

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, старшого наукового співробітника, провідного наукового співробітника відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями ДУ «Національного інституту терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» Гріднєва Олексія Євгенійовича на дисертаційну роботу Хайрнасової Аліни Володимирівни на тему: «Малоінвазивні методи діагностики і оцінка ефективності лікування пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом та супутньою артеріальною гіпертензією» подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 26.613.269 Національного медичного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Внутрішні хвороби»)

Актуальність обраної теми дисертації обумовлена збільшенням поширеності запальних захворювань кишечника (ЗЗК) в індустріально розвинутих країнах. Ризик розвитку колоректального раку у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом (НВК) є найвищим серед пацієнтів з ЗЗК і він значно зростає через 8–10 років після постановки діагнозу або при виявленні під час біопсії товстої кишки дисплазії, особливо високого ступеня, що потребує додаткової уваги лікарів. Незважаючи на те, що на сьогоднішній день патогенез НВК не є до кінця вивченим - вважається, що важливу роль у патогенезі відіграє складна взаємодія між генетичними, екологічними, епітеліальними, мікробними та імунними чинниками, що призводить до розвитку як місцевих хронічних запальних процесів у кишечнику, так й до системних. Вважається, що такі системні ефекти виникають через порушення проникності кишкового бар'єру, який відіграє важливе значення для здоров'я людини знаходячись на межі між зовнішнім і внутрішнім середовищем організму. В нормі кишковий бар'єр забезпечує процеси всмоктування поживних речовин та рідини водночас запобігаючи проникненню шкідливих речовин (бактеріальних токсинів, часток бактерій або навіть і самим бактеріям) в організм, що

запобігає їх контакту з рецепторами вродженого імунітету і не дає активувати прозапальний каскад. Мікробіота кишечника сприяє гомеостазу кишковго бар'єру відіграючи одну з провідних функцій у його нормальному функціонуванні. В нормі кишкові бактерії не контактують безпосередньо з епітелієм кишечника – між ними є так званий слизовий бар'єр, але при порушенні останнього кишкові бактерії отримують можливість контактувати з кишковим епітелієм, імунними клітинами і це може сприяти розвитку запалення, яке згодом трансформується у ЗЗК та сприятиме розвитку системного запалення. Відомо, що системне хронічне запалення є тригером розвитку серцево-судинних захворювань, у тому числі і артеріальної гіпертензії (АГ), за рахунок потенціювання дисфункції ендотелію судин. Крім того, останні дані літератури свідчать про те, що кишкова мікробіота може впливати на регуляцію артеріального тиску та надавати профілактичний вплив щодо розвитку АГ шляхом продукування, модифікації та деградації різноманітних біоактивних метаболітів.

Тому виконання даної роботи безпосередньо відповідає пріоритетним напрямам розвитку медичної науки в Україні, зокрема застосування малоінвазивних методів діагностики у пацієнтів з НВК та супутньою АГ на тлі комплексного підходу до своєчасної діагностики, що дозволить попередити розвиток ускладнень та ефективно оцінити результативність призначеного лікування. Тобто дисертаційна робота Хайрнасової А.В. на тему «Малоінвазивні методи діагностики і оцінка ефективності лікування пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом та супутньою артеріальною гіпертензією» є актуальною та має високе практичне та наукове значення.

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

Дисертаційна робота є фрагментом 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.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Новизна дисертаційного дослідження полягає у проведенні комплексної оцінки біомаркерів запалення (фекальний кальпротектин, фекальний лактоферин, зонулін у сироватці крові) у пацієнтів з НВК та супутньою АГ до та після лікування. В дослідженні було виявлено морфологічні особливості слизової оболонки товстої кишки у пацієнтів з «НВК+АГ» на відміну від групи «НВК без АГ» за даними колоноскопії з біопсією. Досліджено можливості трансабдомінального ультразвукового дослідження (ТАУЗД) кишечника у пацієнтів, що мали НВК, в результаті чого виявлено наявність прямого кореляційного зв'язку між такими параметрами як товщина стінки кишки і тяжкість НВК та показниками біомаркерів запалення, що вивчалися. На підставі отриманих даних доведено значимість ТАУЗД кишечника та біомаркерів запалення як безпечних, доступних, неінвазивних методів контролю лікування у пацієнтів з НВК та супутньою АГ та розроблено схему лікування пацієнтів з НВК та супутньою АГ.

Практичне значення одержаних результатів дослідження.

Отримані результати дослідження мають важливе практичне значення для лікарів та вказують на потребу злагодженості дій мультидисциплінарної команди гастроентерологів-проктологів-кардіологів-терапевтів-сімейних лікарів, що лікує пацієнтів з НВК та

супутньою АГ. Автором зазначається, що застосування в практичній медицині ТАУЗД кишечника та біомаркерів запалення, як неінвазивних та безпечних методів діагностики, дозволяє впевнено контролювати перебіг НВК як до лікування, так і в його процесі. Базуючись на результатах аналізу отриманих даних, дисертантка сформулювала положення, що лікування пацієнтів з НВК та супутньою АГ повинно бути комплексним із застосуванням препаратів месалазину, будесоніду та антагоністів рецепторів ангіотензину II та тривати 6 тижнів, після чого доцільно оцінити профіль артеріального тиску, показники біомаркерів запалення (фекального кальпротектину, фекального лактоферину, зонуліну в сироватці крові), що дасть змогу своєчасно скорегувати лікування за необхідності.

