

ВІДГУК

Офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри внутрішньої медицини Навчально-наукового інституту стоматології Національного медичного університету імені О.О Богомольця, професора Соловйової Галини Анатоліївни на дисертацію аспіранта 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»

1. Актуальність обраної теми дисертації

Хвороби «Розлади кишечника-мозок» є найпоширенішими у світі та є однією з провідних причин абдомінальних скарг, які змушують звертатися до лікарів та важким тягарем лягають на системи охорони здоров'я по всьому світу. Їхній тягар значно зріс останнім часом у зв'язку з війною в Україні та інфекцією COVID-19, з якою зустрілися всі країни світу. Актуальність вивчення хвороб «розладів кишечника-мозок» у пацієнтів з постковідним синдромом зумовлена зростаючою кількістю доказів, які вказують на тісний зв'язок між порушеннями кишкової мікробіоти та тривалими нейропсихічними симптомами після COVID-19. Саме цей двосторонній зв'язок є патогенетичним у розвитку хвороб «Розлади кишечника-мозок».

Актуальність дисертаційного дослідження Приходько Вероніки Михайлівни на тему «Клініко-патогенетична характеристика постковідних функціональних уражень кишечника» полягає в необхідності більш вузького

дослідження синдрому подразненого кишечника саме в контексті стану post-COVID-19. Завершення гострого періоду хвороби ще не означає повного одужання пацієнтів, оскільки мультиорганний тропізм вірусу зумовлює довгострокову персистенцію симптоматики, що потребує тривалого клінічного моніторингу. Особливе місце в структурі постковідного синдрому посідають розлади шлунково-кишкового тракту, зокрема функціональні ураження кишечника. Відомо, що вірус SARS-CoV-2 використовує рецептори ангіотензинперетворювального ферменту 2 типу для проникнення в клітини-мішені. Зважаючи на високу експресію рецепторів ACE2 на ентероцитах тонкої та товстої кишок, травна система стає безпосереднім анатомічним резервуаром для вірусної інвазії з подальшими поствірусними змінами.

Детальне вивчення клініко-патогенетичних характеристик зазначених уражень дозволить оптимізувати чинні лікувально-діагностичні протоколи, обґрунтувати диференційовану терапію та розробити ефективні стратегії медичної реабілітації, що сприятиме покращенню якості життя пацієнтів та зниженню медико-соціального тягаря COVID-19.

2. 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.).

3. Новизна досліджень та одержаних результатів

В дисертаційній роботі вперше досліджено постковідний СПК, як комплексну проблему. Визначено клінічний профіль пацієнтів з даною патологією та провідні фактори ризику, детальний аналіз якісного та кількісного складу мікробіому, а також його порівняння з результатами досліджень пацієнтів з «класичним» СПК та здоровими пацієнтами, вперше дозволило точно ідентифікувати мікробіологічні характеристики даної патології. Патоморфологічне дослідження слизової оболонки доповнило патогенетичну картину та дозволило визначати ланки впливу для подальшої корекції.

4. Теоретичне значення результатів дослідження.

З теоретичної точки зору, ця робота розширює наше розуміння механізмів розвитку функціональних порушень роботи кишківника після перенесеного COVID-19. Синдром подразненого кишківника, що виник після коронавірусу, проявляється сильнішими болями в животі, переважно супроводжується діареєю та часто призводить до розладів харчової поведінки. Імовірність розвитку постковідного СПК безпосередньо залежить від важкості перебігу гострої стадії COVID-19, а також від факту застосування антибіотиків. Аналізи показали активне розмноження умовно-патогенних бактерій (таких як *E. coli*, *Klebsiella*, *C. difficile*). Ураження слизової оболонки різняться залежно від форми захворювання: при діареї у всіх пацієнтів (100%) виявляються ерозії епітелію, а при закрепах найчастіше (87,5%) фіксуються дрібні крововиливи та скупчення нейтрофілів, що підтверджує наявність хронічного запалення низької активності у слизовій оболонці кишківника.

5. Практичне значення результатів дослідження

Сформовано й опубліковано прикладні рекомендації, що регламентують процеси діагностики та схеми лікування пацієнтів із синдромом подразненого кишечника, який розвинувся внаслідок перенесеної коронавірусної інфекції.

