

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора**

**Осьодло Галини Василівни**

**на дисертаційну роботу Пархоменко Вікторії Володимирівни на тему  
«Клініко-патогенетичні особливості та лікування гастропатій,  
індукованих нестероїдними протизапальними засобами, у хворих на  
ішемічну хворобу серця похилого віку» на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук за фахом 14.01.02 - внутрішні хвороби**

**Актуальність теми.** Одним з найбільш поширених серйозних ускладнень терапії нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) є НПЗЗ-гастропатія, що пов'язано з широким застосуванням даної групи препаратів і необхідністю їх тривалого або постійного прийому. Дані останніх досліджень доводять, що ерозивно-виразкові ушкодження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту наявні, за різними джерелами літератури, у 20-40% пацієнтів, які регулярно приймають НПЗЗ, а у літньому віці збільшується частота розвитку виразок дванадцятипалої кишки у 30% хворих.

Для всіх НПЗЗ, незалежно від їх селективності, характерна здатність пригнічувати синтез простагландинів, основними фізіологічними ефектами яких є: стимуляція секреції захисних гідрокарбонатів і слизу, активація проліферації клітин у процесах нормальної регенерації і посилення місцевого кровотоку в слизовій оболонці. При прийомі цих сполук знижується рівень простагландину і оксиду азоту, що несприятливо позначається на кровообігу в слизовій оболонці шлунка (СОШ) і створює додатковий ризик її ушкодження. Зміна балансу захисних і агресивних механізмів шлунка призводить до формування виразок і розвитку ускладнень: кровотеч, перфорації, пенетрації.

Тривалий час у розвитку НПЗЗ-гастропатії неоднозначно трактувалася можлива роль інфекції *H. pylori*. Згідно з даними проведених метааналізів, Маастрихтського консенсусу V, інфекція *H. pylori* і прийом НПЗЗ визнані незалежними факторами ризику розвитку гастродуоденальних виразок і

виразкових кровотеч, тому потребує подальшого вивчення вплив Н.рyлогі на клініко-ендоскопічні прояви, патогенетичні механізми ураження СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатії з супутньою ішемічною хворобою серця (ІХС) у осіб похилого віку.

Не менш важливим залишається питання цитопротективної терапії, яка активує захисні механізми слизового бар'єру, на фоні прийому кислотосупресивних засобів, що рекомендовані консенсусом ICONG-2018, а саме застосування трави *Artemisiae asiatica Nakai* – природного цитопротектору за рахунок наявності в його складі еупатіліну, який має антиоксидантні, протизапальні та цитопротективні властивості. З цієї точки зору дисертаційна робота Пархоменко В.В., яка присвячена вивченню впливу даного препарату на патогенетичні механізми синтропії у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку є актуальною та своєчасною.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментами двох науково-дослідницьких робіт кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії МОЗ України: «Розробка нових методів профілактики, лікування та реабілітації захворювань органів травлення у хворих з поліморбідною патологією на підставі вивчення патогенетичних ланок формування синтропії» (№ держреєстрації теми 0111U004881) та «Удосконалення діагностичних підходів та оптимізація лікування захворювань органів травлення у поєднанні з іншими хворобами систем організму» (№ держреєстрації 0117U000300). Здобувач є безпосереднім співвиконавцем вищезазначених тем.

**Новизна дослідження та одержаних результатів.** Знайшли подальшого вивчення особливості розвитку ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку та визначені провідні патогенетичні чинники розвитку синтропії: доза та тривалість прийому НПЗЗ, активація оксидативного стресу, зниження



захисних властивостей слизового бар'єра, ендотеліальна дисфункція, інфікування *H. pylori*.

Уперше доведено, що інфікування *H. pylori* у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку є незалежним предиктором активації процесів деполімеризації глікопротеїнів слизового шару шлунка та вільнорадикального окиснення, ендотеліальної дисфункції за рахунок зростання активності iNOS і накопичення пероксинітритів на фоні ерозивно-виразкових ушкоджень, активного запального процесу в СОШ, що характерні для розвитку *H. pylori*-асоційованої гастропатії.

Уперше вивчений вплив кислотосупресивної та АГБТ та їх комбінації з еупатіліном на патогенетичні механізми ушкодження СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку, що характеризується нормалізацією вмісту глікопротеїдів, пригніченням активності оксидативного стресу, нормалізацією показників NO-системи на фоні загоєння ерозивно-виразкових ушкоджень, зниження активності проявів запалення, нормалізації стану мікроциркуляторного русла в СОШ.

