

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Грищука Леоніда Андрійовича на дисертаційну роботу Сахелашвілі-Біль Ольги Іванівни «*Клінічні та імунологічні прояви множинного лікарсько-стійкого туберкульозу легень у дітей і підлітків з контакту: лікування і профілактика*», подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»)

1.Актуальність теми дисертації

Захворюваність на туберкульоз дитячого та підліткового населення і появі лікарсько-стійких його форм перебуває в прямолінійному зв'язку із захворюваністю дорослого населення. На думку багатьох авторів, діти і підлітки із контакту часто інфікуються мікобактеріями туберкульозу і, здебільшого, у них спектр медикаментозної чутливості до протитуберкульозних препаратів повністю, або частково збігається зі спектром стійкості джерела інфекції. Разом з тим, не з'ясована розповсюдженість, частота, структура і особливості клінічного перебігу лікарсько-стійкого туберкульозу в дітей різного віку в умовах зростання питомої ваги резистентних штамів МБТ.

Стійке зростання питомої ваги множинного лікарсько-стійкого туберкульозу (МЛС-ТБЛ) та туберкульозу з розширеною резистентністю збудника не лише серед повторних, а й нових випадків бактеріального туберкульозу легень, збільшення прогресуючих форм специфічного процесу обумовлюють необхідність подальшого вивчення патоморфозу туберкульозу, удосконалення алгоритму лікування і профілактики як серед дорослого, так і дитячого населення.

Не останнє місце у виникненні туберкульозу належить стану загальної імунологічної реактивності організму. Відомо, що центральне місце у боротьбі з мікобактеріальною інвазією посідає клітинний імунітет.

Його недостатність значною мірою визначає особливості клінічного перебігу, характер та завершення хвороби. У зв'язку з чим вивчення стану клітинного імунітету дає змогу оцінити рівень імунної відповіді за різних варіантів перебігу специфічного процесу, а також розробити нові підходи до імунотерапії туберкульозу, які можуть бути використані як доповнення до етіотропної хіміотерапії. Проте, кількість робіт, присвячених вивченню імунного гомеостазу у дітей, хворих на хіміорезистентний туберкульоз, обмежене.

У сучасних умовах виникає необхідність постійного пошуку нових протитуберкульозних препаратів, удосконалення наявних схем етіотропної терапії та поєдання стандартної хіміотерапії з патогенетичною відкривають можливості для підвищення результативності лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз. В якості патогенетичної терапії хворих на туберкульоз нерідко використовують імуномодулятори. Водночас, у дітей, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз, можливості імунокорегуючої терапії практично не вивчались.

Все вищезазначене зумовило доцільність виконання даної дисертаційної роботи, визначило її мету і завдання. У дисертаційному дослідженні Сахелашвілі-Біль О. І. розглянуті можливості підвищення ефективності заходів щодо діагностики та лікування множинного лікарсько-стійкого туберкульозу у дітей і підлітків на підставі визначення, клініко-імунологічних особливостей та застосування в комплексному лікуванні бедаквіліну і деламаніду у поєданні з імуномодулятором BIVEL (умовна назва BI-V). Їх вирішення дозволить підвищити ефективність протитуберкульозних заходів серед дітей різного віку, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз. Все це визначило актуальність обраної теми, мету і завдання дослідження.

2. Зв'язок теми роботи з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (ЛНМУ) "Вивчити особливості клінічного перебігу, профілактики та лікування хіміорезистентного туберкульозу у дітей та підлітків" шифр ІН.29.00.001.20 (№ держ. реєстрації 0120U002141).

3. Новизна дослідження та одержаних результатів

Доповнені наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу МЛС/РИФ-ТБЛ у дітей, хворих на МЛС/РИФ-ТБ. Поряд з класичними формами туберкульозу, діагностовано міліарний ТБ (11,9 %), туберкульоз легень і ЦНС (5,9 %), казеозну пневмонію (8,9 %) і фіброзно-кавернозний ТБЛ (4,5 %). При МЛС/РИФ-ТБ у підлітків, вірогідно частіше, констатовано інфільтративний ТБ (29,4 %) та дисемінований ТБ легень (35,9 %). При цьому, деструктивні зміні в 1,6 рази частіше спостерігали у підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, ніж при чутливому туберкульозі легень (Ч-ТБЛ).

