

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента**, завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктора медичних наук, професора **Кондратюка Віталія Євгеновича** на дисертаційну роботу **ХайрнасОВОї Аліни Володимирівни** на тему: «Малоінвазивні методи діагностики і оцінка ефективності лікування пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом та супутньою артеріальною гіпертензією» на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Внутрішні хвороби»)

### **Актуальність теми дисертаційного дослідження.**

Сучасна медицина все частіше розглядає хронічні неінфекційні захворювання через призму коморбідності. Часте поєднання неспецифічного виразкового коліту (НВК) та артеріальної гіпертензії (АГ) є вкрай актуальною проблемою, оскільки системне запалення, притаманне НВК, виступає потужним тригером розвитку ендотеліальної дисфункції та прогресування серцево-судинних подій. Тема дисертації знаходиться на стику гастроентерології та кардіології, що відповідає сучасним трендам міждисциплінарної персоніфікованої медицини. Вивчення «осі кишечник–судини» є критично важливим, оскільки порушення кишкового бар'єру та хронічне запалення при НВК можуть виступати предикторами розвитку та ефективності лікування АГ. Пошук малоінвазивних способів діагностики — запальних біомаркерів та проведення УЗД кишечника — дозволяє значно знизити навантаження на пацієнта, уникаючи інвазивних методів обстеження. Застосування неінвазивних маркерів (таких як фекальний кальпротектин, фекальний лактоферин, зонулін у сироватці крові) для оцінки активності процесу НВК в умовах супутньої АГ дозволяє не лише оптимізувати лікування, а й знизити ризик ускладнень і покращити прогноз. Це підкреслює наукову та практичну доцільність представленої роботи.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційне дослідження аспіранта ХайрнасОВОї А.В. виконано в межах науково-дослідних робіт кафедри терапії і геріатрії Національного університету

охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика «Клініко-патогенетичні особливості мікробіому шлунково-кишкового тракту та синдрому надмірної епітеліальної проникності, їх вплив на перебіг захворювань внутрішніх органів та можливості корекції» (реєстраційний номер 0122U200997) та кафедри терапії НУОЗ імені П.Л. Шупика «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів (захворювання серцево-судинної системи, органів травлення, ендокринної системи)» (РК 0119U101507). Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук, набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації.**

Основні положення, висновки та рекомендації є достовірними, базуються на основі достатнього клінічного матеріалу. Застосовано сучасні методи статистичної обробки даних із ретельною перевіркою достовірності отриманих результатів та обґрунтуванням наукових положень і висновків. Усі проведені дослідження були схвалені Комісією з питань біоетики та не містять даних, що суперечать морально-етичним нормам і сучасним вимогам. Роботу виконано з використанням метрологічно повіреної медичної апаратури. Достовірність отриманих результатів підтверджено застосуванням відповідних статистичних методів.

Використання сучасних методів обстеження, ґрунтовний аналіз та коректна інтерпретація отриманих даних забезпечили досягнення поставленої мети дисертаційного дослідження й дали змогу сформулювати обґрунтовані та логічні висновки. Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що базуються на результатах проведеного аспіранткою дослідження, є обґрунтованими та достовірними.

**Наукова новизна одержаних результатів дослідження.**

Автор суттєво доповнив наукові дані про патогенез коморбідного перебігу НВК та АГ. Визначено особливості перебігу НВК у пацієнтів з супутньою АГ, що характеризуються більш вираженим системним запаленням. Вперше проаналізовано рівень зонуліну в сироватці крові як маркера підвищеної кишкової проникності у пацієнтів з АГ. Доведено, що системна ендотоксемія, спричинена дефектом щільних контактів, корелює зі ступенем підвищення артеріального тиску. Проведено кореляційний аналіз і отриманий зв'язок між біомаркерами

запалення та товщиною стінки кишки (ТСК) при УЗД. Обґрунтовано діагностичні критерії УЗД стінки кишечника (товщина стінки, збереженість пошарової структури, васкуляризація за даними кольорового доплерівського картування) як неінвазивної альтернативи ендоскопічному моніторингу. В дослідженні доведено значимість ультразвукового дослідження кишечника та біомаркерів запалення як доступних, неінвазивних методів контролю за перебігом НБК.

### **Практичне значення одержаних результатів дослідження.**

Неінвазивне УЗД ТСК та прилеглих структур дозволяє контролювати перебіг НБК. Використання маркерів запалення (фекального кальпротектину, фекального лактоферину та зонуліну в сироватці крові) допомагає оцінити ступінь ураження слизової оболонки товстого кишечника у пацієнтів із НБК. Їх також можна застосовувати як додатковий маркер ефективності лікування.

Практична цінність полягає у розробці та впровадженні алгоритму діагностики, який дозволяє за допомогою неінвазивних тестів прогнозувати ризик загострення НБК у пацієнтів з високим артеріальним тиском і кардіо-васкулярним ризиком. Запропоновані підходи дозволяють індивідуалізувати терапію та зменшити кількість інвазивних втручань (колоноскопій) для моніторингу стану пацієнта. Підбір оптимальної схеми лікування для пацієнтів з НБК та супутньою АГ дозволить зменшити кількість ускладнень.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну практику Українсько-німецького гастроентерологічного центру «ВУК-Київ», що підтверджено відповідним актом впровадження.