Науково підтверджено доцільність та переваги застосування мультиштамових пробіотичних комплексів у терапевтичній практиці post-COVID-СПК. Вони забезпечують зменшення частоти та інтенсивності закрепів і діареї, а також інших симптомів, таких як метеоризм, абдомінальний біль, проявів тривоги та депресії, тобто клінічних проявів. Також виявлено вплив на ланки патогенезу СПК порушень кишкової мікрофлори та запалення низької інтенсивності в слизовій оболонці товстого кишечника.

6. 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.

7. Особистий внесок здобувача

Розробка концепції дисертаційного дослідження, визначення його мети, конкретних завдань і дизайну, а також структурування ключових наукових положень здійснювалися під безпосереднім наглядом та за участю наукового керівника.

Особисто автором було реалізовано такі етапи наукової праці: проведення бібліографічного та патентно-інформаційного пошуку з подальшим глибоким аналізом літературних джерел за профілем дослідження, формування вибірки клінічного матеріалу, комплексне обстеження хворих та взяття зразків для виконання полімеразно-ланцюгової реакції, аналіз, систематизація та статистична обробка отриманих експериментальних і клінічних даних, написання наукових статей, тез доповідей та безпосереднє оформлення рукопису кваліфікаційної праці.

Дисертант брав безпосередню участь у веденні всіх пацієнтів, які увійшли до проспективної групи спостереження, забезпечуючи належний рівень їхньої діагностики та терапії.

8. Повнота викладення матеріалів в опублікованих працях.

За матеріалами проведеного дослідження було опубліковано 6 наукових робіт, з них 3 статті у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus, з них 1 в моноавторстві, та 2 статті – у науковому виданні, яке включене на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України, рекомендованих МОН України. Опубліковано одні тези доповідей в збірнику науково-практичної конференції.

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

Дисертаційна робота Приходько Вероніки Михайлівни є оригінальною науковою працею. Перевірка даних дисертації й аналіз публікацій здобувача на плагіат, самоплагіат, факт фабрикації чи фальсифікації даних не виявили порушень академічної доброчесності.

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

Дисертація Приходько Вероніки Михайлівни базується на результатах досліджень, отриманих за допомогою методик, які є сучасними, високоінформативними та підходять для вирішення поставлених завдань дисертації, об'єм вибірки пацієнтів дозволяє адекватно оцінити отримані результати за допомогою статистичних методів дослідження.

Методологічно дослідження побудовано правильно, усі наукові положення і висновки дисертації цілком обґрунтовані, сформульовані чітко та впливають зі змісту роботи.

Всі дослідження, викладені в дисертації 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).

11. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Наукова праця викладена на 158 сторінках машинописного тексту (безпосередньо основна частина займає 140 сторінок). Ілюстративний матеріал представлений 22 таблицями та 30 рисунками. Бібліографія налічує 168 найменувань, серед яких 12 джерел опубліковані кирилицею, а 156 — латиницею. Композиція та стилістичне оформлення праці повністю узгоджуються з чинними стандартами та вимогами до кваліфікаційних робіт.

Дисертація має класичну структуру і включає: анотацію українською та англійською мовами, вступ, чотири дослідницькі розділи, що містять фактичні результати роботи, розділ із узагальненням та обговоренням отриманих даних, загальні висновки та прикладні рекомендації, список використаної літератури.

У вступі належним чином відображено наукову новизну та практичну цінність отриманих результатів. Окремо висвітлено відомості щодо оприлюднення матеріалів на наукових з'їздах і конференціях (апробація), а також факти інтеграції напрацювань у лікувальний та освітній процеси.

У розділі «Огляд літератури» автором виконано глибокий критичний аналіз актуальних вітчизняних і закордонних публікацій (переважно за останні 5–7 років). Це дозволило переконливо аргументувати доцільність дослідження питань діагностики та менеджменту постковідних патологій кишечника, виявити наявні прогалини в наукових знаннях і сформулювати вектори для подальших пошуків.

Розділ «Матеріали та методи» містить детальний опис дизайну дослідження та розгорнуту клінічну характеристику сформованих груп пацієнтів. Застосовані методичні підходи є сучасними, валідованими та

повністю релевантними поставленій меті й завданням, а сформована інформаційна база забезпечує високу достовірність статистичного аналізу.

Розділи власних досліджень: «КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО COVID-19», «ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОМУ КИШЕЧНИКА ПАЦІЄНТІВ У ПОСТКОВІДНОМУ ПЕРІОДІ», «ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СТІНКИ КИШЕЧНИКА ПАЦІЄНТІВ З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА» та «КЛІНІКО-МІКРОБІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО COVID-19» містять безпосередню статистичну та аналітичну оцінку отриманих результатів дослідження, це і клінічна характеристика пацієнтів, визначення мікробіологічних патернів постковідного СПК, патоморфологічна характеристика змін в слизовій оболонці товстого кишечника і результати застосування мультиштамового пробіотика в комплексній корекції даної патології.