Встановлена частота і профіль резистентності МБТ у контактних дітей/підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень, а також у дорослих, які стали джерелом туберкульозної інфекції. Доведено, що у дітей з контакту, порівняно з хворими підлітками, в 3,5 рази частіше констатується резистентність до комбінації HRS, в 2,7 рази – до HR, в 1,8 рази – до HRE, і в 2,7 рази рідше – до HRESZ і в 1,6 рази – до HRES. У підлітків найчастіше резистентність констатована до комбінації HRSE (66,1%), HRESZ (13,6%), на відміну від джерела інфекції і дітей.

Доведена наявність порушення показників стану імунної системи, які ускладнюють перебіг та знижують ефективність лікування у дітей,

хворих на МЛС/РИФ-ТБ. Зокрема, при МЛС/РИФ-ТБЛ, порівняно з Ч-ТБЛ, констатується зменшення у 1,2 рази у дітей та 1,3 рази у підлітків кількості фагоцитоз-активних нейтрофілів ($p_1, p_2 < 0,05$), зниження у 1,3 рази у обох вікових групах їх поглинальної здатності ($p_1, p_2 < 0,01$), зменшення у 1,2 та у 1,3 рази, відповідно, вмісту неферментативних катіонних лізосомальних білків гранулоцитів ($p_1, p_2 < 0,05$) та посилення в 1,2 рази загальної окисно-відновної активності нейтрофілів ($p_1, p_2 < 0,01$).

У пацієнтів з МЛС/РИФ-ТБЛ обох вікових категорій, у порівнянні з контролем, зростає в 1,3 рази у дітей та 1,2 рази у підлітків чисельність популяції Т-супресорів, зменшується у 1,2 рази кількість Т-хелперів; знижується в 1,7 та 1,4 рази, відповідно, показник імунорегуляторного індексу.

Продукція та вивільнення прозапальних цитокінів TNF- α , IL-6 та зміщення рівноваги у бік прозапальних медіаторів більш виражені у підлітків, ніж у дітей. Вміст у крові TNF- α у підлітків контрольної та основної груп у 7,8 та 8,0 разів вищі, ніж у дітей, $p_1, p_2 < 0,001$; IL-6 – у 2,2 рази, $p_1, p_2 < 0,01$; цитокінові індекси: IL-6/IL-10 – у 2,2 рази, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,01$; TNF- α /IL-10 – у 7,8 та 8,6 разів, відповідно, $p_1, p_2 < 0,001$.

Когортний аналіз показав, що у 29 (72,5 %) хворих, які отримували схему лікування з бедаквіліном (Bdg) і деламанідом (Dlm), результати лікування були розцінені, як «виліковано» і у 11 (27,5 %) – «завершено» ($p < 0,05$), разом з тим, у групі хворих, яким не призначали нові ПТП, вірогідно частіше констатовано лікування «завершене», ніж «виліковано» (51,8 % проти 33,4 %, $p < 0,05$).

Долучення до комплексної терапії імуномодулятора ВІ-V в якості імунотерапії підвищує ефективність лікування дітей/підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ. Зокрема, «виліковано» дітей і підлітків у 1,2 рази більше, ніж без ВІ-V (з 72,5 % до 89,3 %).

Проведення імунопрофілактики імуномодулятором ВІ-V контактним дітям/підліткам із осередків множинної лікарсько-стійкої

туберкульозної інфекції вірогідно зменшує у них частоту ГРВІ, бронхолегеневих захворювань і виникнення локальних форм туберкульозу легень.

Розроблено алгоритм лікувальних заходів і доведена доцільність застосування у комплексній терапії дітей/підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, імуномодулятора BI-V.