### **Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації**

Основні наукові результати висвітлені у публікаціях та розкривають основний зміст дисертації. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, з них 3 статті у виданнях, індексованих у базі даних Scopus (1 з яких у моноавторстві), 3 статті у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України, 1 стаття у наукових періодичних виданнях інших держав з наряду, з якого підготовлено дисертацію, 9 в тезах та збірниках наукових конференцій. Видані 1 клінічні рекомендації.

### **Обґрунтованість та достовірність положень**

Робота виконана на високому методичному рівні. Обстежено достатню кількість пацієнтів ( $n=142$  пацієнти, віком від 19 до 59 років (середній вік  $40,2 \pm 11,7$  років). Чоловіків — 53,5%, жінок — 46,5%. Використано сучасні методи статистичного аналізу із використанням критеріїв оцінки вірогідності результатів дослідження (непараметричного U-критерію Манна — Уїтні, Т-критерію Вілкоксона). Застосовувалися графічні методи, методи інтервального оцінювання (побудова довірчих інтервалів (ДІ), методи коваріаційного аналізу (КА) (ANCOVA) с наступним застосуванням аналізу контрастів.

Критерій Манна — Уїтні або критерій Стюдента для незалежних вибірок (залежно від нормальності розподілу даних) аспірант застосовувала для оцінки статистичної значущості відмінностей між групами. Силу зв'язку між параметрами оцінювали за допомогою кореляційного аналізу Спірмена. Для виконання порівнянь за рівень значущості прийнято  $<0,05$ . Для аналізу відповідності розподілу даних нормальному закону застосовували критерій Шапіро — Уїлка при рівні значущості 0,01. Аналіз отриманих результатів проводили відповідно до загальноприйнятих рекомендацій.

### **Структура та зміст дисертації.**

Дисертацію викладено на 163 сторінках друкованого тексту, оформлена відповідно до існуючих вимог, складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узгодження результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, з яких 108 латиницею 7 кирилицею, додатки. Текст ілюстровано 21 таблицями та 53 рисунками.

У **вступі** переконливо обґрунтовано актуальність обраного наукового напрямку, сформульовано мету та завдання роботи, об'єкт і предмет вивчення, а також підкреслено наукову новизну та практичне значення дослідження. Матеріали викладено логічно, послідовно й лаконічно, що сприяє цілісному сприйняттю дослідницького задуму та його реалізації.

**Літературний огляд** у дисертації є ґрунтовним і різноплановим: у ньому використано широкий спектр наукових джерел, переважно міжнародних, що забезпечило повноту та об'єктивність аналізу. Автор продемонструвала високу здатність до критичного осмислення сучасних наукових підходів до діагностики захворювань кишечника, в т.ч. на тлі коморбідної патології, зокрема серцево-

судинної, виокремила дискусійні положення, чим підкреслила глибину опрацювання теми й обґрунтованість вибору дослідницької стратегії. Такий підхід засвідчує належне розуміння сучасного наукового контексту та міждисциплінарних аспектів обраної теми.

**У матеріалах та методах** докладно представлено специфіку проведення дослідження, етапи дослідження відображені в дизайні дослідження, описано застосовані методи збору матеріалу, проведення інструментальних методів діагностики, статистичної обробки даних.

**Розділи власних результатів** викладено послідовно й системно, із чітким дотриманням логіки дослідження. Отримані дані представлені у вигляді інформативних таблиць, що забезпечують структуроване й зручне для сприйняття подання матеріалу. Додатково використані наочні графічні матеріали (схеми, діаграми, рисунки), які підсилюють візуалізацію результатів, дозволяють простежити динаміку досліджуваних показників та виявити взаємозв'язки між ними. У розділі власних досліджень автор детально описує результати трансабдомінального УЗД кишечника. Акцентовано увагу на вимірюванні ТСК, де описано ознаки активності патологічного процесу. Автор аналізує стан пошарової структури стінки кишки та рівень васкуляризації за даними кольорового доплерівського картування, що корелює з рівнем ендоскопічної активності. В дослідженні проведено кореляційний аналіз між фекальним кальпротектином, фекальним лактоферином, зонутіном у сироватці крові, ТСК на УЗД та ступенем тяжкості НВК за шкалою Мейо. Особливої уваги заслуговує аналіз взаємозв'язку між біомаркерами запалення та сонографічними змінами, що дозволяє об'єктивізувати стан пацієнта без частого проведення колоноскопії. Застосування сучасних методів статистичної обробки дало змогу не лише підтвердити достовірність отриманих результатів, а й провести глибокий аналіз їхньої варіабельності, статистичної значущості та кореляційних залежностей. Це, в свою чергу, забезпечило високу доказову цінність матеріалів та дало підстави для формулювання обґрунтованих висновків. Автор продемонструвала здатність не лише до кількісної обробки даних, а й до їх якісної інтерпретації, виокремлення ключових закономірностей і тенденцій. Такий підхід свідчить про глибоке розуміння досліджуваної проблеми й підкреслює наукову новизну отриманих результатів.

