

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Тодоріко Лілії Дмитрівни 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»)

Актуальність теми дисертаційної роботи

В Україні туберкульоз у дитячому віці залишається серйозною медико-біологічною та соціальною проблемою, значущість якої суттєво збільшилась за останні 10 років. Велику небезпеку несе поширення лікарсько-стійкого туберкульозу легень як серед дорослого, так і дитячого населення, при цьому найбільшої уваги вимагають діти з осередків туберкульозної інфекції і соціальних груп ризику.

На сьогодні, незважаючи на збільшення числа хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз, мало вивчаються особливості клінічного перебігу захворювання, частота та структура резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) у дітей і підлітків і у дорослих хворих, які стали джерелом інфікування, і можливості підвищення ефективності його лікування у дітей і підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень з контакту, та профілактики у контактних дітей/підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції.

Враховуючи, що туберкульоз відноситься до імунокомпетентних хвороб, вивчення стану імунної системи є вкрай важливим для визначення активності туберкульозного процесу, оцінки ефективності лікування і обґрунтованого підходу щодо застосування цілеспрямованої імунокорегуючої патогенетичної терапії. Разом з тим, у сучасній літературі

зустрічається мало робіт, які б повноцінно характеризували стан імунної системи в дітей і підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень, а також на можливості застосування у них з метою підвищення ефективності лікування і профілактики імунокорегуючої терапії.

При множинному лікарсько-стійкому туберкульозі легень спостерігається значне зниження ефективності антимікобактеріальної терапії, у зв'язку з чим пошук нових та удосконалення наявних схем етіотропної терапії, поєднання стандартної хіміотерапії з патогенетичною відкривають можливості для підвищення результативності лікування хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз. В якості патогенетичної терапії хворих на туберкульоз нерідко використовують імуномодулятори. У той же час, мало вивчені можливості застосування у дітей і підлітків з метою підвищення ефективності лікування і профілактики неспецифічного імуномодулятора BIVEL (умовно названий нами VI-V.)

Все вище викладене дозволяє стверджувати, що обрана дисертантом Сахелашвілі-Біль О.І. тематика дослідження, яка присвячена підвищенню ефективності лікування хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз легень дітей/підлітків з контакту, та профілактики специфічного процесу у контактних дітей і підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції, є важливою та актуальною.

2. Зв'язок теми дисертації 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 зміни в 1,6 рази частіше спостерігали у підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, ніж при чутливому туберкульозі легень (Ч-ТБЛ).

Установлена 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 констатовано 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 цитокинів 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, $p_1, p_2 < 0,01$; цитокинові 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 VI-V в якості імунотерапії підвищує ефективність лікування дітей/підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, в 1,3 рази. Проведення імунопрофілактики імуномодулятором VI-V контактним дітям/підліткам із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції вірогідно зменшує у них частоту ГРВІ, бронхо-легеневих 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 VI-V.

Розроблено алгоритм профілактичних заходів та обґрунтована доцільність застосування VI-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 VI-V, захворювали на

різні форми первинного туберкульозу легень в 3 рази рідше, ніж ті, яким імуномодулятор ВІ-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 ВІ-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. За змістом та формою дисертація відповідає вимогам ДАК. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, аналізу матеріалів і

методів дослідження, п'ятьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел, який налічується 346 найменувань, з них 93 іноземні.

Усі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, тлумаченням отриманих даних, висновками і практичними рекомендаціями відображають важливу і повноцінно виражену наукову дисертаційну роботу.

Загальне враження від дисертації позитивне.

У вступі автор аналізує стан проблеми та обґрунтовує необхідність та своєчасність наукового дослідження, чітко формулює мету та завдання, які спрямовані на підвищення ефективності діагностики та лікування хіміорезистентного туберкульозу в дітей. Сформульований дисертантом висновок підкреслює актуальність обраної теми та дає обґрунтування і напрямок для проведення власних досліджень.

Розділ огляду літератури лаконічний, висвітлюються не вирішені питання, а саме: поширеність, особливості клінічного перебігу, діагностики та можливості підвищення ефективності лікування множинного лікарсько-стійкого туберкульозу легень в дітей і підлітків. Відзначено важливість визначення частоти і структури первинної медикаментозної резистентності у дітей різного віку та у дорослих хворих, які стали джерелом інфікування, призначення антимікобактеріальної терапії згідно тесту медикаментозної чутливості, та застосування імуномодулюючих препаратів з метою підвищення ефективності комплексної терапії і профілактики туберкульозу у контактних дітей з осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції. Зауважень немає.