**Практичне значення результатів дослідження.** Отримані здобувачем результати мають практичну значущість у клініці внутрішніх хвороб, гастроентерології, кардіології, сімейній медицині, геронтології. Клінічне дослідження дало змогу оптимізувати лікувальну тактику патогенетично обґрунтованого лікування хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку шляхом впливу на механізми формування синтропії. Показано, що основними факторами, які визначають тяжкість НПЗЗ-гастропатії з супутньою ІХС похилого віку, є вік пацієнтів, кількість та тривалість прийому НПЗЗ, стан резистентності слизового бар'єра СОШ, оксидативний стрес, активація iNOS з накопиченням метаболітів обміну NO на фоні зниження активності eNOS у сироватці крові, інфікування *H. pylori*.

Обґрунтовано вибір еупатіліну з метою проведення гастроцитопротекторної терапії у пацієнтів із НПЗЗ-гастропатією та супутньою ІХС похилого віку на фоні кислотосупресивної або АГБТ.

Результати дисертаційної роботи широко впроваджені в практичну роботу лікувальних закладів України та в навчальний процес кафедр терапевтичного профілю вищих медичних навчальних закладів України.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірність.** У дисертаційній роботі здобувачем обстежено достатню кількість хворих – 125 пацієнтів, які перебували на лікуванні в гастроентерологічному відділенні КП «Полтавський обласний клінічний госпіталь для ветеранів війни». Обсяг проведених досліджень цілком достатній для проведення належного аналізу отриманих результатів та його узагальнення.

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що були сформульовані дисертантом, ґрунтуються на підставі результатів досліджень, які виконані на сучасному методологічному рівні. Здобувачкою використані інформативні клінічні, біохімічні, інструментальні методи дослідження, а також сучасні методи статистичної обробки даних.

Застосування методів варіаційної статистики та кореляційного аналізу підтверджують достовірність отриманих результатів, а логічність висновків і рекомендацій дозволяють стверджувати про обґрунтованість наукових положень, сформульованих у дисертації.

Отримані результати оприлюднені та отримали схвалення на міжнародних, регіональних наукових форумах та у фахових виданнях.

**Побудова та зміст дисертації.** Дисертаційна робота побудована за загальноприйнятим планом і по своїй структурі цілком відповідає усім вимогам до дисертаційних робіт. Робота викладена сучасною літературною українською мовою з мінімальною кількістю помилок.

Робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 2 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, містить додатки.



У вступі наведені актуальність обраного наукового напрямку, сформульовані мета та завдання дослідження, визначені наукова новизна та практичне значення отриманих даних, особистий внесок здобувача, апробація результатів, представлені обсяг і структура дисертації.

Розділ 1 – огляд літератури – містить детальний аналіз сучасних наукових даних щодо патогенезу та лікування НПЗЗ-гастропатій у хворих похилого віку із супутньою ішемічною хворобою серця. Особлива увага приділена висвітленню нових уявлень про роль НПЗЗ та *H. pylori* в механізмах ураження слизового бар'єра шлунка. Окремим підрозділом наведені особливості механізмів вікових змін слизового бар'єру гастродуоденальної зони. Дисертантом розглянуті сучасні принципи цитопротекторної терапії НПЗЗ-гастропатій.

У розділі 2 наведена клінічна характеристика обстежених хворих, представлені критерії включення та виключення, дизайн дослідження, детально описані застосовані методи клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Наведена характеристика застосованих сучасних методів математико-статистичного аналізу.

У розділі 3 наведені результати власних досліджень вивчення клініко-патогенетичних, ендоскопічних та морфологічних особливостей розвитку НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ішемічною хворобою серця. Дисертантом доведений вплив інфікування *H. pylori* на клінічний перебіг захворювання, активність оксидативного стресу, потенціалу NO-системи та структурних змін СОШ у хворих на НПЗЗ-гастропатію у поєднанні з ішемічною хворобою серця у хворих похилого віку. Автором доведено, що *H. pylori*, тривалість та доза одночасного прийому НПЗЗ, наявність виразкової хвороби в анамнезі є визначальними факторами клінічних проявів синтропії. Заслуговують на увагу отримані дані вивчення стану слизового бар'єра СОШ. Так, автором виявлене зниження резистентності слизового бар'єра у хворих на НПЗЗ-гастропатію з супутньою ІХС похилого віку за відсутності інфікування *H. pylori*, що характеризується зростанням концентрації

N-ацетилнейрамінової кислоти на фоні зниження вмісту фукопротеїдів у сироватці крові хворих. Розділ закінчується логічним висновком щодо складності патогенетичних механізмів розвитку НПЗЗ-гастропатії з супутньою ІХС у хворих похилого віку.

