

ВІДГУК

офіційного опонента, професора кафедри терапії та ревматології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, доктора медичних наук, професора Бенци Тетяни Михайлівни на дисертаційну роботу Варваринешь Антоніни Василівни на тему «Клініко-патогенетичні особливості діагностики та лікування позакишкових проявів у хворих на неспецифічний виразковий коліт», яка подана до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук в галузі знань 12 Охорона здоров'я та соціальне забезпечення за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби».

Актуальність теми дисертації та отриманих результатів

Виразковий коліт (ВК) належить до групи запальних захворювань кишечника (ЗЗК), є багатофакторним хронічним захворюванням, на яке впливають генетичні, екологічні та імунологічні чинники. Захворюваність на ЗЗК продовжує зростати в розвинених країнах у всіх вікових групах. Це пов'язано з потенційним впливом західного способу життя, урбанізації та індустріалізації.

Позакишкові прояви (ПЗКП) можуть виникати у 25% пацієнтів із ЗЗК до появи кишкових симптомів і повинні бути клінічно розлізані, щоб розпочати відповідні діагностичні заходи. Якість життя пацієнтів із ЗЗК може бути суттєво порушена цими ПЗКП, іноді навіть більше, ніж самим захворюванням кишечника. ПЗКП можуть виникати разом із загостреннями основного ЗЗК та реагувати на лікування запалення кишечника, або вони можуть бути незалежними від активності ЗЗК. Часто ПЗКП потребують специфічного лікування або, принаймні, їх необхідно враховувати при прийнятті рішення про лікування запалення кишечника. Загалом, периферичний артрит, афтозні виразки ротової порожнини, епісклерит або вузлувата еритема можуть бути пов'язані з активним запаленням кишечника та ефективно лікуються при стандартному лікуванні основного захворювання. Однак, передній увеїт, анкілозуючий спондиліт та первинний склерозуючий холангіт зазвичай виникають незалежно від загострень ЗЗК.

Основні цілі медикаментозного лікування ЗЗК включають ініціювання та підтримку клінічної та ендоскопічної ремісії для лікування симптомів, покращення якості життя та запобігання ускладненням, які можуть призвести до госпіталізації або хірургічного втручання. Однак терапевтичні стратегії переважно спрямовані на симптоматичне полегшення, а не на модифікацію захворювання, що відображає прогалини в розумінні патогенезу ЗЗК.

Нещодавно розроблені біологічні препарати дозволяють ефективно лікувати ЗЗК із супутніми ПЗКП. Такий інтегрований підхід, спрямований на ФНП-α, інтерлейкіни та інтегрини, не тільки усуває запалення у кишечнику, але й позитивно впливає на ПЗКП.

Необхідність диференційованого підходу до діагностики та лікування різних ПЗКП захворювання є надзвичайно важливою. Саме тому дисертаційне дослідження Варваринець А.В., мета якого – підвищити ефективність діагностики ПЗКП у хворих на ВК та розробити ефективні методи їх лікування є своєчасним і актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої та сімейної медицини з курсами інструментальної діагностики навчально-наукового інституту післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет» і є фрагментом комплексних кафедральних науково-дослідних тем: «Оптимізація профілактики і лікування ожиріння та цукрового діабету за *Helicobacter pylori* асоційованих захворювань», термін виконання: 2015–2020 рр., номер державної реєстрації 0115U003904 (здобувачка є співвиконавцем окремих фрагментів програми); «Інноваційні методи діагностики та лікування патології внутрішніх органів у хворих з ожирінням», термін виконання: 2021–2026 рр., номер державної реєстрації 0121U111773 (здобувачка є співвиконавцем окремих фрагментів програми).

Особистий внесок здобувачки в отримання наукових результатів

Здобувачка особисто сформулювала мету роботи, поставила основні завдання та підбрала методи дослідження, які необхідні для виконання поставлених задач. Вона зібрала та проаналізувала сучасну наукову літературу, провела у повному обсязі клінічні дослідження за темою дисертації, здійснила статистичну обробку отриманих результатів, самостійно написала всі розділи дисертації.

