

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, старшого наукового співробітника, провідного наукового співробітника відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями Державної установи «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України» Гріднєва Олексія Євгенійовича на дисертацію аспірантки кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Приходько Вероніки Михайлівни «Клініко-патогенетична характеристика постковідних функціональних уражень кишечника», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.282 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, створену на підставі рішення вченої ради Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика від 15.04.2026 (протокол № 5) на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність обраної теми дисертації.

Пандемія COVID-19 (SARS-CoV-2) залишила по собі глобальний тягар у вигляді так званих «long-COVID» та «post-COVID», серед проявів яких гастроентерологічні розлади на жаль посідають одне з провідних місць. Так за сучасними даними до 7–9% осіб після перенесеної гострої інфекції SARS-CoV-2 мають постінфекційний шлейф у вигляді хронічної функціональної патології кишечника внаслідок порушень взаємодії у вісі «кишечник-мозок». Додатковий вплив в аспекті постковідних функціональних порушень кишечника SARS-CoV-2 надаватиме за рахунок взаємодії з рецептором ангіотензин перетворюючого ферменту 2, якій він використовує для потрапляння в клітини використовує і який присутній в багатьох клітинах шлунково-кишкового тракту і у кишечнику зокрема. Не менш важливим є той факт, що більш ніж дві третини пацієнтів при лікуванні отримували антибіотики, часто тривали курсами, що не могло не вплинути на кишковий мікробіом і відповідно сприяти розвитку патології кишечника.

Вищезазначене підкреслює актуальність вивчення синдрому подразненого кишечника (СПК) після перенесеної інфекції COVID-19 за для наступної розробки ефективних методів лікування зазначених станів. Враховуючи, що патологія уражує переважно осіб молодого, працездатного віку, дослідження у цьому напрямку має пряме високу актуальність в аспекті відновлення якості життя та трудового потенціалу населення країни, оскільки сьогодні у практичній охороні здоров'я спостерігається дефіцит досліджень які б враховували саме постковідні ланки патогенезу та рекомендацій щодо корекції цих постковідних проявів.

Зв'язок теми дисертації з державними та галузевими програмами.

Дисертаційна робота є складовою науково-дослідної роботи (НДР) кафедри терапії і геріатрії та кафедри терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, і її автор є виконавцем відповідних фрагментів НДР:

1. «Клініко-патогенетичні особливості мікробіому шлунково-кишкового тракту та синдрому надмірної епітеліальної проникності, їх вплив на перебіг захворювань внутрішніх органів та можливості корекції» № державної реєстрації 0122U200997, (2022-2026pp.);

2. «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів (захворювання серцево-судинної системи, органів травлення, ендокринної системи)», № державної реєстрації 0119U101507, (2023-2028 pp.).

Новизна досліджень та одержаних результатів.

Наукова новизна дисертаційного дослідження є суттєвою та визначається детальним вивченням наслідків впливу перенесеної коронавірусної інфекції у відношенні функціонального стану шлунково-кишкового тракту, а саме кишечника, що полягає у фундаментальному обґрунтуванні механізмів розвитку функціональних порушень

кишечника після перенесеного COVID-19 та наступною розробкою прикладних практичних рекомендацій на підставі отриманих результатів.

Автором вперше всебічно розкрито патогенетичні та клінічні патерни формування постковідного СПК. Окреслено характеристики постковідного СПК, що відзначаються схильністю до діареї, гострим больовим синдромом та страхом перед вживанням незнайомих страв та здійснено первинну оцінку стану мікрофлори при цій формі СПК. Доведено, що ризик розвитку СПК безпосередньо корелює із тяжкістю перебігу гострої фази COVID-19 та фактом застосування антибактеріальної терапії. Вперше ідентифіковано специфічний мікробіологічний патерн постковідного СПК, на відміну від класичного СПК.

Вперше виявлено підтипову морфологічну гетерогенність змін слизової оболонки при постковідному СПК із діареєю та закрепом. Також автором вперше доведено, що рівень експресії білка щільних контактів клаудину-1 у пацієнтів із постковідним СПК є достовірно вищим порівняно з класичним варіантом захворювання ($8 \pm 0,63$ проти $7,4 \pm 0,45$ балів).

Науково-обґрунтовано, що застосування комплексних (мультиштамових) пробіотичних засобів ефективно нормалізує склад кишкового мікробіоценозу і позитивно впливає на перебіг постковідного СПК.

Практичне значення результатів дослідження.

