, що підтверджується збільшенням шансів летального наслідку в осіб чоловічої статі в 1,74 рази; при пізньому встановленні ВІЛ-статусу – у 1,16 рази; при відсутності АРТ – у 6,36 рази; при початковому рівні CD4+Т-лімфоцитів  $< 50$  клітин/мкл – у 2,23 рази; при коморбідності ураження ЦНС – у 2,67 рази.

Доповнено наукові дані про особливості ВІЛ-асоційованих захворювань головного мозку у пацієнтів, старших за 50 років, які характеризуються збільшенням ризику розвитку прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії у 3,78 рази, Епштейна-Барр-енцефалітів – у 2,2 рази й більшою частотою розвитку когнітивних порушень на тлі прийому АРТ (58,3 % проти 25,3 %) порівняно з більш молодими хворими.

Крім того, дисертантом доповнено наукові дані, що кількісний вміст ВІЛ РНК у СМР та плазмі має маркерне значення при несприятливому перебігу ураження нервової системи, що підтверджується збільшенням шансів летального наслідку в 4,3 рази при зростанні рівня ВІЛ РНК понад 5,1 Lg копій/мл у СМР та у 7,1 разів при такому ж вірусному навантаженні в крові.

Уточнено наукові дані щодо предикторної ролі  $\beta$ 2-МГ, ІФН- $\gamma$  та ОБМ у плазмі крові та СМР у розвитку і перебігу захворювання, що підтверджується зростанням вмісту  $\beta$ 2-МГ в крові від 8,0 мкг/мл при 1-2 стадії до 9,5 мкг/мл при 4 клінічній стадії ВІЛ-інфекції та 10,1 мкг/мл при розвитку неврологічних захворювань; у 2,9 рази більшим вмістом ОБМ у СМР при несприятливому наслідку, ніж при покращенні стану, утричі більшим середнім рівнем ІФН- $\gamma$  в померлих пацієнтів, ніж у тих, хто вижив.

Вперше запропоновані алгоритми 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.

Таким чином, наукова новизна положень і висновків, сформульованих в дисертації, представлена в достатньому об'ємі і обґрунтована сучасними статистичними методами аналізу.

#### 4. Теоретичне і практичне значення дослідження.

В результаті проведеного комплексного дослідження дисертантом запропоновано ряд пропозицій, що мають суттєве теоретичне і практичне значення для служб охорони здоров'я, а саме:

- 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 із сумарним індексом ефективності проникнення препаратів у ЦНС, що дорівнює 8 балам (за S. Letendre);

- обґрунтування доцільності визначення у СМР пацієнтів з ВІЛ-асоційованими ураженнями головного мозку рівнів ВІЛ РНК, основного білка мієліну та інтерферону- $\gamma$  як маркерів важкого перебігу захворювання з можливим летальним наслідком;

- створення й запровадження в практичну діяльність діагностично-прогностичних алгоритмів для визначення ризику розвитку й перебігу неврологічних захворювань у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які передбачають, крім визначення загальноклінічних гематологічних та імунологічних показників, дослідження поліморфізму алелей DRB1 системи HLA,  $\beta$ 2-мікроглобуліну в крові, вмісту основного білка мієліну та інтерферону-  $\gamma$  в СМР з урахуванням статі пацієнта та терміну взяття під нагляд з приводу виявлення ВІЛ. Розроблені математичні моделі прогнозування, підтверджені 3 Державними патентами України на корисну модель (№ 127448, № 129488, № 129489), є зручними, клінічно адаптованими та забезпечують високі показники прогностичної ефективності.



Таким чином, результати наукової роботи мають безперечно важливе теоретичне і практичне значення для органів охорони здоров'я.

