

ВІДГУК

офіційного опонента, професора кафедри внутрішньої медицини з курсом гастроентерології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця МОЗ України, доктора медичних наук, професора ЧЕРНЯВСЬКОГО Володимира Володимировича на дисертаційну роботу ВАРВАРИНЕЦЬ АНТОНІНИ ВАСИЛІВНИ «Клініко-патогенетичні особливості діагностики та лікування позакишкових проявів у хворих на неспецифічний виразковий коліт», яка подається до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби».

Актуальність теми дисертації

З моменту першого опису, майже століття тому, у західній популяції епідеміологія запальних захворювань кишечника (ЗЗК) зазнала значних змін і за останні два десятиліття стала справді глобальною хворобою. Дані наукової літератури вказують на зміну епідеміології ЗЗК, зі стабільною або зниженою захворюваністю в Північній Америці та Європі, навіть попри зростання захворюваності в новоіндустріалізованих країнах. До 2020 року в новоіндустріалізованих країнах/регіонах Азії та Латинської Америки спостерігалось швидке зростання захворюваності. Поява ЗЗК у цих регіонах, де традиційно поширеність захворювання була низькою, свідчить про те, що на розвиток ЗЗК можуть впливати екологічні фактори ризику.

Запальні захворювання кишечника не тільки уражають ШКТ, а й можуть зачіпати багато інших органів тіла

Якість життя пацієнтів із ЗЗК може значно погіршуватися через позакишкові прояви (ПЗКП) захворювання. ПЗКП можуть визначатись від 6 % до 47 % пацієнтів з ЗЗК до появи кишкових симптомів, і їх необхідно розпізнавати, щоб розпочати відповідні діагностичні процедури. До 50% пацієнтів із ЗЗК розвивається принаймні один ПЗКП, який може впливати на кожен систему організму. ПЗКП при ЗЗК найчастіше уражають суглоби, шкіру або очі, але можуть також уражати інші органи, такі як печінка, легені та підшлункова залоза (ПЗ).

В той же час наявність позакишкових поблем не завжди означає їх патогенетичний зв'язок з НЗЗК, або ці ланки взаємозв'язків ще не встановлені. Саме тому патофізіологія ПЗКП залишається не до кінця вивченою, хоча дані клінічних випробувань, в яких продемонстровано ефективність біологічної терапії, зокрема інгібіторів ФНП-альфа та інгібіторів янус-кінази саме щодо позакишкових проявів, свідчать про спільний патогенетичний зв'язок між активністю кишкового та позакишкового захворювання. Окрім того, не всі ПЗКП протікають паралельно із захворюваннями кишечника, що значно ускладнює встановлення їх зв'язку і відкладає в часі призначення ефективного лікування.

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).

Ступінь достовірності та обґрунтованості наукових положень, висновків та результатів дисертації

У процесі виконання дисертаційного дослідження було обстежено достатню кількість профільних пацієнтів. Мета та завдання дисертаційної роботи сформульовані чітко, а застосовані методи дослідження відповідають поставленим задачам.

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

Висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на результатах сучасних клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Усі положення наукової роботи належним чином обґрунтовані й підтверджені достатнім рівнем статистичної значущості. Таким чином, роботу виконано на високому науково-методичному рівні, що відповідає вимогам, які висуваються до дисертаційних робіт на здобуття ступеня кандидата медичних наук в галузі знань І2 Охорона здоров'я та соціальне забезпечення за спеціальністю І4.01.02 «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 ПЗ та її вплив на компонентний склад тіла у хворих з неспецифічним виразковим колітом

Доведено зв'язок між зміною рівня сироваткового та фекального зонуліну, що вказує та наявністю 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 кишкового дисбіозу у хворих з ПЗКП при ВК.

Доведено взаємозв'язок між вираженістю кишкового дисбіозу та порушенням компонентного складу тіла на фоні ЗСН та гіповітамінозу вітаміну D₃ у хворих з ПЗКП при ВК.

Уперше запропоновано диференційоване лікування, що включає індивідуально підбрану 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

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтовано необхідність оцінки показника ІМТ для прогнозування змін трофологічного статусу у хворих з ІІЗКП 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.

Виявлено 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 α 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 з препаратом вітаміну D₃ на фоні курсового лікування адаліумабом, для хворих із ЗСН ПЗ при ВК,

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях

Результати дисертації 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.

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 традиційно, написана українською мовою. Дисертаційна робота складається зі 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), ілюстрована рисунками та таблицями, додатків (список публікацій за темою дисертації та акти впровадження в лікувальну практику та навчальний процес). Текст дисертації, як за змістом, так і редакційно, викладено та оформлено якісно.

У вступі дисертант обґрунтовує актуальність обраної теми наукового дослідження, чітко формулює мету та задачі роботи.

Перший розділ присвячений огляду літератури. Проведений аналіз сучасних вітчизняних та закордонних досліджень, які присвячені обраній темі. Складається з 3 підрозділів.

В другому розділі надано загальну характеристику обстежених хворих та методів дослідження, що використовувались під час виконання роботи.

Третій розділ висвітлює особливості клінічного перебігу виразкового коліту при наявності позакишкових проявів захворювання.

Принципові зауваження відсутні.