Результати дослідження лягли в основу практичних рекомендацій із курування та медикаментозної корекції станів у пацієнтів із постковідною функціональною патологією кишечника. Доведено клінічну доцільність інтеграції мультиштамових пробіотиків у стандартні протоколи лікування всіх підтипів постковідного СПК. Таке терапевтичне рішення дозволяє нормалізувати співвідношення

облігатної мікрофлори, усунути умовно-патогенні мікроорганізми (зокрема *Clostridium difficile*), відновити слизовий бар'єр товстого кишечника та суттєво знизити інтенсивність проявів хвороби.

Основні матеріали і результати дослідження впроваджені в клінічну практику терапевтичного відділення з денним стаціонаром державної установи «Інститут геронтології імені Д.Ф.Чеботарьова» та в освітній процес кафедри терапії і геріатрії та кафедри терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача

Наукову працю виконано Веронікою Михайлівною Приходько самостійно. Разом із науковим керівником визначено тему дослідження, що узгоджується з напрямом НДР кафедри, окреслено його мету та завдання. Авторка особисто реалізувала патентний пошук, опрацювала літературні джерела, розробила дизайн і методологічне підґрунтя роботи. Здобувачка безпосередньо забезпечувала лікувально-діагностичний супровід залучених до дослідження пацієнтів, здійснювала збір клінічного матеріалу, статистичний аналіз та систематизацію результатів, а також написання тексту дисертації.

Повнота викладення матеріалів в опублікованих працях.

Матеріали дисертації висвітлені у 6 наукових публікаціях: 3 статті в журналі, що індексується в базі даних Scopus, з них одна в моноавторстві та 2 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, опубліковано одні тези доповідей.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації).

При детальному розгляді дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фальсифікації) не було виявлено.

Ступінь обґрунтованості та достовірність положень, висновків, рекомендацій, котрі сформульовані у дисертації

Обґрунтованість висновків дисертації Приходько В. М. забезпечена достатньою клінічною базою та використанням сучасних високоінформативних методик, релевантних меті й завданням роботи. Достатній обсяг досліджуваних груп у поєднанні з належним математико-статистичним апаратом обробки даних гарантує високий ступінь достовірності та відтворюваності отриманих здобувачкою результатів. Дослідження виконані у відповідності до вимог належної клінічної практики, що підтверджено висновками комітету з питань біомедичної етики НУОЗ України імені П. Л. Шупика (протокол № 12 від 29.11.2021). Сформовані за результатами дисертаційного дослідження висновки в повній мірі розкривають завдання дослідження і логічно впливають зі змісту роботи та є обґрунтованими. Роботу виконано з використанням метрологічно повіреної медичної апаратури. Результати дослідження опрацьовані з використанням сучасних методів медичної статистики.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Рукопис дисертації викладено державною мовою на 158 сторінках машинописного тексту. Робота має традиційну структуру і містить анотацію, список умовних скорочень, вступ, огляд наукової літератури, опис матеріалів та методів, 4 розділи власних досліджень, а також розділ з аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, додатки та список використаних літературних джерел (охоплює 12 найменувань кирилицею та 156 латиницею). Текст проілюстровано 22 таблицями та 30 рисунками. Таким чином, за будовою та якістю оформлення кваліфікаційна праця цілком відповідає чинним вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Анотація представлена українською та англійською мовами у рекомендованому обсязі, де стисло відображено ключові результати дослідження та наведено перелік публікацій здобувачки.

У «Вступі» переконливо обґрунтовано актуальність обраного напрямку, чітко окреслено мету, завдання, а також об'єкт і предмет дослідження. У цьому ж розділі висвітлено наукову новизну, практичну цінність та достовірність отриманих даних, наведено відомості щодо апробації результатів на наукових форумах та їх впровадження в освітній процес і практику закладів охорони здоров'я.

Розділ 1 «Огляд літератури» містить детальний аналіз сучасного стану досліджуваної проблеми та висвітлює перспективні стратегії ведення пацієнтів із постковідною патологією. Також авторка зазначила невирішені проблеми, що підкреслило актуальність обраного напрямку дослідження.

У **розділі 2 «Матеріали та методи дослідження»** аспіранткою деталізовано дизайн дослідження із зазначенням характеристики пацієнтів, чітко верифіковано критерії включення та виключення з дослідження. В розділі детально описана тактика обстеження хворих та статистичної обробки отриманих результатів.

