

ВІДГУК

офіційного опонента, заступника директора з наукової роботи, керівника відділу вивчення процесів старіння і профілактики метаболічно-асоційованих захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої Національної академії медичних наук України», доктора медичних наук, професорки Олени Вадимівни Колеснікової на дисертаційну роботу на здобуття наукового ступеня доктора філософії **Радіонової Тетяни Олександрівни «Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу»**, поданої до офіційного захисту за спеціальністю 222 – Медицина до спеціалізованої Вченої ради ДФ 44.601.015 при Українській медичній стоматологічній академії МОЗ України

Актуальність обраної теми. Сьогодні цукровий діабет (ЦД) вважається неінфекційною епідемією XXI сторіччя. За даними Міжнародної федерації діабету, у 2030 році очікується, що на ЦД страждатиме 25% усього населення планети, тоді як у 2045 році цей показник може сягнути 51%. Серед дорослого населення 90% випадків складає ЦД 2 типу, що призводить до виникнення проблем коморбідності з даною нозологією у лікарській практиці. Встановлений тісний зв'язок між ЦД та кардіоваскулярною патологією, захворюваннями нирок, метаболічним синдромом, розладами шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Останні є актуальним предметом вивчення у контексті поєднаної патології з ЦД, оскільки вони можуть бути не лише результатом розвитку ускладнень власне ЦД, але й погіршувати його перебіг за рахунок порушення часу всмоктування вуглеводів, пероральних гіпоглікемічних засобів, таким чином, формуючи хибне коло в подальшому погіршенні клінічної картини як ЦД, так і патології ШКТ.

Незважаючи на добре відомі ускладнення ЦД з боку ШКТ у вигляді діабетичної гастропатії, гастропарезу, діабетичної ентеропатії внаслідок формування ангіо- та нейропатій на фоні незадовільної контрольованості

вуглеводного обміну, обмеженими залишаються дані щодо патогенетичних особливостей кислотозалежної патології, зокрема хронічного гастриту, на перебіг якого значною мірою може впливати наявність ЦД. Відкритим питанням є частота інфікування *Helicobacter pylori* у хворих на ЦД, хоча більшість дослідників вказують на наявність асоціації *H.pylori* з ЦД 2 типу та підкреслюють необхідність вивчення мікробіому шлунку та кишечника у хворих на ЦД. Враховуючи, що у патогенезі хронічного гастриту, інфекції *H.pylori* та ЦД 2 типу лежать спільні механізми, а саме розвиток оксидативного та нітрозативного стресу, порушення трофіки слизової оболонки шлунку та цілісності слизового бар'єру, потребує додаткового вивчення поєднання даних патологічних станів та розробки методів їх корекції з індивідуалізованим підходом до ведення хворих, що автор поставив за мету дисертаційної роботи.

Мета дисертаційної роботи – підвищити ефективність лікування *H.pylori*-асоційованого хронічного гастриту у хворих із цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу синтропії шляхом включення еупатіліну на фоні потрібної антихелікобактерної терапії та пробіотика.

Зв'язок дисертаційної роботи з державними науковими програмами, планами, темами. Представлена дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії «Удосконалення діагностичних підходів та оптимізація лікування захворювань органів травлення у поєднанні з іншими хворобами систем організму» № держреєстрації 0117U000300.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, поданих у дисертації. Наукові положення дисертації ґрунтуються на достатньому об'ємі ретроспективних і проспективних

досліджень. Клінічні, лабораторні, інструментальні, статистичні методи обрані відповідно до сучасних уявлень, стандартів діагностики, є методологічно обґрунтованими та відповідають поставленим задачам. Положення дисертації базуються на матеріалі ретроспективного аналізу 100 амбулаторних карт хворих на ЦД, яким виконували верхню ендоскопію, а також проспективного аналізу 172 клінічних випадків хворих на хронічний гастрит, з яких 92 мали супутній ЦД 2 типу.

Клінічна частина роботи була організована як проспективне, відкрите, мультицентрове дослідження, яке передбачало вивчення клінічних проявів та патогенетичних ланок хронічного гастриту у хворих на ЦД у залежності від їх H.pylori-статусу у порівнянні з хворими без ознак порушення вуглеводного обміну. На другому етапі вивчались питання підвищення клінічної ефективності лікування хронічного гастриту у хворих на ЦД за допомогою додавання до антихелікобактерної терапії з пробіотиком еупатіліну.

Дизайн дослідження побудований відповідно до мети і завдань роботи, а етапи дослідження є логічними та обґрунтованими.

Визначені критерії постановки діагнозів, критерії включення та виключення з дослідження відповідають сучасним стандартам діагностики. Вони є чітко дотриманими при формуванні груп. Групи спостереження сформовані методологічно вірно, є контрольні групи, а також група практично здорових осіб.