Розроблено алгоритм профілактичних заходів та обґрунтована доцільність застосування BI-V в якості неспецифічної імунопрофілактики у дітей/підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції. Чотирирічне спостереження свідчить, що діти/підлітки, які приймали профілактичний курс імуномодулятора BI-V, захворювали на різні форми первинного туберкульозу легень в 3 рази рідше, ніж ті, яким імуномодулятор BI-V не призначали.

4. Практичне значення результатів дослідження. Отримані дані щодо порівняльної структури резистентності МБТ у контактних дітей/підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ і у джерела інфекції, дають можливість підбирати оптимальні схеми лікування залежно від віку і чутливості збудника ТБ.

Дані про клініко-рентгенологічні особливості перебігу МЛС/РИФ-ТБЛ у дітей/підлітків сприяють покращенню діагностики цих форм туберкульозу у дітей/підлітків із осередків МЛС/РИФ-ТБІ.

Доведена ефективність нових протитуберкульозних препаратів бедаквіліну і деламаніду у дітей і підлітків з контакту.

Визначені характерні порушення у системі імунітету та гомеостазу крові при МЛС/РИФ-ТБЛ, які можуть стати підставою для призначення імуномодуляторів у дітей, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ.

Розроблені покази для включення BI-V в комплексну терапію дітей/підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ, що дає можливість підвищити ефективність лікування в 1,3 рази. Розроблені покази для призначення неспецифічного імуномодулятора для профілактики ТБ у дітей/підлітків із

осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції, що сприяє зменшенню захворюваності на ТБ у контактних осіб.

5. Послідовність викладу результатів дослідження у дисертації. Дисертація написана українською мовою, викладена в традиційному стилі. Матеріали дисертаційної роботи викладено на 264 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 44 таблицями, 35 рисунками. Робота складається зі вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел, яких налічується 346 найменувань, з них 93 іноземні.

У вступі автор ретельно висвітлює необхідність та своєчасність наукової роботи, чітко формулює мету та завдання дослідження. Сформульований дисертантом висновок підкреслює актуальність обраної теми та дає обґрунтування і напрямок для проведення власних досліджень.

В розділі 1 автором вказано невирішенні проблеми досліджуваної патології, а саме: поширеність, особливості клінічного перебігу, діагностики та можливості підвищення ефективності лікування лікарсько-стійкого туберкульозу у дітей і підлітків. Відмічено важливість визначення частоти і структури первинної медикаментозної резистентності у дітей різного віку, особливо в осередках туберкульозної інфекції, призначення антимікобактеріальної терапії згідно тесту медикаментозної чутливості та застосування імунокорегулюючих препаратів з метою прискорення процесів розсмоктування вогнищ, інфільтрації та загоєння порожнин розпаду.

Отже, розділ демонструє актуальність проблеми та необхідність глибокого вивчення клініко-рентгенологічних, загально-лабораторних, мікробіологічних та імунологічних особливостей з метою удосконалення методів діагностики й лікування лікарсько-стійкого туберкульозу легень в дітей і підлітків.

У розділі 2 наведена загальна характеристика хворих. Здобувачем чітко визначено критерії верифікації діагнозу згідно діючих нормативних державних документів. Автором ретельно висвітлені методи дослідження, критерії відбору пацієнтів, розподіл хворих за групами.

Обсяг клінічного матеріалу та застосовані методи дослідження є достатніми й адекватними для вирішення поставлених задач, а обрані методи лікування хворих відповідають прийнятым нормативним документам. Для обробки результатів дослідження застосовані стандартні статистичні методи, що обґрунтують необхідний для медичних досліджень рівень достовірності відмінностей між показниками у різних групах обстежених.

Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань дисертаційної роботи здобувач методично правильно обрав сучасні інформативні методи клінічних, мікробіологічних, імунологічних досліджень та статистичної обробки (медичної) отриманої інформації, що дає змогу отримати достовірні результати. При виконанні дисертації забезпечені дотримання необхідних правил біоетики. Обстежено достатню когорту пацієнтів: 291 дитину/підлітка, хворих на туберкульоз органів дихання. Підбір груп дослідження є репрезентативним.