Четвертий розділ присвячено вивченню факторів, що впливають на формування позакишкових проявів у хворих на виразковий коліт. Розділ складається із 3-х підрозділів, в яких наведено особливості кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки та показників бар'єрної функції кишечника у хворих на виразковий коліт. Оцінено особливості зовнішньосекреторної функції підшлункової залози та компонентного складу тіла у хворих на виразковий коліт. Також оцінено фактори, що сприяють формуванню та прогресуванню позакишкових проявів при виразковому коліті.

Принципових зауважень немає.

П'ятий розділ висвітлює оцінку ефективності диференційованого лікування хворих з позакишковими проявами при виразковому коліті.

Відповідно до мети та завдань наукового дослідження для III етапу дисертаційного спостереження для призначення специфічного диференційованого

лікування ВК відібрано пацієнтів із ПЗКП 1.1 підгрупи та 1.2 підгрупи. Хворих 1.1 та 1.2 підгруп розподілено залежно від методу призначеного лікування ВК, а саме:

- пацієнти 1.1 А підгрупи (n=17) та 1.2 А підгрупи (n=16) отримували тофацитиніб по 10 мг на добу внутрішньо протягом 52 тижнів під систематичним контролем загального аналізу крові та лейкоцитарної формули (один раз на тиждень), а також показників функціонального стану печінки;

- пацієнти 1.1 В підгрупи (n=17) та 1.2 В підгрупи (n=16) отримували адаліумаб за схемою: по 160 мг на тижні 0 (дозу вводили у вигляді 4-х ін'єкцій в один день) та 80 мг через 2 тижні (тиждень 2); після індукційної терапії доза адаліумабу становила 40 мг 1 раз на тиждень у вигляді підшкірної ін'єкції протягом 8 тижнів, далі переходили на введення дози препарату по 40 мг один раз на 2 тижні. Лікування адаліумабом хворі отримували протягом 52 тижнів;

- пацієнти 1.1 С підгрупи (n=17) та 1.2 С підгрупи (n=16) як базисне лікування ВК отримували будесонід по 9 мг на добу у поєднанні з месалазином по 4,0 г на добу також протягом одного року.

На фоні призначеного диференційованого лікування у хворих з ВК проведено оцінку динаміки клінічної симптоматики, а також моніторинг показників загального аналізу крові й лейкоцитарної формули. Оцінено також динаміку ендоскопічного та морфологічного стану СО ТК у обстежуваних пацієнтів.

Завершують роботу висновки та практичні рекомендації. Стилїстика та виклад матеріалу відповідають правилам української мови.

Зауваження

Загалом позитивно оцінюючи зміст та оформлення дисертаційної роботи Варваринець А.В, варто відзначити окремі недоліки, які, втім, не мають принципового характеру. Робота містить певні граматико-стилістичні помилки та не завжди вдалі формулювання. Окрім того, слід звернути увагу на надмірну насиченість окремих таблиць і рисунків, що дещо ускладнює сприйняття представленої інформації, також нумерація досліджуваних підгруп є не досить вдалою, оскільки якщо вже довелося розбивати їх на 1.1., 1.2 і т.д., то подальший розподіл підгруп варто

було б позначити 1.1.1, 1.1.2. і т.д., бо додавання до цифрової розбивки ще й літер дещо ускладнює сприйняття інформації та її аналіз.

Вказані побажання та зауваження не зменшують теоретичного значення та науково-практичної цінності дисертаційної роботи і не перешкоджають загальному позитивному враженню від дисертаційної роботи.

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

1. Чи спростерігали Ви кореляцію ступеня тяжкості дизбіозу з показниками фекального кальпротектину та індексом Мейо?
2. Якими були критерії призначення одним пацієнтам адаліумабу, а іншим – тофацетинібу? Чи залежало це від ступеня важкості чи від специфіки позакишкових проявів?
3. На підставі результатів Вашого дослідження, при яких позакишкових ознаках виразкового коліту більш ефективним виступає тофацетиніб, а при яких – адаліумаб?

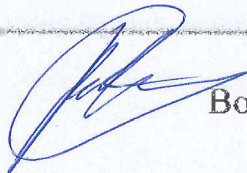
Висновок. Дисертаційна робота **ВАРВАРИНЕЦЬ АНТОНІНИ ВАСИЛІВНИ** на тему «Клініко-патогенетичні особливості діагностики та лікування позакишкових проявів у хворих на неспецифічний виразковий коліт» є завершеним науковим дослідженням, яке містить наукову новизну і має значне практичне значення. За актуальністю обраної теми, науковою новизною, рівнем методичного підходу, теоретичним і практичним значенням одержаних результатів, ступенем обґрунтованості та вірогідності положень і висновків, дотриманням принципів академічної доброчесності подана дисертація 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 здобувачка 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 внутрішньої
медицини з курсом гастроентерології

Національного медичного університету імені

О.О.Богомольця МОЗ України,

Доктор медичних наук, професор



Володимир ЧЕРНЯВСЬКИЙ

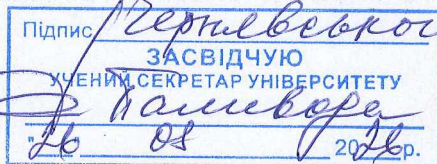
Підпис професора В.В.Чернявського засвідчую:



(посада уповноваженої особи)

(підпис)

(власне ім'я та прізвище)



Відгук офіційного опонента
проф. Чернявського В.В. надійшов
до секретарської вченої ради Д61.051.06
31.08.2026 р.



Вчений секретар спецради

Світлана Рудаківна