

## ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора

Сірчак Єлизавети Степанівни

на дисертацію Левченко Анастасії Романівни

«Оптимізація діагностики та лікування синдрому подразненої кишки у хворих з супутніми алергічними захворюваннями», виконаної у Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця МОЗ України і поданої до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 61.051.06 у ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби.

### Актуальність теми дисертації

Синдром подразненої кишки (СПК) є одним з найбільш поширених порушень з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), на який страждає у середньому 10-15% усієї дорослої популяції. В останні роки з'являється все більше даних, що СПК і пов'язане з ним малоінтенсивне запалення слизової оболонки кишечника може бути проявом не тільки постінфекційного процесу, але і системної алергічної (або «атопічної») відповіді, викликаной гіперчутливістю до харчових та й можливо до інших алергенів. Окрім того, пацієнти з бронхіальною астмою і алергічним ринітом (або іншим atopічним захворюванням) мають більш високий показник поширення СПК у порівнянні з пацієнтами, що страждають від інших легеневих захворювань, і здоровими пацієнтами.

Завдяки вдосконаленню лабораторної діагностики активна увага почала приділятися такому виду харчової непереносимості як синдром низької толерантності до гістаміну (СНТГ) – патологічному процесу, що виникає внаслідок дисбалансу між споживанням гістаміну та здібністю організму елімінувати його, на який страждає не менше 3% представників загальної популяції (в основному жінки середнього віку – до 80% усіх випадків). У зв'язку з

шим для оптимізації діагностики СПК і стратегій лікування необхідні додаткові дослідження у тому числі ті, які дають відповідь на питання ролі імунних механізмів у патогенезі СПК, зокрема IgE-опосередкованих і не IgE-опосередкованих харчових реакцій, а також ролі непереносимості гістаміну, але такі дослідження у пацієнтів з СПК поки що не проводилися.

Наслідком неповної визначеності щодо етіології та патогенезу СПК є відсутність етіотропного лікування та недостатня ефективність патогенетичної терапії, а основою лікування у цей час залишається симптоматична терапія. Невідповідність сучасної медикаментозної терапії очікуванню як пацієнтів, так і лікарів, призводять до незадоволеності результатами лікування, спонукаючи до пошуку нових альтернативних терапевтичних підходів. Саме це і визначає актуальність даної роботи.

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

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця 0116U004906 «Роль персоніфікованої геномної медицини і кишкового мікробіому при захворюваннях шлунково-кишкового тракту». Здобувач є виконавцем фрагменту цієї роботи.

#### **Ступінь обґрунтованості та достовірності отриманих даних, наукових положень, висновків та практичних рекомендацій**

Для достовірності дослідження відібрано 150 хворих гастроентерологічного профілю, що знаходились на обстеженні та лікуванні у лікаря-гастроентеролога. З них було 94 жінки (62,6%) та 56 чоловіки (37,3%) у віці 18 - 60 років (середній вік  $40,8 \pm 2,1$  роки). Контрольну групу склали 30 здорових добровольців (18 жінок, 12 чоловіків), які відповідали за віковими та статевими характеристиками особам основної групи.

Дослідження проведені на високому сучасному методичному та технічному рівні, їх інформативність та достовірність не викликають сумнівів.

Дисертантка обґрунтувала та оцінила частоту алергічних захворювань та

синдрому низької толерантності до гістаміну у хворих на синдром подразненої кишки, особливості клінічного перебігу та імунологічних показників, вплив різних видів дієти, ефективність антигістамінних та антилейкотрієнових препаратів.

До вирішення завдань, сформульованих у дисертації, автор підійшла методологічно вірно, послідовно виконуючи етапи дослідження, завершивши таким чином, виконання мети дослідження.

Достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій дисертантки обгрунтовано вдало вибраним комплексом методологічних підходів і методів до вирішення поставленої мети та завдань, тому не викликає сумнівів і заперечень.

**Наукова новизна результатів дослідження, повнота їх викладу в опублікованих працях**

Дисертанткою доповнено фактичні дані щодо поширеності та особливостей клінічного перебігу СПК на тлі супутніх алергічних захворювань (АЗ), а також характер та особливості перебігу АЗ у хворих на СПК.

Доведена ефективність додаткового призначення антигістамінних та антилейкотрієнових препаратів в якості антимедіаторної терапії (АМТ) пацієнтам з СПК.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях**

За матеріалами дослідження опубліковано 13 наукових робіт, у тому числі 9 статей у фахових виданнях, затверджених ДАК МОН України. В цих публікаціях викладені основні положення та результати дисертації. Зміст автореферату відображає основні матеріали дисертаційної роботи. Автореферат відповідає вимогам, що ставляться до його оформлення.

**Практичне значення і впровадження результатів дослідження**

В роботі внесено доповнення до діагностичних та лікувальних підходів у хворих з поєднаним перебігом СПК та алергічних захворювань, створений відповідний алгоритм.