Набір клінічного матеріалу проводився на базі трьох лікувальних закладів, що підкреслює достовірність отриманих результатів. У роботі використано архівні, клінічні, біохімічні, інструментальні методики.

При організації дослідження і використанні дослідницьких методик були дотримані біоетичні принципи і реалізовано права пацієнта, що описано в тексті дисертаційної роботи та підтверджено первинною документацією та відповідними документами комісії з біоетики.

Висновки сформульовано чітко, вони відображають основні результати, отримані пошукувачем, відповідають задачам дослідження і в сукупності свідчать про досягнення поставленої мети.

Практичні рекомендації доступно розкривають суть отриманих практичних результатів і можуть бути впроваджені у лікарську терапевтичну, гастроентерологічну та ендокринологічну практику.

Таким чином, наукові положення, висновки і практичні рекомендації, які сформульовані у дисертації, є достатньо обґрунтованими і достовірними.

Наукова новизна положень, висновків і рекомендацій, поданих у дисертації. Більша частина наукових положень визначена вперше. Зокрема, вперше вивчені особливості клінічного перебігу хронічного гастриту у хворих на ЦД 2 типу у порівнянні з хворими без супутнього цукрового діабету з урахуванням їх *H.pylori*-статусу та наявності синдрому надмірного бактеріального росту. Доведено, що поєднання таких факторів, як ЦД 2 типу та інфікування *H.pylori* здатні потенціювати дисбаланс у системах оксиду азоту, антиоксидантного захисту, а також знижувати резистентність слизового бар'єру шлунку та викликати метаболічну ендогенну інтоксикацію.

Досліджено стан якості життя хворих за шкалою SF-36 та вперше продемонстровано, що поєднання хронічного гастриту з ЦД 2 типу призводить до зниження якості життя хворих не лише за рахунок погіршення психоемоційного статусу, але й порушення їх фізичного стану. Вперше доведено, що на спектр гастроінтестинальних симптомів у хворих на хронічний гастрит у поєднанні з ЦД 2 типу статистично достовірно впливає *H.pylori*-інфекція та наявність синдрому надмірного бактеріального росту.

Розроблено спосіб підвищення ефективності лікування хронічного гастриту у хворих з супутнім ЦД 2 типу на основі обґрунтування

доцільності призначення еупатіліну у хворих на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит із супутнім ЦД 2 типу. Показано, що запропонована комбінація препаратів дозволяє статистично достовірно знизити у сироватці крові показники окисно-модифікованих білків, сіалових кислот, фукози, нітритів, індучибельної синтази оксиду азоту, збільшити активність каталази, конституціональних синтаз оксиду азоту, підвищити резистентність слизової оболонки шлунку, а також досягти тривалої клінічної ремісії хронічного гастриту та стійкої компенсації вуглеводного обміну у порівнянні з пацієнтами, які приймали антихелікобактерну терапію з пробіотиком без еупатіліну.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Проведене дослідження дало змогу визначити клінічні, ендоскопічні та патогенетичні особливості перебігу хронічного гастриту у хворих на ЦД 2 типу у залежності від їх *H.pylori*-статусу та оптимізувати лікувальну тактику ведення хворих на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит у поєднанні з супутнім ЦД 2 типу, шляхом впливу на додаткові патогенетичні ланки формування уражень шлунку на фоні ЦД 2 типу. Отримані у роботі дані мають значення для поглибленого розуміння процесів перебігу хронічного гастриту у хворих на ЦД 2 типу та розуміння ролі *H.pylori* та синдрому надмірного бактеріального росту за умови такої коморбідності.

Показано, що у хворих на хронічний гастрит за наявності *H.pylori* в поєднанні з ЦД 2 типу доцільно на фоні стандартної потрійної антихелікобактерної терапії з пробіотиком застосовувати еупатілін, який підвищує клінічну ефективність лікування та дозволяє покращити показники вуглеводного обміну, стан системи оксиду азоту, посилити антиоксидантний захист організму, поліпшити ендоскопічні та морфологічні характеристики слизової оболонки шлунку та досягти тривалої клінічної ремісії хронічного гастриту. Запропонований спосіб

підвищення ефективності лікування може бути використаний у практичній роботі лікарів.

Отримані результати мають теоретичне та практичне значення у таких галузях медицини, як терапія, сімейна медицина, гастроентерологія, ендокринологія.