Ступінь достовірності та обґрунтованості наукових положень, висновків та результатів дисертації

У межах дисертаційного дослідження проведено обстеження достатньої кількості пацієнтів відповідного профілю. Мету та завдання дисертаційної роботи сформульовано чітко й послідовно, а обрані методи дослідження є обґрунтованими та повною мірою відповідають поставленим завданням.

Проведені дослідження узгоджені з комісією з питань біоетики та відповідають вимогам, нормам і основним положенням Гельсінської декларації щодо біомедичних досліджень.

Висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження сформульовані на основі результатів сучасних клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження. Основні положення наукової роботи є належним чином аргументованими, логічно обґрунтованими та підтверджені результатами статистичного аналізу з достатнім рівнем статистичної значущості.

З огляду на зазначене, дисертаційне дослідження виконано на належному високому науково-методичному рівні, а його результати, висновки та практичні рекомендації відповідають основним вимогам, що висуваються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук в галузі знань 12 «Охорона здоров'я та соціальне забезпечення» за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби».

Наукова новизна отриманих результатів

Доповнено наукові знання про особливості перебігу позакишкових проявів у хворих на виразковий коліт. Розширено відомості про зміну зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ПЗ) та її вплив на компонентний склад тіла у хворих з позакишковими проявами при ВК.

Доведено зв'язок між зміною рівня зонутіну у сироватці крові та калі, що вказує на порушення бар'єрної функції кишечника та формування ревматологічних позакишкових проявів при ВК.

Встановлено залежність між зміною рівня вітаміну D₃ у сироватці крові та зниженням кісткової і жирової маси у хворих з ураженням суглобів при ВК.

Уперше доведено взаємозв'язок між зміною показника α 1-антитрипсину у сироватці крові та калі і вираженістю дисбіозу товстої кишки (ТК) у хворих з ПЗКП при ВК.

Доведено взаємозв'язок між вираженістю дисбіозу ТК та порушеннями компонентного складу тіла на фоні зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ та гіповітамінозу вітаміну D₃ у хворих з ПЗКП при ВК.

Уперше запропоновано диференційоване лікування, що включає індивідуально підібрану поліферментну терапію у поєднанні з препаратом вітаміну D₃ та прийом тофацитинібу для хворих з ураженням суглобів та адаліумабу для пацієнтів із ЗСН ПЗ при ВК.

Практичне значення отриманих результатів

Наукове дослідження має значний позитивний вплив у медико-науковій діяльності, оскільки несе в собі як теоретичне так і практичне значення. Обґрунтовано необхідність оцінки показника індексу маси тіла (ІМТ) для прогнозування змін трофологічного статусу у хворих з ПЗКП при ВК.

Встановлено доцільність визначення рівня фекальної еластази-1 (ФЕ-1) для оцінки ЗСН ПЗ у хворих з ВК та проведення її корекції.

Виявлена інформативність визначення рівня вітаміну D₃ у сироватці крові для прогнозування порушень кісткової тканини при ПЗКП у хворих з ВК.

Встановлено необхідність визначення рівня зонуліну в сироватці крові та калі для оцінки ступеня порушення бар'єрної функції кишечника у хворих з ПЗКП при ВК.

Аргументовано доцільність оцінки ступеня дисбіозу ТК для прогнозування зміни рівня $\alpha 1$ -антитрипсину й порушення бар'єрної функції кишечника у хворих з ПЗКП при ВК.

Доведена ефективність призначення тофацитинібу для зменшення активності запального процесу у хворих з ураженням суглобів при ЗЗК.

Обґрунтована доцільність комплексного лікування, що включає індивідуально підібрану поліферментну терапію у поєднанні із препаратом вітаміну D₃ на фоні курсового прийому адаліумабу, для хворих із ЗСН ПЗ при ВК.

Оцінка змісту дисертації та її завершеності

Дисертаційна робота Варваринець Антоніни Василівни на тему «Клініко-патогенетичні особливості діагностики та лікування позакишкових проявів у хворих на неспецифічний виразковий коліт» побудована за загальноприйнятою схемою, написана українською мовою. Дисертаційна робота складається з анотацій двома мовами (українською та англійською), переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису використаних матеріалів та методів дослідження, трьох розділів з описом результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел (всього 266 наукових джерел, з яких 19 кирилицею та 247 латиницею).