Зроблено висновок, що при обстеженні хворих з СПК слід активно

виявляти симптоми алергії та харчової непереносимості, а у комплекс лабораторної діагностики у хворих СПК з супутніми алергічними станами включати вивчення імунного статусу та комплексну алергодіагностику з визначенням одночасно специфічних і загальних IgE.

У хворих з СПК та непереносимістю харчових продуктів з метою виявлення СНТГ доцільно додатково визначати рівень гістаміну та діамінооксидази у сироватці крові, що можуть виступати у якості додаткових діагностичних маркерів, особливо при неефективності стандартної базисної терапії СПК.

Дисертанткою запропоновано нові підходи лікування хворих на СПК та АЗ за допомогою дієти з низьким вмістом гістаміну та призначення антигістамінних та антилейкотрієнових засобів.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у клінічну практику Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України»; алергологічного відділення КЗ «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги»; гастроентерологічного та алергологічного відділень Київської міської клінічної лікарні № 8; гастроентерологічного відділення Дитячої клінічної лікарні № 8 міста Києва; Клініки функціональної та сімейної медицини FxMed, міста Києва та використовуються у навчальному та науковому процесі кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої Харківського національного медичного університету.

#### **Відповідність дисертації та автореферату встановленим вимогам**

Дисертація викладена на 185 сторінках машинопису; складається зі вступу, основної частини (аналітичний огляд літератури, матеріали та методи, 2 розділи результатів власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів досліджень), висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків. Список використаних джерел містить 210 посилань (78 кирилицею і 132 латиницею). Матеріал дисертації ілюстровано 29 таблицями та 21 рисунками.

Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані. Вважаю, що всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками і практичними рекомендаціями відображають важливу і повноцінно-виражену наукову дисертаційну роботу.

У вступі чітко висвітлена актуальність проблеми, сформульована мета роботи, яка полягає у оптимізації діагностики та лікування синдрому подразненої кишки у хворих із супутніми алергічними захворюваннями та порушенням толерантності до гістаміну, шляхом вивчення частоти, особливостей клінічного перебігу патологічних станів. Наведено 5 завдань дослідження, розв'язання яких спрямовано на досягнення мети роботи. Окреслена наукова новизна одержаних результатів, практичне значення роботи та обґрунтована доцільність проведення даного наукового дослідження.

Перший розділ «Огляд літератури» складається з 6 підрозділів, у яких висвітлені сучасні уявлення про епідеміологію, сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику, фармакотерапевтичні та дієтичні методи лікування хворих на синдром подразненої кишки. Детально поданий матеріал щодо сучасних підходів до лікування СПК.

Проведене дисертантом дослідження літературних джерел за останні 10 років демонструють глибоке розуміння нею проблеми, що вивчається. Зміст цього розділу відповідає характеру дисертаційного дослідження. Літературні дані у повному обсязі ілюструють актуальність теми дослідження, визначають коло невирішених питань та логічно обґрунтовують постановку мет і завдань даного дослідження.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» наводяться загальна клінічна характеристика хворих, дизайн дослідження, методи обстеження та статистична обробка даних. Групи пацієнтів для порівняння результатів дослідження і лікування ретельно сформовані з урахуванням віку, статі та тривалості захворювання. При цьому дисертантка органічно поєднує

загальноклінічні та інструментальні дослідження, що дозволяє вичерпно відповісти на завдання, поставлені в дисертації. Отримані матеріали оброблені з використанням статистичних методів, що роблять достовірні висновки роботи. Аналіз роботи цього розділу підтверджує клінічну і наукову освіченість здобувана.

У третьому розділі оцінюють частоту розвитку та особливості перебігу синдрому подразненої кишки у хворих з супутньою алергічною патологією. Дані дослідження переконливо доводять, що досить часто пацієнти із СПК мають супутню алергічну патологію, що може свідчити про можливий етіологічний та патогенетичний взаємозв'язок цих станів. Цьому сприяє дуже широка розповсюдженість повсякденних побутових алергенів, зокрема, кліщів домашнього пилу (КДП), повне усунення яких практично неможливе. У той же час, КДП є одними з найбільш розповсюджених побутових алергенів, що викликають у сенсibilізованих до них осіб респіраторні (алергічний риніт, поліноз, бронхіальна астма) прояви алергопатології, а також формування перехресних алергічних реакцій до харчових алергенів. Незважаючи на те, що ці алергени вважаються інгаляційними, є дані, що вони у значній кількості потрапляють у ШКТ та можуть приймати участь у алергічному запаленні слизової оболонки травного каналу.

У четвертому розділі оцінюють ефективність антигістамінних та антилейкотрієнових препаратів у лікуванні хворих на синдром подразненої кишки.