#### **5. Повнота викладення результатів дослідження в опублікованих роботах.**

Результати дисертаційної роботи Литвин Катерини Юріївни знайшли відображення у 47 наукових працях, в тому числі 25 статтях у виданнях, що входять до переліку наукових фахових видань, з них: 1 - включена до Web of Science Core Collection; 19 - включені до профільних міжнародних наукометричних баз даних (окрім Web of Science Core Collection та Scopus), у тому числі 2 статті у зарубіжних фахових виданнях; 17 тез - у матеріалах всеукраїнських та міжнародних конгресів, з'їздів, науково-практичних конференцій, 3 деклараційних патентах на корисну модель, 1 впровадженні до реєстру галузевих нововведень, 1 інформаційному листі. Тобто, результати всіх розділів дисертаційної роботи опубліковані в достатній кількості статей та іншій науковій продукції (деклараційних патентах, інформаційному листі, впровадженні до реєстру галузевих нововведень).

#### **6. Оцінка змісту дисертації.**

Дисертаційна робота побудована за традиційним принципом, викладена на 384 сторінках, з них основний текст складає 288 сторінок. Робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних літературних джерел (133 публікацій кирилицею та 302 латиницею). Дисертація ілюстрована 59 таблицями та 48 рисунками.

У **вступі** викладено обґрунтування актуальності теми, чітко сформульовані мета та завдання дослідження. Відображені наукова новизна і практичне значення отриманих результатів.

В **огляді літератури** автором представлена сучасна епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції в світі та Україні, аналіз основних СНІД-індикаторних інфекцій, проаналізовані сучасні літературні дані щодо

уражень головного мозку як СНІД-індикаторної патології та роль опортуністичних інфекцій в патології ЦНС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, представлені сучасні уявлення про роль ВІЛ-асоційованої деменції в патології головного мозку, обґрунтовані патогенетичні механізми ВІЛ-асоційованих уражень головного мозку. Представлений аналіз клініко-діагностичного значення визначення біохімічних компонентів спинномозкової рідини. Наведені дані щодо ефективності АРТ у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими інфекційними ураженнями головного мозку.

Огляд літератури є структурованим, чітко обґрунтовує доцільність обраного напрямку досліджень.

У другому розділі «**Матеріали і методи**» дисертант наводить відомості про загальну кількість обстежених хворих, критерії встановлення діагнозу, характеризує застосовані загально-клінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-біологічні, інструментальні, гістологічні, статистичні та епідеміологічні методи обстеження. Застосовані методи адекватні меті і завданням дисертаційної роботи. Загальна кількість обстежених - 701 осіб, з яких 674 – ВІЛ-позитивних є достатньою для проведення статистичного аналізу. Методи статистичної обробки в цілому достатні для оцінки та аналізу отриманих результатів, формування висновків.

Третій розділ «**Характеристика ВІЛ-асоційованих інфекційних уражень головного мозку**», містить детальну епідеміологічну характеристику ВІЛ-інфекції в регіоні. Автором показано 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 –  $92,8 \pm 4,2$  випадки ВІЛ-інфікування на 100 тис. і  $45,2 \pm 5,2$  випадків СНІД на 100 тис. в області проти  $41,0 \pm 1,4$  і  $16,1 \pm 1,6$  на 100 тис. населення в Україні ( $p < 0,001$ ). Згідно з прогностичним алгоритмом, у Дніпропетровській області до 2020 року очікується зростання показників щорічної захворюваності на СНІД до  $80,7 \pm 2,56$  випадків на 100 тис. населення; смертності від СНІДу до  $33,7 \pm 0,99$  на 100 тис. населення, що



також прогнозує зростання захворюваності та смертності, пов'язаних з опортуністичними інфекціями.