Третій розділ дисертації має 3 підрозділи, в яких висвітлено клініко-ренгеномографічні і лабораторні особливості перебігу специфічного процесу у дітей/підлітків, а також особливості профілю резистентності збудника туберкульозу як у дітей/підлітків, так і у дорослих-хворих, які стали причиною інфікування. На підставі проведених досліджень дисертантом визначена частота і характер хіміорезистентного туберкульозу серед дітей різного віку залежно від місця проживання пацієнта, а також особливості епідеміологічної ситуації та перебігу

лікарсько-стійкого туберкульозу в дітей/підлітків в осередках туберкульозної інфекції. Автором чітко виділено суб'єктивні та об'єктивні симптоми, які зустрічаються найчастіше, ретельно охарактеризовані спеціальні методи дослідження та дається аналіз отриманих результатів.

Отримані результати дослідження показали, що у дітей, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, поряд з класичними формами ТБ (первинний туберкульозний комплекс – 14,9 % і ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів – 14,9 %), діагностували міліарний ТБ (11,9 %), ТБ легень і ЦНС (5,9 %), казеозну пневмонію (8,9 %) і фіброзно-кавернозний ТБЛ (4,5 %).

При МЛС/РИФ-ТБ у підлітків вірогідно частіше діагностували інфільтративний ТБ (29,4 %) та дисемінований ТБЛ легень (35,9 %). При цьому, деструктивні зміни в 1,6 рази частіше спостерігали у підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, ніж у дітей, особливо при множинному лікарсько-стійкому специфічному процесі (70,5 % проти 43,3 %, $p<0,05$).

Як у дітей, так і у підлітків інтенсивність бактеріовиділення більша при наявності МЛС/РИФ-ТБ, ніж при Ч-ТБЛ. В осередках множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції було встановлено майже повний збіг характеру стійкості МБТ у дітей з джерелом інфекції. Однак, у підлітків найчастіше резистентність МБТ констатована до комбінації HRSE (66,1%), HRESZ (13,6%), на відміну від дорослих і дітей.

Четвертий розділ – складається із трьох підрозділів. Дисертант аналізує особливості імунологічної реактивності організму дітей і підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень. Розділ складається із трьох підрозділів. Дисертантом встановлено, що при МЛС/РИФ-ТБЛ, порівняно з Ч-ТБЛ, констатується зменшення в 1,2 рази у дітей та 1,3 рази у підлітків кількості фагоцитоз-активних нейтрофілів (p_1 , $p_2<0,05$), зниження у 1,3 рази у обох вікових групах їх поглинальної здатності (p_1 , $p_2<0,01$), зменшення у 1,2 та у 1,3 рази, відповідно, вмісту неферментативних катіонних лізосомальних білків гранулоцитів (p_1 ,

$p_2 < 0,05$) та посилення в 1,2 рази загальної окисно-відновної активності нейтрофілів ($p_1, p_2 < 0,01$).

У пацієнтів з МЛС/РИФ-ТБЛ обох вікових категорій, у порівнянні з контролем, зростає в 1,3 рази у дітей та в 1,2 рази у підлітків чисельність популяції Т-супресорів, зменшується в 1,2 рази кількість Т-хелперів; знижується в 1,7 та 1,4 рази, відповідно, показник імунорегуляторного індексу. У порівнянні з підлітками, виявляли збільшення в 1,3 рази кількості CD16/56+8+ ($p < 0,05$), зменшення відносно здорових чисельності пулу некомітованих Т-хелперів CD4+45RA+ ($p < 0,05$). У підлітків фракція CD4+45RA+, навпаки, зростала ($p < 0,05$).

Продукція та вивільнення прозапальних цитокінів TNF- α , IL-6 та зміщення рівноваги у бік прозапальних медіаторів більш виражені у підлітків, ніж у дітей. Вміст у крові TNF- α у підлітків контрольної та основної груп у 7,8 та 8,0 разіввищі, ніж у дітей, IL-6 – у 2,2 рази, цитокінові індекси: IL-6/IL-10 – у 2,2 рази, TNF- α /IL-10 – у 7,8 та 8,6 разів.