Автором стверджується, що призначення антигістамінних та антилейкотрієнових препаратів підвищує ефективність лікування хворих на СПК. Таким чином, антигістамінні препарати можуть бути варіантом лікування для пацієнтів, які страждають на СПК та алергічні захворювання, але для остаточного вирішення цього питання та надання клінічних рекомендацій необхідні додаткові ретельні дослідження у інших гастроентерологічних та алергологічних центрах.

На основі отриманих даних запропоновано відповідний алгоритм діагностики та лікування СПК у хворих з супутніми алергічними захворюваннями.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» написаний у дискусійному стилі, що підсумовує основні результати дисертаційної роботи автора. Дисертанткою узагальнюються питання, що висвітлюють актуальність і суть роботи, обґрунтовуються та пояснюються отримані результати, проводяться їх порівняння з даними інших дослідників.

На основі отриманих даних запропоновано відповідний алгоритм діагностики та лікування СПК у хворих з супутніми алергічними захворюваннями. Розроблений алгоритм діагностики та лікування СПК у хворих з супутньої алергічною патологією дозволяє оптимізувати ведення даної категорії пацієнтів і підвищити ефективність їх лікування.

Таким чином, всі поставлені завдання дослідження здобувачем виконані, мета його досягнута, що дозволило на сучасному рівні оптимізувати діагностику та лікування пацієнтів, які мають СПК та супутні АЗ.

Отже, мета та завдання роботи Левченко А. Р. виконані в належному рівні. Це дозволило здобувачці одержати низку нових результатів, що відображають особистий внесок автора. Структура дисертації чітка і послідовна, що надає можливість глибоко розкрити тему та вирішити поставлені дослідницькі завдання. Висновки і практичні рекомендації цілком відповідають поставленій меті і завданням роботи, логічно випливають із результатів проведених досліджень, містять цифровий матеріал та підтверджуються статистичними показниками.

Основні теоретичні положення, висновки та пропозиції дисертації знайшли відображення у достатній кількості публікації у наукових фахових виданнях з медичних наук, а також у тезах наукових повідомлень на всеукраїнських та міжнародних конференціях. Структура роботи відповідає меті і завданням дослідження.

### **Рекомендації щодо використання результатів дисертаційної роботи.**

Матеріали даної роботи, практичні рекомендації та висновки роботи можуть бути використанні в практичній діяльності гастроентерологічних, терапевтичних, алергологічних відділень обласних, районних, міських лікарень, а також у навчальному процесі у вищих навчальних закладах.

### **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення**

У дисертаційній роботі Левченко А. Р. виявлено незначні недоліки, які не впливають на наукові висновки та положення дисертації, а також на загальний позитивний висновок про науково-практичне значення дисертаційної роботи, а саме:

1. В роботі наявні поодинокі невдалі формулювання, громіздкі фрази.
2. В переліку літературних посилань зустрічаються роботи більше ніж десятирічної давнини.

Вказані недоліки не зменшують наукової цінності роботи та не впливають на позитивну її оцінку.

У порядку наукової дискусії хотілось би отримати відповіді автора на наступні питання:

1. На Вашу думку, чим можна пояснити більш високу частоту СПК з переважанням діареї серед хворих, асоційованих з АЗ?
2. Чому саме перевагу надали лопераміду при виборі базисного лікування у пацієнтів з СПК із переважанням діареї?

### **Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів»**

Дисертаційна робота Левченко Анастасії Романівни «Оптимізація діагностики та лікування синдрому подразненої кишки у хворих з супутніми алергічними захворюваннями», виконана у Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця МОЗ України, під керівництвом д.мед.н., професора Шипуліна Вадима Петровича, є самостійним, закінченим науковим



дослідженням, що вирішує актуальне завдання внутрішньої медицини, а саме підвищення ефективності лікування синдрому подразненої кишки у хворих із супутніми алергічними захворюваннями та порушенням толерантності до гістаміну, шляхом вивчення частоти, особливостей клінічного перебігу патологічних станів, на підставі нових наукових даних отриманих результатів внесено доповнення до діагностичних та лікувальних підходів у хворих з поєднаним перебігом СПК та алергічних захворювань, створений відповідний алгоритм.

Отже, за актуальністю, науковим та методичним підходом, об'ємом досліджень та їх аргументованістю, науковою новизною та практичним значенням робота Левченко Анастасії Романівни повністю відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» (затверджено постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р.), а його автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук (доктор філософії) за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби.

Професор кафедри  
пропедевтики внутрішніх хвороб  
Державного вищого навчального закладу  
«Ужгородський національний університет»  
МОН України, доктор медичних наук,  
професор



**Є. С. Сірчак**

Підпис професора Сірчак Єлизавети Степанівни засвідчую.

Вчений секретар  
ДВНЗ «Ужгородський національний  
університет» МОН України



**О.О. Мельник**