Результати роботи використовуються у навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії, внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету, внутрішньої медицини 2 і фтизіатрії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», внутрішньої медицини №2 та медсестринства ДВНЗ «Івано-Франківський національний університет», внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Медичного інституту Сумського державного університету. Матеріали дисертаційної роботи також впроваджені у практичну діяльність терапевтичного відділення КП «Обласна клінічна лікарня відновного лікування та діагностики з обласними центрами планування сім'ї та репродукції людини, медичної генетики Полтавської обласної ради», гастроентерологічного центру КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», гастроентерологічного відділення КП «Харківська обласна клінічна лікарня Харківської обласної ради», відділення гастроентерології і терапії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої» (Харків), гастроентерологічних відділень КПП Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», відділення реабілітації хворих на ЦД санаторію «Березовий гай» ПрАТ «Миргородкурорт» СКК «Миргород».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Здобувачем особисто проведений огляд сучасної наукової літератури за темою, що вивчається, виконано відбір пацієнтів, їх опитування та обстеження, визначення основних сироваткових біохімічних показників, проведено їх систематичний аналіз, математично-статистичну обробку, розроблено спосіб підвищення ефективності лікування *H.pylori*-асоційованого хронічного гастриту на фоні цукрового діабету 2 типу. Мета, завдання, висновки та практичні рекомендації сформульовані разом з науковим керівником.

Повнота викладення результатів роботи в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації. Наукові праці, заявлені автором як оприлюднення матеріалів дослідження, за кількістю і змістом відповідають вимогам до наукових робіт на здобуття наукового ступеню доктора філософії. Результати дисертаційної роботи опубліковані в 14 наукових працях, із них 6 статей (5 належать до фахових наукових видань, рекомендованих ВАК України, 1 – до закордонного видання наукометричної бази SCOPUS) та 7 тез у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій, у тому числі закордоном. Видано 1 інформаційний лист. Опубліковані праці відповідають темі дисертації і повністю відображають її основні положення.

Дотримання правил академічної доброчесності. Дисертаційна робота пройшла перевірку на плагіат у Українській медичній стоматологічній академії. При рецензуванні роботи не виявлено ознак навмисних порушень принципів академічної доброчесності, а саме копіювань результатів інших наукових досліджень, використання текстових запозичень та ідей без авторських посилань, ознак фальсифікації результатів та ін.

Характеристика оформлення та змісту дисертаційної роботи. Дисертаційною роботою, поданою на розгляд, є рукопис, викладений на

222 сторінках друкованого тексту. Обсяг основного тексту складає 6,5 авторських аркуші без урахування таблиць, що займають усю площу сторінки. Робота має класичну структуру, а саме: титульний аркуш, анотацію українською та англійською мовами, зміст, перелік умовних скорочень, вступ, розділ огляду літератури, розділ матеріалів та методів дослідження, 3 розділи результатів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, перелік використаних джерел та додатки. Матеріал досліджень ілюстровано 25 таблицями та 11 рисунками гістологічних препаратів, наведено 3 клінічні випадки, що додатково розкривають суть проведеного дослідження. Робота оформлена відповідно до Державних стандартів та діючих вимог МОН України.

Анотація викладена двома мовами обсягом, що не перевищує 0,3 авторські аркуші. Стисло, але змістовно представлені основні наукові результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення.

Список публікацій здобувача за темою дисертації містить бібліографічні дані про друковані праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації та додатково відображають наукові результати дисертації.

У вступі стисло та послідовно обґрунтовано актуальність проблеми дослідження, сформульовані мета і завдання роботи, визначено об'єкт і предмет дослідження, наводиться наукова новизна, практична значимість, особистий внесок здобувача, повнота оприлюднення та апробація матеріалів дисертації.

Розділ 1 присвячений огляду літератури, в якому автор аналізує сучасні уявлення про визначення, механізми розвитку, клінічні прояви та діагностику хронічного гастриту, у тому числі за умови його поєднання з цукровим діабетом 1 та 2 типів. Окремий акцент зроблено на ролі *H. pylori*

та стану мікробіому у розвитку хронічного гастриту та ЦД 2 типів. У останньому підрозділі розкрито проблемні аспекти лікування хронічного гастриту у хворих на ЦД та описано сучасні підходи до його лікування.

Розділ 2 є описом матеріалів і методів дослідження, у якому детально описаний та обґрунтований дизайн дослідження, пояснено доцільність використання обраних діагностичних методик та принципи їх виконання з посиланням на авторів. Детально розкрито підхід до формування клінічних груп, етапи роботи, наведено деякі аналітичні, клінічні, інструментальні, лабораторні та морфологічні дані. Описано статистичні методики, що використовувались для обробки отриманих результатів.

У розділі 3 проведено порівняльну оцінку гастроінтестинальної клінічної симптоматики та характеру ендоскопічних змін гастродуоденальної зони у хворих із цукровим діабетом 2 типу у порівнянні з хворими на ЦД 1 типу за даними архівного матеріалу. Розкрито особливості ендоскопічних змін гастродуоденальної зони на фоні ЦД 2 типу та визначено особливості клінічного перебігу хронічного гастриту за умови коморбідності з ЦД 2 та 1 типів.