Дисертантом проаналізовані характеристики ВІЛ-асоційованих уражень головного мозку у пацієнтів, госпіталізованих в інфекційні відділення Дніпропетровської області протягом 2010-2017 років. З'ясовано, що вони характеризувались високою летальністю (42,4 %), пізнім встановленням ВІЛ-статусу (у 44,1 % осіб менш ніж за рік або одночасно з маніфестацією неврологічних захворювань), помірним переважанням чоловіків (58,3 %), осіб молодого та середнього віку, споживачів наркотиків ін'єкційним шляхом (56,9 %). Визначений високий ризик летального наслідку від захворювань ЦНС у ВІЛ-позитивних чоловіків (OR=1,74,  $p<0,01$ ), при пізньому встановленні ВІЛ-статусу (OR=1,16;  $p<0,001$ ); відсутності АРТ (OR=6,36;  $p<0,001$ ), рівні CD4+Т-лімфоцитів  $< 50$  клітин/мкл (OR=6,36;  $p<0,001$ ). Серед ВІЛ-асоційованих уражень головного мозку в період 2010 - 2017 років переважали інфекційні опортуністичні захворювання: туберкульоз (37,3 %), токсоплазмоз (29,9 %), мікози (17,1 %) та Епштейна-Барр вірусні ураження (10,6 %). Найбільший ризик летального наслідку асоціювався з туберкульозною інфекцією (OR=8,64;  $p<0,001$ ). Коморбідність ураження головного мозку спостерігалась у 20,2 % ВІЛ-позитивних хворих та збільшувала ризик летального наслідку в 2,67 рази ( $p<0,001$ ).

Автором представлені результати оцінки когнітивних порушень у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Переддементні порушення спостерігаються у 43,1 % за результатом MMSE та 26,3 % за тестом «малювання годинника» пацієнтів з ВІЛ-інфекцією без явних неврологічних симптомів. Визначена наявність кореляційних зв'язків між ступенем когнітивних порушень та: тривалістю АРТ – за шкалою MMSE  $rs = -0,27$ ;  $p<0,01$ , для тесту «малювання годинника» –  $rs = -0,22$ ;  $p<0,05$ ; зниженням вірусного навантаження ВІЛ РНК в динаміці спостереження – для тесту MMSE  $rs = +0,20$ ;  $p<0,05$ ; застосуванням ефавірензу – за шкалою MMSE  $rs = +0,23$ ,  $p<0,05$ , для тесту «малювання годинника» –  $rs = +0,28$ ,  $p<0,01$  та замісної терапії – для тесту «малювання годинника» –  $rs = -$

0,41,  $p < 0,001$ . Найкращі результати виконання тесту MMSE продемонстрували пацієнти, які отримують схеми АРТ з сумарним індексом ефективності проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, що дорівнює 8 балам.

У четвертому розділі **«Морфологічні характеристики уражень головного мозку у пацієнтів з ВІЛ-асоційованими неврологічними захворюваннями»** дисертант висвітлює морфологічні зміни при дослідженні автопсійного матеріалу тканини головного мозку 191 ВІЛ-інфікованого пацієнта. Розділ наочно ілюстрований 17 фотографіями гістологічного матеріалу. Автор робить висновки, що крім специфічних для певної етіології ознак, мають місце спільні патологічні характеристики: перицелюлярний та периваскулярний набряк, ламінарний набряк мієлінового шару; вогнища демієлінізації, васкуліти, зміни чорної субстанції, утворення кіст, тигроліз ядер великих нейронів з процесами їх втрати, що обумовлює неспецифічність клінічних проявів.