У другому розділі – «Матеріали та методи дослідження», який присвячений характеристиці матеріалу власних спостережень, методів обстеження, діагностики і лікування хіміорезистентного туберкульозу

органів дихання в дітей, наведена загальна характеристика хворих (обстежено всього 291 дитину/підлітка, хворих на туберкульоз органів дихання, 120 контактних дітей із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції і 102 – дорослих хворих, що стали джерелом інфікування дітей і підлітків). Підбір груп дослідження є репрезентативним. Обсяг клінічного матеріалу та застосовані методи дослідження (клінічні, мікробіологічні, імунологічні, біохімічні) є достатніми й адекватними для вирішення поставлених задач, а обрані методи лікування хворих відповідають прийнятим нормативним документам. Обробка результатів дослідження проводилася із застосуванням стандартних статистичних методів (1-3 рівні), що обґрунтовують необхідний для медичних досліджень рівень достовірності та відмінностей між показниками у різних групах обстежених. При виконанні дисертації забезпечено дотримання необхідних правил біоетики.

Третій розділ «Клініко-рентгенологічні і мікробіологічні особливості множинного лікарсько-стійкого туберкульозу у дітей з контакту». Цей розділ дисертації має 3 підрозділи, в яких висвітлено особливості клініко-рентгеномографічного перебігу множинного лікарсько-стійкого туберкульозу легень(МЛС-ТБЛ) і рифампіцин-стійкого ТБЛ (РИФ-ТБЛ) у контактних дітей і підлітків, характер медикаментозної резистентності МБТ у них. Вивчена структура резистентності МБТ до АМБП у дорослих, хворих на МЛС-ТБЛ, які стали джерелом туберкульозної інфекції. Проведена порівняльна характеристика загальнолабораторних досліджень у дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ.

На підставі проведених досліджень дисертантом встановлено, що при МЛС/РИФ-ТБ майже у половини дітей (44,8 %) специфічний процес починався гостро, проте безсимптомний перебіг спостерігали 2,4 рази рідше, ніж торпідний. У підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБ, у 2 рази

частіше констатували торпідний перебіг, ніж гострий і 2,8 рази рідше – безсимптомний.

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 дітей у 3,5 рази частіше, ніж при Ч-ТБЛ, спостерігали ознаки прогресування специфічного процесу за рахунок лімфогенної і гематогенної дисемінації

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 більш виражена при наявності МЛС/РИФ-ТБ, ніж при Ч-ТБЛ. В осередках множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛС-ТБІ) 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 «Оцінка показників імунологічної реактивності організму у контактних дітей і підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень» – 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 разів вище, 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 «Ефективність лікування бедаквіліном і деламанідом дітей і підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ» – складається з трьох підрозділів. Вони присвячені вивченню ефективності лікування бедаквіліном (Bdq) і деламанідом (Dlm) дітей/підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ, на підставі когортного аналізу, а також при включенні у схему лікування неспецифічного імуномодулятора BIVEL (умовно названий VI-V).

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 VI-V на тлі індивідуалізованих режимів АМБТ у дітей та підлітків, хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ 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 – «Ефективність застосування VI-V з метою профілактики МЛС/РИФ-ТБ у контактних дітей із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції» складається трьох підрозділів. Він присвячений обґрунтуванню доцільності застосування неспецифічного імуномодулятора VI-V в якості неспецифічної імунопрофілактики ТБ у контактних дітей із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції (ОМЛС-ТБІ) та 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 VI-V. Друга група – 25 інфікованих дітей/підлітків, які отримали VI-V.

Доведено, що алгоритм лікувальних заходів із застосуванням у комплексній схемі (АМБП + VI-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 VI-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 впливають із отриманих Сахелашвілі-Біль О.І. результатів та змісту роботи. Зроблені висновки є об'єктивними, сформульовані чітко, повністю відповідають поставленим задачам та мають наукову новизну. Практичні рекомендації відображають новий підхід до діагностики та лікування множинного лікарсько-стійкого туберкульозу у дітей/підлітків.