П'ятий розділ має три підрозділи. Проведений когортний аналіз показав, що у 29 (72,5 %) з 40 хворих, які отримували схему лікування з Bdg і Dlm, результат лікування було розцінено, як «виліковано» і у 11 (27,5 %) – «завершений» ($p < 0,05$), в той же час, у групі хворих, яким не призначали нові ПТП, вірогідно частіше констатовано лікування «завершене», ніж «виліковано» (51,8 % проти 33,4 %, $p < 0,05$). При завершенні курсу лікування «вилікування» констатовано у 21 (84,0 %) дитини і у 11 (66,7 %) підлітків. Лікування було розцінено як завершене у 2 рази частіше у підлітків, ніж у дітей.

Застосування BI-V на тлі індивідуалізованих режимів АМБТ у дітей та підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ легень, підвищує ефективність лікування на $(15,0 \pm 0,7)\%$, сприяє зникненню симптомів інтоксикації, розсмоктуванню вогнищ інфільтрації та загоєнню порожнин розпаду у $(95,0 \pm 0,9)\%$, сприяє скороченню курсу лікування в середньому на

($2,5 \pm 0,5$ міс) при збереженні високої терапевтичної результативності («виліковано» – 89,3 %) та формуванню у більшості (89,3 %) малих залишкових змін у легенях.

Шостий розділ складається з трьох підрозділів. Він присвячений обґрунтуванню доцільності застосування неспецифічного імуномодулятора ВІ-V в якості неспецифічної імунопрофілактики ТБ у контактних дітей із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛС-ТБІ) й розробці алгоритму лікувальних і профілактичних заходів для контактних дітей/підлітків та для хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ.

Об'єктом вивчення було 120 контактних дітей/підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛС-ТБІ). Перша група – 95 дітей/підлітків, які не отримувала ВІ-V. Друга група – 25 інфікованих дітей/підлітків, які отримали ВІ-V.

Доведено, що алгоритм лікувальних заходів із застосуванням у комплексній схемі (АМБП + ВІ-V) терапії хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ підвищує ефективність лікування на ($34,3 \pm 0,6$) %; при збереженні високої терапевтичної результативності («виліковано» – 89,3 %) та формуванню у більшості (89,3 %) малих залишкових змін у легенях.

Алгоритм профілактичних заходів з призначенням контактним дітям з осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції ВІ-V в якості імунопрофілактики на тлі покращення стану імунологічної реактивності організму зменшувало частоту: ГРВІ з 63,0 % до 20,0% випадків; бронхо-легеневих захворювань з 45,0 % до 20,0% випадків; захворювання на різні форми первинного туберкульозу легень зменшилося в 3 рази у дітей/підлітків, що отримували імуномодулятор.

Розділ “Аналіз і узагальнення результатів дослідження” логічно завершує дисертацію. В ньому підсумовані і виділені основні моменти та найбільш суттєві результати, що відображають отримані автором дані.

Дисертант всебічно підійшов до обговорення отриманих результатів з використанням відомих з літератури фактів.

Висновки дисертаційної роботи є конкретними і безпосередньо випливають із отриманих Сахелашвілі-Біль О.І. результатів та змісту роботи. Зроблені висновки сформульовані чітко, повністю відповідають поставленим задачам та мають наукову новизну. Практичні рекомендації відображають новий підхід до лікування множинного лікарсько-стійкого туберкульозу у дітей/підлітків і профілактики туберкульозу у контактних дітей /підлітків з осередків лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції.