У розділі, присвяченому аналітичному узагальненню, автор лаконічно й послідовно викладає власні наукові здобутки, зіставляючи та верифікуючи їх із актуальними даними світової медичної літератури.

Сформульовані висновки дослідження відзначаються чіткістю та конкретністю. Вони повністю корелюють із поставленими завданнями, мають під собою надійне статистичне підґрунтя та є логічним завершенням проведеної науково-практичної роботи.

Запропоновані практичні рекомендації мають чітку цільову спрямованість та містять детальний опис переваг і доцільності інтеграції розроблених клінічних підходів.

Особливо імпонує чітке викладення дизайну дослідження, ясне розподілення на групи та чітке описання методів дослідження.

Велике наукове значення має ретельне вивчення складу кишкової мікробіоти у пацієнтів з різними варіантами СПК, в тому числі з різними варіантами постковідного СПК та створення мікробіологічних патернів кожного з досліджуваних підтипів постковідного СПК.

Резюмуючи вищевикладене, є всі підстави стверджувати, що дисертація є цілісною, завершеною та самостійною кваліфікаційною працею.

12. Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Суттєвих зауважень до представлених матеріалів немає.

1. Однак слід зауважити, що в тексті зустрічаються помилки та, іноді, незакінчені речення.
2. В групі пацієнтів з post-COVID-19 СПК СПК-Д було виявлено у 38 (59%) пацієнтів з СПК-Д, 15 (24%) пацієнтів з СПК-К та 11 (17%) пацієнтів з СПК-З. Але в лікуванні цим пацієнтам призначалися модифікація способу життя, рекомендації по дієті, спазмолітики за потреби та протипроносні засоби з або без пробіотика. Немає вказівок на застосування препаратів для групи закрепа та нейромодуляторів.
3. Є різниця між даними таблиці та тексту. Наприклад, в таблиці 3.2.2 розділу 3 «Клінічні особливості перебігу синдрому подразненого кишечника після перенесеного COVID-19» різниця між симптомом «нудота» у пацієнтів з post-COVID СПК та СПК оцінюються з показником $p = 0.466$, а в тексті $p < 0.001$ між цими двома групами
4. Можна було б більш ретельно описати практичні рекомендації в розділі «Вступ».

Однак ці зауваження не впливають на позитивну оцінку та не знижують загальну наукову та практичну цінність роботи.

В процесі аналізу роботи виникли наступні питання:

1. Відомо дуже багато штамів пробіотиків та симбіотиків. За якими ознаками, на Ваш погляд, вибираються штами пробіотиків або симбіотики в дослідженнях для визначення ефективності лікування синдрому подразненої кишки (СПК)?
2. Ви пишете, що «постковідний стан характеризується низкою симптомів, які зазвичай починаються протягом 3 місяців після початкового захворювання на COVID-19 і тривають щонайменше 2 місяці». Синдром подразненої кишки (СПК) спостерігається протягом цього часу у подібних пацієнтів, чи він супроводжує пацієнта більш тривалий період?
3. Як відрізняються функції білків щільних контактів- клаудина 1 (claudin 1), клаудина 7 (claudin 7)?
4. Як на Вашу думку, чи потребують різні варіанти синдрому подразненої кишки (СПК) призначення різних штамів пробіотиків? Які пробіотики Ви радите призначати пацієнтам з постковідним СПК?
5. Чим Ви пояснюєте більшу частоту дрібних крововиливів (87,5%) та нейтрофілів у запальному інфільтраті (62,5%) слизової оболонки кишківника у пацієнтів з СПК-закрепом порівняно з пацієнтами з СПК-діареєю та комбінованому варіанті СПК?
6. Яке клінічне значення мають індекси Firmicutes/Bacteroidetes (F/B ratio) та Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii? Чому при вивченні складу кишкового мікробіому у пацієнтів з синдромом подразненого кишечника (СПК) після перенесеного COVID-19 Ви вибрали саме ці 20 бактерій, які Ви зазначили?

13. 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

професор кафедри внутрішньої
медицини Навчально-наукового
інституту стоматології Національного
медичного університету
імені О.О Богомольця,
доктор медичних наук, професор

Галина СОЛОВЙОВА