Розділ 3 «Клінічні особливості перебігу синдрому подразненого кишечника після перенесеного COVID-19» дисертанткою показано, що тяжкість перебігу гострої фази COVID-19 безпосередньо корелює з ризиком розвитку функціональних розладів кишечника. Також авторка звертає увагу, що тяжкий перебіг COVID-19 поряд з антибіотикотерапією є факторами ризику формування постковідного СПК, для якого притаманні виражений абдомінальний біль, діарея та харчові фобії

В **розділі 4 «Особливості мікріоіому кишечника пацієнтів у постковідному періоді»** дисертантка описує ідентифіковані дисбіотичні порушення виявлені у пацієнтів з постковідним СПК, а саме

значне збільшення кількості умовно-патогенної флори (*E. coli*, *Klebsiella*, *C. difficile*) при стабільній загальній масі бактерій. Дуже цікавими є окремо описані особливості кишкового мікробіому в залежності від підтипу СПК.

Розділ 5 «Патоморфологічні зміни стінки кишечника пацієнтів з постковідним синдромом подразненого кишечника» присвячений імуногістохімічному підтвердженню функціонального характеру кишкових постковідних розладів. Дисертантка зазначає, що отримані результати щодо збереженості структури слизової оболонки товстої кишки на тлі наявного мікрозапалення та переважно збереженої експресії клаудинів свідчить саме про функціональний характер ураження. Звертає увагу добра проілюстрованість розділу кольоровими малюнками. Окремо авторка зазначає, що незважаючи на те, що експресія рецептору ангіотензинперетворюючого ферменту-2 в слизовій оболонці кишечника була зафіксована лише в одному випадку постковідного СПК, що свідчить про відсутність тривалої персистенції вірусу.

В розділі 6 «Клініко-мікробіологічна ефективність лікування пацієнтів з синдромом подразненого кишечника після перенесеного COVID-19» дисертантка науково обґрунтовує доцільність 4-тижневого застосування мультиштамових пробіотиків, які відновлюють родовий склад облігатної мікрофлори та пригнічують розвиток умовно-патогенних мікроорганізмів, поряд з пригніченням мікрозапалення та відновлення функції кишкового бар'єру.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертантка здійснює ретельне зіставлення власних даних із актуальними здобутками світової науки з окресленої проблематики, детально аналізує виявлені патогенетичні й клінічні закономірності, а також акцентує увагу на ключових доведених положеннях і дискусійних аспектах теми.

Сформульовані висновки та практичні рекомендації дисертації повною мірою корелюють із поставленими завданнями, базуються на солідному масиві фактичного матеріалу та об'єктивно відображають ключові наукові здобутки роботи. Запропоновані практичні рекомендації мають чітке прикладне спрямування, викладені у логічній та послідовній формі.

Список використаних джерел упорядковано відповідно до чинних нормативних вимог, за кількістю проаналізованих наукових праць вітчизняних і закордонних авторів він є репрезентативним та повністю релевантним щодо тематики дисертаційного дослідження.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

В процесі аналізу роботи виникли зауваження щодо назв груп дослідження, доцільніше було б використовувати загальноприйняті визначення, що полегшило б сприйняття інформації. Робота написана грамотною мовою в науковому стилі, з невеликою кількістю орфографічних та лексичних помилок. Проте, жодне з зауважень не впливає на якість роботи в цілому та її наукову новизну.

Дискусійні питання до дисертанта:

1. Чи рекомендуватиме Ви рутинне застосування аналізу кишкового мікробіому методом полімеразної ланцюгової реакції пацієнтам, які мають прояви функціональних порушень кишечника в постковідному періоді?

2. На Вашу думку чи можливо профілакувати розвиток постковідного СПК під час гострої фази захворювання і, якщо так, то які б методи Ви рекомендували для цього?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Приходько Вероніки Михайлівни на тему:

«Клініко-патогенетична характеристика постковідних функціональних уражень кишечника», яка представлена на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеним науковим дослідженням, в якому вирішено важливе науково-практичне завдання - підвищення ефективності діагностики та лікування пацієнтів з постковідними функціональними ураженнями кишечника.

За актуальністю обраної теми дослідження, поставленими завданнями, об'ємом проаналізованого матеріалу, достовірністю висновків дисертаційна робота відповідає всім вимогам до оформлення дисертаційних робіт, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 року та положенню Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її автор Приходько Вероніка Михайлівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

доктор медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу вивчення захворювань органів травлення та їх комор бідності з неінфекційними захворюваннями ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»

Олексій ГРІДНЄВ