Розділ 4 присвячений особливостям клінічної картини та патогенезу хронічного гастриту на фоні цукрового діабету 2 типу у порівнянні з хворими без ознак порушення вуглеводного обміну. Описано особливості клінічного перебігу хронічного гастриту, його ендоскопічні та морфологічні характеристики у залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу, статусу *H.pylori* та синдрому надмірного бактеріального росту. Розкрито патогенетичні особливості перебігу хронічного гастриту у хворих на ЦД 2 типу на основі вивчення показників системи оксиду азоту, антиоксидантного захисту, стану ендогенної інтоксикації та резистентності слизового бар'єру слизової оболонки гастродуоденальної зони. Окремий підрозділ присвячено стану якості

життя хворих на хронічний гастрит та вивчено вплив наявності ЦД 2 типу у цих хворих на показники психічного та фізичного здоров'я за шкалою SF-36.

У розділі 5 проведено оцінку ефективності призначення еупатіліну хворим на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Розкрито вплив запропонованого лікувального комплексу на клінічний перебіг, морфологічну картину слизової оболонки шлунку, активність каталази, вміст молекул середньої маси та окисно-модифікованих білків, систему оксиду азоту та стан резистентності слизового бар'єру на основі вивчення вмісту фукози та *N*-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові хворих. Обґрунтовано доцільність призначення еупатіліну до антихелікобактерної терапії з пробіотиком хворим на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит у поєднанні з ЦД 2 типу.

У розділі аналізу та узагальнення результатів дослідження систематизовано та логічно викладено отримані результати, підкреслено взаємозв'язки між окремими отриманими даними, проведено порівняльну оцінку отриманих даних з результатами інших авторів, широко розкрито практичну значущість та наукову новизну роботи. Сформовано думку щодо досягнення поставленої мети та задач.

Розділи «Висновки» та «Практичні рекомендації» відповідають меті, завданням дослідження, відображають отримані наукові та практичні результати роботи.

Перелік використаних джерел займає 37 сторінок і включає 312 джерел, з яких 266 латиницею та 46 кирилицею. Глибина літературного пошуку основної частки літературних джерел складає 3-5 років.

Додатки містять інформацію про публікації та апробацію результатів дисертаційної роботи, а також дані щодо впровадження

результатів дисертаційної роботи у освітній процес та лікувальну роботу ряду вищих навчальних та лікувальних закладів України.

Недоліки, зауваження, запитання щодо змісту та оформлення дисертації. Дисертаційна робота за змістом, дизайном дослідження, обсягом та оформленням відповідає темі, спеціальності 222 – Медицина та вимогам МОН України щодо оформлення дисертаційних робіт. Зустрічаються поодинокі орфографічні помилки, слова-русизми. У роботі не виявлено недоліків, що порушують сприйняття інформації чи суттєво впливають на значущість та цінність отриманих результатів. Під час розгляду роботи до дисертанта виникли наступні запитання:

1. Чи відзначалися у Вашому дослідженні особливості в клінічній симптоматиці, ендоскопічній та морфологічній картині в залежності від тривалості ЦД 2 типу у хворих на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит, від віку пацієнтів і варіантів цукрознижувальною терапією?

2. Вами було доведено, що у хворих на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит із супутнім ЦД 2 типу знижується активність конституціональних форм оксиду азоту. Як Ви вважаєте, за рахунок якої з її ізоформ це відбувається?

3. Ви встановили, що призначення еупатіліну до антихелікобактерної терапії з пробіотиком має переваги при лікуванні хворих на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит із супутнім ЦД 2 типу. Як Ви вважаєте, які механізми дії еупатіліну мають основний вплив на досягнення більш тривалої клініко-ендоскопічної ремісії у даної категорії хворих?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертація Радіонової Тетяни Олександрівни «Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного гастриту у хворих на цукровим діабетом 2 типу», виконана на базі Української медичної стоматологічної академії МОЗ України під керівництвом доктора медичних наук,

професора Скрипника Ігоря Миколайовича, є самостійним завершеним дослідженням, що має актуальну тему, містить нові, сучасні, науково обґрунтовані результати щодо вирішення поставленої мети та завдань, відповідає вимогам пункту 11 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету міністрів України №567 від 24.07.2013 року, наказу Міністерства освіти і науки України «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» №40 від 12.01.2017 року, наказу Міністерства освіти і науки України «Про опублікування результатів дисертації на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук» від 23.09.2019 року та Постанови Кабінету Міністрів України «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 06.03.2019 року №167, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Офіційний опонент:

д.мед.н., професор, заступник
директора з наукової роботи,
керівник відділу вивчення
процесів старіння і профілактики
метаболічно-асоційованих
захворювань ДУ «Національний
Інститут терапії ім. Л.Т.Малої
НАМН України»

О.В. Колеснікова