У п'ятому розділі **«Імуногенетичні механізми розвитку віл-асоційованих інфекційних уражень головного мозку»** дисертанткою представлені результати дослідження поліморфізму гена HLA-DRB1 II класу показало: високі шанси захворювання на ВІЛ-інфекцію у носіїв варіанту алелей DRB1\*11 ( $OR=3,06$ ;  $p < 0,001$ ), DRB1\*03 ( $OR=2,90$ ;  $p < 0,05$ ) і DRB1\*16 ( $OR=2,42$ ;  $p < 0,05$ ) порівняно з ВІЛ-негативними жителями регіону; збільшення частоти розвитку ВІЛ-асоційованих захворювань головного мозку у носіїв DRB1\*01 (38,7 % проти 15,4 %;  $p=0,032$ ) з більшою ймовірністю в чоловіків (53,8 % проти 17,9 %;  $p=0,029$ ) та алелі DRB1\*16 – у жінок (38,9 % проти 0,0 %;  $p < 0,05$ ) порівняно з іншими захворюваннями. Визначено повільний розвиток ВІЛ-інфекції у носіїв алелей DRB1\*01 ( $rs=+0,29$ ;  $p < 0,05$ ), DRB1\*07 ( $rs=+0,27$ ;  $p < 0,05$ ) та прихильність до швидкого розвитку ВІЛ-інфекції – у носіїв DRB1\*15 ( $rs=-0,28$ ;  $p < 0,05$ ). Ризик розвитку церебрального токсоплазмозу у ВІЛ-позитивних пацієнтів з алелями DRB1\*13 нижче ( $OR=0,09$ ;  $p=0,012$ ), а з алелями DRB1\*16 – вище, ніж туберкульозу ( $OR=6,40$ ;  $p=0,032$ ).

Автором визначено, що серед імунологічних та загальних гематологічних показників найбільшу чутливість до визначення ймовірності прогресування ВІЛ з розвитком ВІЛ-асоційованих 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 (або Lg ВН  $\geq 4$  коп/мл). Високу прогностичну точність відносно розвитку неврологічних захворювань має рівень гемоглобіну  $\leq 105$  Г/л, лейкоцитів –  $< 3,65$  Г/л, тромбоцитів –  $< 178$  Г/л, відносна кількість CD4+ Т-лімфоцитів  $\leq 7\%$  і Т-лімфоцитів  $< 45\%$ , рівень  $\beta 2$ -МГ у крові  $> 9,7$  мкг/мл.

Матеріал розділу повністю представлений в таблицях і рисунках, висновки логічно витікають із результатів досліджень.

У шостому розділі «Клініко-патогенетичне значення вірусного навантаження ВІЛ РНК та маркерів запалення і нейродеструкції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з неврологічними захворюваннями» дисертанткою проведена оцінка вірусного навантаження ВІЛ з метою оцінки перебігу ВІЛ-інфекції. Встановлено, що вірусне навантаження ВІЛ РНК в СМР має маркерне значення при несприятливому перебігу захворювання. Шанси летального наслідку при ВІЛ-асоційованих ураженнях головного мозку зростають при значеннях вірусного навантаження ВІЛ РНК понад 5,1 Lg коп/мл у СМР в 4,26 рази, а в плазмі крові – в 7,09 разів. Визначено кореляцію між вмістом ВІЛ РНК в плазмі крові і СМР ( $r_s = +0,45$ ). Рівні  $\beta 2$ -МГ, ОБМ та ІФН- $\gamma$  можуть розглядатися маркерами прогнозування ВІЛ і ураження ЦНС. Вміст  $\beta 2$ -МГ у крові збільшується по мірі прогресування ВІЛ-інфекції – від 8,0 (6,3-9,0) мкг/мл при 1-2 стадії до 9,5 (8,5-10,8) мкг/мл ( $p < 0,001$ ) при 4 клінічній стадії ВІЛ з досягненням максимального рівня при розвитку захворювань головного мозку – 10,1 (9,0-11,0) мкг/мл. У хворих з 4 клінічною стадією ВІЛ-інфекції рівень  $\beta 2$ -МГ у крові прямо корелює з ШОЕ ( $r_s = +0,42$ ) та показником ВН РНК ВІЛ ( $r_s = +0,23$ ). Ступінь підвищення ОБМ та ІФН- $\gamma$  в СМР у пацієнтів з важкою імуносупресією (Me CD4+ТЛ - 32 (10 - 64)) є предиктором



прогнозу захворювання: при летальному наслідку захворювання  $Me$  рівня ОБМ у СМР вища в 2,9 рази ( $p < 0,01$ ), а  $Me$  ІФН- $\gamma$  – в 3,0 рази ( $p < 0,001$ ), ніж при покращенні стану.