6. Ступінь обґрутованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які сформульовані автором в дисертації, є обґрутованими, ґрунтуються на отриманих даних дослідження, логічно випливають зі змісту роботи, є об'єктивними, мають наукову новизну і відповідають поставленим завданням. Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні і базується на результатах обстеження достатньої кількості пацієнтів: обстежено 291 дітину/підлітка, хворих на туберкульоз органів дихання. Для виявлення особливостей діти до 14 років визначені як «діти» (137), та діти 15–17 років, як «підлітки» (154). Практичні рекомендації сформульовані чітко, вони прості у виконанні та не потребують значних фінансово-економічних витрат. Для імунотерапії дітей і підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень, і для імунопрофілактики туберкульозу легень у контактних дітей застосовано сучасний імуномодулятор ВІ-V, який дав позитивний результат в обох обстежених групах дітей і підлітків у вигляді підвищенню ефективності лікування і профілактики.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Основні положення дисертації опубліковані у 30 наукових роботах (7 статей на українській мові у наукових фахових журналах, 5 – на англійській мові у наукових фахових журналах, 4 з них – зареєстрованих у міжнародних наукометрических базах Scopus), 1 – монографія, 1 – стаття у колективній монографії, 18 робіт опубліковані у матеріалах науково-практичних конференцій та форумів. Друковані праці повністю відображають результати досліджень і висновки дисертаційної роботи.

8. Недоліки дисертації щодо їх змісту і оформлення

1. Робота написана літературною українською мовою, разом із тим, в окремих випадках трапляються стилістичні та орфографічні помилки.
2. В дисертації зустрічаються повтори і непотрібна деталізація обстежених контингентів хворих.

Проте, ці зауваження та побажання не є принциповими і не впливають на загальну високу оцінку дисертаційної роботи.

У порядку дискусії та уточнення окремих положень хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Що являє собою препарат неспецифічний імуномодулятор BI-V?
2. Які побічні реакції Ви зафіксували у Ваших пацієнтів при призначенні BI-V і які покази для призначення імуномодулятора контактним дітям?

9. Рекомендації, щодо використання результатів дисертації в практиці

Результати досліджень можуть бути використані в клінічній практиці медичних установ з метою підвищення ефективності лікування множинного лікарсько-стійкого туберкульозу в дітей/підлітків та профілактики туберкульозу легень у контактних дітей/підлітків із

осередків лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції. Матеріали дисертації можуть бути використані у навчальному процесі післядипломної освіти з циклу «Фтизіатрія» та під час навчального процесу студентів на кафедрах фтизіатрії та пульмонології.

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Сахелашвілі-Біль Ольги Іванівни «Клінічні та імунологічні прояви множинного лікарсько-стійкого туберкульозу легень у дітей і підлітків з контакту: лікування і профілактика», подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (Галузь знань 22 «Охорона здоров'я»), що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Костик О.П., є завершеною працею, в якій отримані нові науково-обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну наукову задачу фтизіатрії - підвищення ефективності лікування дітей/підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз, та неспецифічної імунопрофілактики туберкульозу у контактних дітей/підлітків з осередків лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції з урахуванням клініко-рентгенологічних, загально-лабораторних, мікробіологічних та імунологічних досліджень та застосування в комплексній терапії нових протитуберкульозних препаратів бедаквіліну і деламаніду у поєднанні з неспецифічним імуномодулятором ВІ-V, а також застосування ВІ-V в якості імунопрофілактики у контактних дітей /підлітків із осередків лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції.

Отже, дисертаційна робота Сахелашвілі-Біль Ольги Іванівни на тему: «Клінічні та імунологічні прояви множинного лікарсько-стійкого туберкульозу легень у дітей і підлітків з контакту: лікування і профілактика» оформлена згідно з вимогами до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 р № 40. За актуальністю, науковою новизною отриманих результатів, методичним

рівнем, теоретичним і практичним значенням, обсягом виконаних досліджень дисертація відповідає вимогам, передбаченим пунктами 6-8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44, які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії, а її авторка Сахелашвілі-Біль Ольга Іванівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент,
 професор кафедри пропедевтики
 внутрішньої медицини та фтизіатрії
 Тернопільського національного
 медичного університету
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
 доктор медичних наук, професор

Л. А. Грищук