Дисертація доповнена необхідним ілюстративним матеріалом – рисунками та таблицями, а також додатками, до яких включено перелік наукових публікацій за темою дисертаційного дослідження та акти впровадження його результатів у лікувальну практику й освітній процес.

Зміст дисертаційної роботи характеризується послідовністю та логічністю викладу матеріалу. Текст роботи як за змістовим наповненням, так і за редакційно-технічним оформленням виконано на належному рівні.

У вступі відображена актуальність наукового дослідження, визначені мета та завдання відповідно до об'єкта та предмета дослідження, перераховані використані методи дослідження, охарактеризовані наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, вказані особистий внесок автора, апробація результатів дослідження на науково-практичних форумах та публікації матеріалів за темою дисертації.

Перший розділ дисертаційної роботи присвячений ґрунтовному аналізу сучасних літературних даних за обраною тематикою. У ньому представлено результати опрацювання вітчизняних та зарубіжних наукових джерел, присвячених актуальним аспектам досліджуваної проблеми. Розділ структурно поділений на три підрозділи, що послідовно розкривають основні питання теми.

Другий розділ містить характеристику обстеженого контингенту пацієнтів, а також детальний опис матеріалів і методів дослідження, використаних у процесі виконання дисертаційної роботи. Представлені методичні підходи відповідають меті та завданням дослідження й забезпечують належний рівень достовірності отриманих результатів.

Третій розділ присвячений вивченню особливостей клінічного перебігу виразкового коліту (ВК) за наявності позакишкових проявів (ПЗКП) захворювання. За результатами проведеного дослідження встановлено, що ПЗКП виявлено у 80,7 % пацієнтів із ВК. Найчастіше серед них реєструвалися ураження органів травного тракту – у 38,3 % випадків, ревматологічні прояви — у 30,5 % пацієнтів, а також патологічні зміни з боку шкіри та органів зору.

Встановлено, що ураження органів травлення при ВК найчастіше представлені зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози з формуванням хронічного панкреатиту, жовчнокам'яною хворобою, метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки та первинним склерозуючим холангітом. Серед проявів з боку опорно-рухового апарату переважали периферичний артрит, сакроілеїт та анкілозуючий спондилоартрит.

Показано, що вираженість кишкової симптоматики при ВК має прямий взаємозв'язок із характером ендоскопічних змін та морфологічними особливостями колонобіоптатів, що дає змогу оцінювати ступінь активності та тяжкості перебігу захворювання. Водночас у пацієнтів із ВК та супутніми ПЗКП частіше діагностували середній і тяжкий ступені перебігу захворювання.

Принципових зауважень до змісту та структури розділу немає.

Четвертий розділ присвячений дослідженню основних чинників, асоційованих із формуванням ПЗКП у пацієнтів із ВК. Розділ складається з трьох підрозділів, у яких послідовно представлено результати вивчення кількісних та якісних характеристик мікробіоти товстої кишки, а також показників бар'єрної функції кишечника у хворих на ВК.

Особливу увагу приділено оцінці зовнішньосекреторної функції підшлункової залози та особливостей компонентного складу тіла пацієнтів із ВК. Проведено комплексний аналіз чинників, які можуть бути пов'язані з виникненням, формуванням і подальшим прогресуванням ПЗКП захворювання.

Отримані результати дозволили визначити найбільш значущі фактори, асоційовані з розвитком позакишкових проявів при ВК, що доповнює сучасні уявлення про механізми їх формування. Принципових зауважень немає.

У п'ятому розділі представлена оцінка ефективності диференційованого лікування хворих з позакишковими проявами при виразковому коліті. На фоні призначеного лікування у хворих з ВК проводилась оцінка динаміки клінічної симптоматики, а також моніторинг лабораторних показників. Оцінювалась також динаміка ендоскопічного та морфологічного стану СО ТК у обстежуваних пацієнтів.

На фоні проведеного лікування із використанням адалімумабу та тофацитинібу досягнуто більш швидку відповідь організму щодо зменшення запальної реакції при ПЗКП у хворих на ВК. Свідченням цього є також достовірне

зменшення показника С-реактивного протеїну вже на початкових етапах лікування саме в підгрупах хворих, що отримували тофацитиніб та адаліумаб.