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

Дисертаційна робота Сахелашвілі-Біль О.І. виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі. Обсяг наукового матеріалу, комплекс використаних методів дослідження, оцінка отриманих результатів і характер їх тлумачень достатні для обґрунтування наукових положень дисертації. Сформульовані в дисертації положення базуються на достатній кількості пацієнтів (291 дитина/підлітки, хворі на туберкульоз легень, 120 контактних дітей і підлітків із осередків множинної лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції та 102 дорослих, які стали джерелом інфікування.) та використанні сучасних рентгеномографічних, імунологічних лабораторних методів досліджень. Дизайн дослідження (рандомізоване, контрольоване, проспективне, ретроспективне) та достатня кількість спостережень дозволяють проводити статистичну обробку даних та отримати вірогідні результати. Методи досліджень, застосовані в роботі, є стандартними,

інформативними й адекватними щодо поставленої мети та завдань. Дані результатів обстеження та лікування були опрацьовані та обчислювалися сучасними методами аналізу з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0». Верифікація діагнозів та реалізація лікувальних програм здійснена згідно сучасних європейських рекомендацій та уніфікованих протоколів.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які сформульовані автором в дисертації, є обґрунтованими, ґрунтуються на отриманих даних дослідження, логічно впливають зі змісту роботи, є об'єктивними, мають наукову новизну і відповідають поставленим завданням.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 30 наукових робіт (7 статей на українській мові у наукових фахових журналах, 5 – на англійській мові у наукових фахових журналах, 4 з них – зареєстрованих у міжнародних наукометричних 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.

Принципових зауважень до тексту і результатів дисертаційного дослідження немає. Дисертація оформлена відповідно до існуючих вимог ДАК України щодо кандидатських дисертацій. Виявлені технічні, стилістичні та граматичні помилки не носять принципового характеру і не впливають на кінцевий результат.

Таким чином, наведені результати дослідження, їх аналіз, сформульовані висновки і практичні рекомендації дозволяють

стверджувати, що мета дисертаційного дослідження досягнута, основні завдання вирішені. Зауваження не носять принципового характеру і, у цілому, не впливають на якість та суть проведеного наукового дослідження. У ході аналізу дисертаційного дослідження виникли наступні дискусійні запитання:

1. Які особливості імунної регуляції у хворих на МЛС/РИФ-ТБЛ дітей, виявлені Вами з урахуванням поділу на 2 вікових періоди: до і після 14 років?

2. Чи виявлений Вами взаємозв'язок між варіантом імунної дисфункції та результатами проби Манту?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені в практичну діяльність протитуберкульозних закладів з метою підвищення ефективності діагностики та лікування туберкульозу у дітей, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень. 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»*, що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Костик О.П., є завершеною науковою працею, у якій наведено результати, які розширюють існуючі уявлення про клінічні та імунологічні прояви множинного лікарсько-стійкого туберкульозу у дітей і підлітків з контакту і можливості підвищення ефективності лікування дітей і підлітків, хворих на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз легень та профілактики туберкульозу у контактних

дітей/підлітків із осередків лікарсько-стійкої туберкульозної інфекції на підставі вивчення клініко-імунологічних, мікробіологічних його особливостей та застосування як в комплексній терапії, так і в якості профілактики туберкульозу імуномодулятора, умовно названого VI-V. Основні результати дисертаційної роботи апробовані на науково-практичних конференціях, у повному об'ємі опубліковані у наукових журналах та збірниках праць.

Таким чином, за своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом виконаного дослідження та практичною значимістю дисертаційне дослідження відповідає вимогам порядку, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №44 від 12 січня 2022 р., відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії та «Вимогам до оформлення дисертації», затвердженими наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 року (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОН України № 759 від 31.05.2019 р.), які пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (галузь знань 22 Охорона здоров'я).

Офіційний опонент,

Академік академії наук вищої освіти України,
завідувачка кафедри фтизіатрії та пульмонології

Буковинського державного медичного університету
доктор медичних наук, професорка

Лілія Тодоріко
Лілія ТОДОРІКО

Підпис *Лілія Тодоріко*
засвідчую:
Начальник відділу кадрів
Буковинського державного медичного університету



Генерал Леонід