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

Для виконання поставлених у дисертаційному дослідженні завдань аспіранткою був застосований арсенал сучасних діагностичних методів і сучасних методів статистичного аналізу, які відповідали меті дослідження.

Аспіранткою Хайрнасовою А. В. вчасно представлені всі матеріали на розгляд Комісії з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України з метою проведення біоетичної експертизи дисертаційного дослідження щодо відповідності дотримання принципів і норм біоетики, за висновком встановлено повну відповідність діючим нормам і стандартам, а також матеріалам, поданим на етапі планування роботи. Проведення клінічного дослідження схвалено комісією з питань етики НУОЗ України імені П.Л. Шупика (протокол № 6 від 03.10.2022 р.).

За результатами дисертаційного дослідження було сформовано 6 висновків, які в повній мірі розкривають завдання дослідження.

Сформульовані автором висновки та практичні рекомендації логічно впливають зі змісту роботи, ґрунтуються на достовірних даних та є обґрунтованими. Основні наукові положення, розроблені авторкою, базуються на достатньому обсязі фактичного матеріалу. Під час виконання роботи був проведений аналіз літературних джерел; застосовувалися клінічні, лабораторні, інструментальні методи дослідження. Роботу виконано з використанням метрологічно повіреної медичної апаратури. Результати дослідження опрацьовані з використанням сучасних методів медичної статистики. Результати дослідження представлені у 16 наукових працях.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення.

Дисертаційна робота Хайрнасової А.В. повністю відповідає актуальним вимогам до структури та змісту. Робота логічно побудована, викладена літературною українською мовою і містить анотацію, вступ, основні розділи, висновки, практичні рекомендації та додатки. Використаний список літератури (115 джерел) є вичерпним і включає переважно сучасні публікації, що підкреслює актуальність дослідження. Назва роботи достовірно відображає її зміст. У вступі автор детально і змістовно обґрунтовує актуальність теми дослідження, формулює мету, задачі дослідження, визначає новизну, практичне значення роботи, впровадження її результатів в практику, ступінь опублікованості у друкованих виданнях. Задачі дослідження повністю відповідають меті. Суттєвих зауважень немає.

Розділ 1, огляд літературних джерел, присвячений безпосередньо патофізіологічним зв'язкам НВК та АГ, клінічним особливостям. Водночас, значну увагу дисертантка приділила методам діагностики змін в кишечнику як інвазивних так і неінвазивних.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» чітко структурований, викладений у п'яти підрозділах із повним

дотриманням усіх академічних та етичних норм. Аспіранткою сформовано та детально описано характеристику пацієнтів (відбір проводився базуючись на критеріях включення та невключення в дослідження), заповнювалися тематичні карти. В цьому розділі представлено дизайн дослідження та надано інформацію про тактику обстеження хворих на НБК та АГ, що проводилося за загальноприйнятою схемою, виходячи з діагностичних критеріїв Уніфікованих клінічних протоколів первинної та спеціалізованої медичної допомоги. Також в цьому розділі наведено методику вимірювання товщини стінки кишечника для кожного сегмента кишки як у поздовжніх, так і в поперечних зрізах, із фіксацією середніх значень вимірювань, що показово відображено на рисунках.

Аналіз даних проведено за допомогою вбудованих засобів статистичного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel і пакета прикладних програм SPSS 23.0, «Statistica 10» із використанням критеріїв оцінки вірогідності результатів дослідження (непараметричного U-критерію Манна — Уїтні, Т-критерію Вілкоксона).

Розділ 3 «Загальна характеристика пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом та супутньою артеріальною гіпертензією» складається з чотирьох підрозділів. В цьому розділі за допомогою таблиць та графіків показово відображено клінічні особливості досліджуваних груп пацієнтів. Окремо описані позакишкові прояви НБК з визначенням частоти виникнення.

Розділ 4 «Особливості ультразвукової діагностики кишечника у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом та супутньою артеріальною гіпертензією». При огляді кишечника за допомогою УЗД було оцінено пошарову структуру стінки кишечника. Аспіранткою зазначено, що у пацієнтів із перебігом середньої тяжкості втрата пошарової структури відзначалася у 42% пацієнтів цієї групи та корелювала з результатами колоноскопії, при тяжкому перебігу — 83%

пацієнтів. В той час як нормальна пошарова структура зберігалася у 79% у тих, що мали легкий перебіг НВК. Здебільшого звертало увагу підвищення ехогенності підслизового шару. Окрім оцінки ТСК та посилення васкуляризації стінки кишечника оцінювалися навколишні структури (жирова клітковина, лімфатичні вузли, накопичення вільної рідини) – отримані дані вказують на розповсюдження запального процесу за межі кишки. Розділ вдало ілюстровано рисунками з відповідними позначеннями та розставленими акцентами.