Спостерігалась виражена позитивна динаміка даних ендоскопії в підгрупах хворих, що приймали тофацитиніб та адаліумаб. Встановлено достовірне зменшення вираженості ураження СО ТК, зменшення кількості хворих, в яких в просвіті ТК визначали слиз або кров. При повторному морфологічному дослідженні СО ТК після проведеного специфічного диференційованого лікування встановлено достовірне зменшення ступеня активності ураження кишечника. Це проявлялось відсутністю виразкових дефектів, а також зменшенням кількості ерозій в гістологічних препаратах. Також визначалось покращення цілісності епітелію, що теж свідчить про зменшення активності процесу та відновлення регенераторних спроможностей організму.

Принципових зауважень до розділу немає.

У розділі Аналіз та узагальнення результатів дослідження автор послідовно проводить інтерпретацію результатів власних досліджень та підводить підсумки, на підставі яких формулюються висновки та практичні рекомендації.

Таким чином, дисертація Варваринець А.В. за оформленням та суттю у цілому відповідає існуючим вимогам.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Результати дисертаційного дослідження опубліковані в 15 наукових роботах, з яких 6 статей в іноземному виданні, що включене до міжнародної наукометричної бази Scopus, 4 статті в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, а також 5 публікацій у журналах, збірниках наукових праць, матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій.

Матеріали для наукової дискусії. Питання, пропозиції та зауваження

Загалом позитивно оцінюючи зміст, структуру та оформлення дисертаційної роботи Варваринець А.В., доцільно відзначити наявність окремих недоліків, які,

однак, не мають принципового характеру. У тексті дисертації трапляються поодинокі граматичні та стилістичні неточності, а також окремі формулювання, які потребують редакційного уточнення. Крім того, в деяких таблицях і рисунках представлено значний обсяг інформації, що певною мірою може ускладнювати її сприйняття та інтерпретацію.

Висловлені зауваження мають переважно редакційно-методичний характер і не знижують теоретичної значущості та науково-практичної цінності проведеного дослідження. Зазначені недоліки не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи та не перешкоджають її належному сприйняттю як завершеного наукового дослідження.

У рамках наукової дискусії хотілось би почути відповіді дисертантки на наступні питання:

1. Як Ви поясните більш виражений дефіцит кісткової маси у хворих на виразковий коліт та зовнішньосекреторну недостатність підшлункової залози?
2. Чи існує патогенетичний зв'язок між зниженням рівня вітаміну D₃ у сироватці крові та дефіцитом кісткової та м'язової маси у пацієнтів з ВК та ЗСН ПЗ?
3. Які методи визначення ступеня дисбіозу товстої кишки Вами застосовувались? Чи проводилась корекція дисбіозу у обстежених пацієнтів?
4. Чи проводились заходи з метою модифікації способу життя у пацієнтів з ВК та позакишковими проявами?
5. Чи спостерігались ускладнення під час проведення біологічної терапії у хворих на ВК і чи впливали вони на схему лікування?

Висновок

Дисертаційна робота Варваринець Антоніни Василівни на тему «Клініко-патогенетичні особливості діагностики та лікування позакишкових проявів у хворих на неспецифічний виразковий коліт» є завершеним науковим дослідженням, яке за своєю актуальністю, науковою новизною та практичним значенням одержаних

результатів, ступенем обґрунтованості та вірогідності положень і висновків, впровадженням їх у практику, достатньою повнотою викладення матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях, дотриманням принципів академічної доброчесності повністю відповідає вимогам пункту 11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, що застосовується до цієї процедури відповідно до підпункту 7 пункту 2 розділу XV Закону України «Про вищу освіту», а її автор, Варваринець Антоніна Василівна заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук в галузі знань 12 Охорона здоров'я та соціальне забезпечення за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби».

Професор кафедри терапії та ревматології

Національного університету

охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика МОЗ України,

доктор медичних наук, професор

Тетяна БЕНЦА



Т. Бенца
20

[Handwritten signature]

*Відгук оригінального опонента
проф. Бенци Т.М. надійшов
до спеціалізованої вченої ради
ДВНУ 051.06 04.09.2026р.*

*Висхідний секретар спецради
Світлана РУДАКОВА*