**У розділі аналіз та узагальнення результатів дослідження** автор демонструє високий рівень наукового мислення та критичного підходу до

отриманих даних. Аспірант не обмежується простою інтерпретацією власних результатів, а проводить глибокий аналіз виявлених закономірностей, розглядаючи їх у контексті сучасних наукових уявлень і попередніх світових досліджень. Особлива увага приділена визначенню можливих обмежень застосованої методології, що свідчить про об'єктивність і здатність критично оцінювати сильні та слабкі сторони проведеної роботи. Крім того, автор окреслює перспективи подальшого застосування обраних методів, що відкриває можливості для розвитку даного напрямку досліджень і практичної імплементації результатів. Такий підхід забезпечує цілісність і завершеність наукової праці, підкреслюючи її не лише теоретичну, а й практичну значущість. Висновки чітко й логічно систематизують основні результати дослідження, що забезпечує їхню послідовність і зрозумілість для наукової спільноти. Вони безпосередньо відповідають поставленим завданням і відображають повноту їх вирішення. Особливістю висновків є акцент як на теоретичному, так і на практичному значенні отриманих даних: з одного боку, вони розширюють наукові уявлення про досліджуване явище, а з іншого - відкривають можливості для їх застосування у клінічній та освітній практиці. Такий підхід підкреслює завершеність і прикладну цінність виконаної роботи, надаючи їй комплексного характеру.

**Практичні рекомендації** послідовно впливають із отриманих результатів дослідження, обґрунтовані аналітичними даними та можуть бути безпосередньо застосовані у клінічній практиці для покращення діагностичних та терапевтичних підходів, оптимізації ведення пацієнтів та підвищення ефективності медичної допомоги.

**Список використаних джерел** оформлений належним чином. Більшість використаних наукових джерел опубліковані англійською мовою. Наведений об'єм використаних джерел свідчить про всебічний аналіз та детальний відбір даних літератури для обґрунтування доцільності та актуальності проведеного дослідження.

Робота має належний обсяг, відзначається внутрішньою цілісністю та повністю відповідає вимогам, встановленим для дисертаційних досліджень на здобуття ступеня доктора філософії у галузі медицини.

#### **Відповідність змісту дисертації встановленим вимогам.**

Основні теоретичні, наукові та практичні положення дисертаційної роботи Хайрнасової Аліни Володимирівни на тему: «Малоінвазивні методи діагностики і

оцінка ефективності лікування пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом та супутньою артеріальною гіпертензією» відображені в анотації у повному обсязі. Дисертація відповідає спеціальності 222 «Медицина».

**Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.** При детальному розгляді дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) не виявлено.

**Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.**

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням із чітко сформульованими та успішно вирішеними метою і завданнями, у якому коректно обрано методологічні та методичні підходи. У роботі дотримано послідовності наукового пошуку, проведено порівняльний аналіз отриманих результатів. Дані, здобуті в ході дослідження, є достовірними та не викликають сумнівів. Принципових зауважень до поданого у дисертації матеріалу не виявлено. Разом з тим слід відмітити неprincipові недоліки: деякі орфографічні та стилістичні помилки. Окремі фрагменти тексту в літературному огляді потребують стилістичного доопрацювання для забезпечення більшої лаконічності та узгодженості викладу.

Позитивно оцінюючи роботу в цілому, необхідно зупинитися на певних дискусійних моментах:

1. Розкажіть, будь ласка, про методику проведення ультразвукового дослідження кишечника.
2. Яка прогностична цінність визначення рівня фекального кальпротектину щодо ризику серцево-судинних ускладнень у групах пацієнтів?
3. Яку антигіпертензивну терапію Ви рекомендуєте хворим на НВК у поєднанні з АГ?

## Висновок

Дисертаційна робота Хайрнасової Аліни Володимирівни на тему «Малоінвазивні методи діагностики і оцінка ефективності лікування пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом та супутньою артеріальною гіпертензією» є завершеним науковим дослідженням, в якому доведено доцільність і необхідність малоінвазивних методів діагностики та контролю ефективності лікування пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Автор роботи досягла мети дослідження, виконала всі задачі дослідження та зробила логічні висновки.

За своєю актуальністю, науковою новизною, висновків, їхньою достовірністю і практичним значенням одержаних результатів, впровадженням їх у практику, повнотою викладення матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях дисертаційне дослідження повністю відповідає вимогам пп. 6, 7, 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 № 44, та наказу МОН України від 12.01.2017 № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор Хайрнасова Аліна Володимирівна має необхідний рівень наукової кваліфікації і заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «14.01.02 – Внутрішні хвороби»).

### Офіційний опонент:

завідувач кафедри пропедевтики  
внутрішньої медицини №2

Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця,

доктор медичних наук, професор