У сьомому розділі «Прогнозування розвитку і перебігу ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС за показниками вірусного навантаження ВІЛ РНК, гематологічних та імунологічних порушень, маркерів запалення і нейродеструкції» автором на підставі визначених предикторів побудовані багатофакторні математичні моделі для прогнозування ризику розвитку неврологічних захворювань: перша – з урахуванням 7 найбільш значущих змін лабораторних показників крові (рівень гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів, абсолютної кількості ТЛ і CD4+Т-лімфоцитів, показник вірусного навантаження РНК ВІЛ, концентрація  $\beta 2$ -МГ у крові), друга – з урахуванням наявності алелей DRB1\*01 і DRB1\*16; тривалості періоду від встановлення ВІЛ-статусу до маніфестації неврологічних захворювань; початкового рівня CD4 у плазмі крові. Для визначення ризику летальності розроблені прогностичні алгоритми, які базуються на результатах дослідження вмісту ОБМ, ІФН- $\gamma$  та вірусного навантаження ВІЛ РНК у спинномозковій рідині з урахуванням статі пацієнта та терміну взяття під нагляд з приводу виявлення ВІЛ до маніфестації неврологічного захворювання. Усі моделі дозволяють класифікувати пацієнтів за групами ризику, розраховувати ризик (імовірність події) на індивідуальному рівні, мають високі показники прогностичної ефективності (точність прогнозу від 78,6 % до 87,5 %, чутливість – від 64,5 % до 89,5 %, специфічність – від 82,8 % до 89,7 %) та можуть використовуватись у клінічній практиці.

Створення прогностичних моделей, які дозволяють прогнозувати перебіг ВІЛ-асоційованих уражень ЦНС, є сучасним і перспективним напрямком в діагностиці, який дозволяє виділити групу пацієнтів, що потребують першочергової уваги і призначення АРТ.

Обговорення отриманих результатів написано грамотно. На основі ретельного аналізу результатів проведеного дослідження і даних літератури сформульовані висновки та практичні рекомендації, які мають безперечну наукову та практичну цінність. Висновки зроблені на підставі отриманих результатів, обґрунтовані, містять фактичний матеріал, відповідають завданням дослідженні.

**Поряд з позитивною оцінкою роботи, слід відмітити ряд зауважень:**

У дисертаційній роботі є поодинокі орфографічні та стилістичні помилки, які не мають суттєвого впливу на значущість проведених досліджень.

Зазначені вище зауваження і побажання не є принциповими та не зменшують наукову і практичну цінність дисертації.

**У плані дискусії хотілося б отримати відповіді на питання:**

1. Які профілактичні заходи ви пропонуєте для пацієнтів із ВІЛ-асоційованими інфекційними ураженнями головного мозку?
2. Як ви пропонуєте розширити опитування і тестування ВІЛ-інфікованих пацієнтів віком старше 50 років?
3. Які з імунологічних показників і маркерів нейродегенерації на вашу думку є найбільш важливими для прогнозування несприятливого перебігу ВІЛ-асоційованих уражень головного мозку?

## **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Литвин Катерини Юріївни «ВІЛ-асоційовані інфекційні ураження головного мозку: клініко-імунологічні, морфологічні характеристики, діагностика та лікування», представлена до спеціалізованої Вченої Ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І.Пірогова МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби є завершеною кваліфікаційною науково-дослідною

працею.

За актуальністю, новизною отриманих результатів, об'єму впровадженнь результатів дослідження, повнотою публікацій, обґрунтованістю висновків 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 України № 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 – Литвин Катерина Юріївна заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Офіційний опонент,  
д. мед. н., доцент,  
завідувач кафедри  
інфекційних хвороб з  
епідеміологією  
Української медичної  
стоматологічної  
академії



Т.І. Коваль