П'ятий розділ має три підрозділи. При проведенні ендоскопічного дослідження за мету було поставлено верифікація діагнозу НВК, виявлення локалізації, протяжності запалення та визначення активності запалення слизової оболонки. При проведенні колоноскопії було взято біопсію. Виявлено та описано відмінності морфологічних змін слизової оболонки товстої кишки у пацієнтів із НВК з супутньою АГ та без АГ. Графічно відображено розподіл пацієнтів у групах за тяжкістю НВК за шкалою Мейо. Надалі було проведено кореляційний аналіз між фекальним кальпротектином, фекальним лактоферином, зонуліном у сироватці крові, товщиною стінки кишки на УЗД та ступенем тяжкості НВК за шкалою Мейо. Результати дуже відображено у вигляді графічної інтерпретації статистично значущих коефіцієнтів кореляції, що дуже наглядно свідчать про взаємозв'язок параметрів, що досліджувалися. Розділ завершується логічними висновками.

Розділ 6 «Особливості ультразвукового дослідження кишечника і біомаркерів запалення до та після лікування у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом та супутньою артеріальною гіпертензією» присвячений призначенню терапії та виявленню змін досліджуваних параметрів на фоні лікування. Визначено, що вчасно виявлена АГ у пацієнтів із НВК і застосування неінвазивних біомаркерів запалення та ТАУЗД кишечника дають змогу

краще контролювати стан пацієнта, частіше досягати ремісії та уникати розвитку ускладнень.

В розділі аналізу та узагальнення результатів дослідження аспірантка підсумовує основні результати дослідження та аналізує їх порівняно з даними літератури. Розділ написаний із залученням до інтерпретації та аналізу власних наукових результатів, даних літератури і демонструє вміння дисертанта аналізувати отримані наукові факти та логічно їх інтерпретувати.

Сформульовані дисертантом **висновки** є обґрунтованими переконливі та логічно впливають із отриманих результатів дослідження.

Практичні рекомендації мають чітку спрямованість на практикуючих лікарів.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації. Результати дослідження представлені у 16 наукових працях, з них 3 статті у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України, 3 статті у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus (1 з яких у моноавторстві), 1 стаття у наукових періодичних виданнях інших держав з напрямку, з якого підготовлено дисертацію, 9 в тезах та збірниках наукових конференцій. Видані 1 клінічні рекомендації.

На конкурсі наукових робіт молодих вчених аспіранткою Хайрнасовою А.В. здобуто диплом II ступеня з подальшою публікацією результатів дослідження в «Сучасна гастроентерологія» (Scopus). 2025. №2 (140).

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

Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що виносяться на захист. Дисертаційне дослідження виконане як результат самостійної наукової праці аспірантки. За участі наукового керівника були визначені загальні стратегічні напрями роботи, окреслені її мета та завдання. Дисертантка самостійно здійснила глибокий аналіз сучасної наукової літератури, провела патентно-інформаційний пошук і сформувала власну дослідницьку концепцію. Усі етапи дослідження – від збору первинного матеріалу, проведення клінічних спостережень, статистична обробка клініко-лабораторних та інструментальних даних, написання усіх розділів дисертації – виконані дисертанткою особисто. Разом з науковим керівником сформовані висновки і практичні рекомендації.

У процесі роботи з дисертаційною роботою принципових зауважень не виявлено. Робота містить незначну кількість орфографічних помилок, які не впливають на якість і наукове значення дисертаційної роботи. Вказані зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її наукову та практичну цінність.

У дисертаційній роботі автором досить інформативно представлені отримані при проведенні досліджень результати. Дисертаційна робота за змістом та об'ємом відповідає спеціальності та запланованій темі.

В плані дискусії хотілось би отримати відповіді на наступні питання:

1. Як Ви вважаєте, у чому перевага використання саме малоінвазивних методів діагностики та контролю у пацієнтів з НВК при супутній АГ?
2. Скажіть, будь ласка, поряд з призначенням фармако-терапевтичного лікування у досліджуваних групах надавалися паралельно дієтичні рекомендації чи ні? Якщо надавалися, то

були вони уніфікованими для усіх пацієнтів, або мали відмінності? Якщо мали відмінності, то приймалось це до уваги при оцінці отриманих результатів або ні?

Висновок

Дисертаційна робота аспірантки Хайрнасової Аліни Володимирівни на тему «Малоінвазивні методи діагностики і оцінка ефективності лікування пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом та супутньою артеріальною гіпертензією», подана на здобуття ступеня доктора філософії, є завершеним науковим дослідженням, в якому доведено ефективність малоінвазивних методів діагностики та контролю лікування пацієнтів з НВК та супутньою АГ. Дослідження що виконане дисертанткою особисто, має значну наукову новизну, вагоме теоретичне та практичне значення. Аспірантці вдалося досягнути мети дослідження та зробити відповідні висновки. Загальна оцінка представленої дисертації є позитивною.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження висвітлені в достатній кількості наукових публікацій, які повністю розкривають зміст дисертації.

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:

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

Олексій ГРІДНЄВ