Розділ 4 присвячений оцінці патогенетичного впливу еупатіліну на клінічні, біохімічні, ендоскопічні та гістоморфологічні особливості перебігу НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ішемічною хворобою серця. Здобувачка детально висвітлила особливості клінічного перебігу НПЗЗ-гастропатії з супутньою ІХС у хворих похилого віку в динаміці лікування, особливо зазначена роль еупатіліну на фоні кислотосупресивної або АГБТ у відновленні слизового бар'єра, зниженні активності оксидативного стресу та нормалізації показників NO-системи. Заслужують на увагу результати гістоморфологічних досліджень, які досить ретельно представлені в даному розділі, і доводять позитивний вплив еупатіліну на структурні зміни СОШ, що підтверджується відсутністю фовеолярної гіперплазії, набряку слизової оболонки, підвищеним слизоутворенням, нормалізацією складових мікроциркуляторного русла.

Розділ «Аналіз і узагальнення результатів дослідження», містить глибокий аналіз і співставлення результатів досліджень з науковими даними.

Висновки та практичні рекомендації відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних літературних посилань (266 найменувань, із них 69 кирилицею, 197 латиницею).

Робота достатньо ілюстрована 15 таблицями, 28 рисунками, 4 клінічними випадками, містить додатки.

**Повнота викладання матеріалів дисертаційної роботи в опублікованих працях і авторефераті.** Основні положення дисертаційної роботи, висновки та практичні рекомендації, сформульовані в дисертації, достатньо представлені в фахових наукових виданнях. За темою дисертації



опубліковано 7 наукових праць, у тому числі 5 статей у фахових наукових виданнях України та 2 тез у матеріалах конференцій. Видано 1 інформаційний лист.

Зміст автореферату повністю відповідає тексту дисертації.

### **Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення**

У роботі мають місце незначні недоліки, які суттєво не впливають на загальний висновок:

1. У дисертації мають місце поодинокі стилістичні та орфографічні огріхи.
2. У переліку літературних посилань 35 % робіт більше, ніж п'ятирічної давнини.

Проте, вищезазначені зауваження та недоліки не носять принципового характеру і суттєво не зменшують позитивної оцінки дисертаційної роботи, не впливають на достовірність висновків.

Пропоную здобувачеві у порядку дискусії відповісти на такі запитання:

1. Чи зустрічались серед обстежених Вами пацієнтів випадки НПЗЗ-індукованої ентеро-, коло- і гепатопатії?
2. Які механізми впливу еупатіліну на стан ендотеліальної дисфункції та слизової оболонки шлунка?
3. Яка максимальна тривалість безперервного застосування еупатіліну, згідно даних літератури та Вашого досвіду, може бути рекомендована в клінічній практиці?

### **Висновок**

Дисертаційна робота Пархоменко Вікторії Володимирівни на тему «Клініко-патогенетичні особливості та лікування гастропатій, індукованих нестероїдними протизапальними засобами, у хворих на ішемічну хворобу серця похилого віку» є закінченим науковим дослідженням, в якому вирішена актуальна наукова задача внутрішньої медицини – підвищення ефективності лікування НПЗЗ-гастропатії у хворих похилого віку з супутньою ІХС шляхом

вивчення патогенетичних механізмів синтропії та розробки лікувальних комплексів задля корекції виявлених порушень з включенням цитопротектору – еупатіліну.

За актуальністю обраної теми, науковою новизною, практичною значущістю отриманих результатів відповідають вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (із змінами) щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук та паспорту спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Начальник кафедри військової терапії  
Української військово-медичної  
академії МО України  
Заслужений лікар України  
д.мед.н., професор



Осьодло Г.В.

Начальник військово-особового  
складу та стройового  
Української ВМА  
полковник

О.В. ПРУТ