

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента професора Пасієшвілі Л.М. на дисертаційну роботу на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби Антоненко Антоніни Володимирівни на тему «Особливості виникнення і прогнозування та підвищення ефективності лікування гастропатій, спричинених прийомом нестероїдних протизапальних препаратів, у хворих на остеоартроз»**

**Актуальність.** На сьогоднішній день остеоартроз – одне з найбільш розповсюджених ревматичних захворювань. Адекватне знеболення з використанням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) є важливим компонентом лікування остеоартрозу. Для досягнення знеболювального ефекту нерідко доводиться вдаватися до високих доз та тривалого прийому НПЗП, що підвищує ризик розвитку гастропатій, асоційованих з прийомом цих засобів.

В рандомізованих багатоцентрових дослідженнях SCUR, OPPULENT, ASTRONAUT, OMNIUM було доведено беззаперечну перевагу інгібіторів протонної помпи (ІПП) перед блокаторами H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів і аналогами простагландину E<sub>2</sub> в лікуванні НПЗП-гастропатій.

Однак тривале зниження кислої шлункової секреції призводить до гіпоацидності. За даними літератури встановлено, що зі збільшенням тривалості гіпоацидності шлункового соку посилюється деградація колагенових та неколагенових білків слизу з подальшим руйнуванням слизового бар'єру, порушення резистентності та зниження інтенсивності регенераторних процесів та розвиток дисбіозу в кишківнику.

Отже, сучасні схеми лікування ОА та НПЗП-гастропатій не враховують розвиток дисбіозу, спричиненого НПЗП та ІПП. Дослідження участі пробіотичних штамів, які здатні відновлювати порушені мікробіоценози травного тракту, у підтриманні гомеостазу слизової оболонки шлунка є без сумніву актуальними.

Останнім часом з'явилися дані про можливий вплив адипокінів на гастродуоденальний комплекс. Зокрема, в іноземних роботах з'явилася інформація про експресію лептину і в шлунковому епітелію. До кінця фізіологічна роль лептину, синтезованого в шлунковому епітелію, є невивченою, однак на тваринних моделях було продемонстровано гастропротективний ефект лептину.

Вивчення і вирішення цих питань, їх обґрунтування є надзвичайно важливими для теорії і практики та розроблення нових підходів до лікування і профілактики ускладнень НПЗП-гастропатій.

**Мета роботи** полягала в підвищенні якості прогнозування та ефективності лікування гастропатій, спричинених прийомом нестероїдних протизапальних препаратів у хворих на остеоартроз, шляхом комплексної терапії інгібіторів протонної помпи і мультипробіотика.

Робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця і є фрагментом НДР «Розробка та впровадження науковообґрунтованих алгоритмів ранньої діагностики і диференційованого лікування коморбідної патології органів травлення, серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату з урахуванням впливу екзогенних чинників, психологічного стану і статеві-вікового аспекту» (2015-2017 рр., № держреєстрації - 0115U000911).

Основними завданнями було: дослідити гісто-морфологічні особливості слизової оболонки шлунка у пацієнтів з остеоартрозом на фоні довготривалого прийому нестероїдних протизапальних препаратів, дослідити зв'язок між станом слизової оболонки шлунка у пацієнтів з остеоартрозом на фоні довготривалого прийому нестероїдних протизапальних препаратів та рівнем лептину в сироватці крові, оцінити кількісний і якісний склад кишкової мікрофлори у пацієнтів з остеоартрозом на тлі довготривалого прийому нестероїдних протизапальних препаратів, оцінити ефективність стандартного та

комплексного лікування гастропатій, асоційованих з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів.

**Методи дослідження.** У роботі використано загально-клінічні, біохімічні, ендоскопічні, гістологічні, мікробіологічні (визначення кількісного і якісного складу мікрофлори), імунологічні (визначення лептину в сироватці крові) та статистичні методи.

**Наукова новизна роботи** полягає в тому, що вперше показано, що при тривалому прийомі нестероїдних протизапальних препаратів у пацієнтів з остеоартрозом відмічаються кількісні та видові зміни кишкової мікрофлори.

Дисертанткою вперше продемонстровано, що за умов відновлення індигенної мікрофлори мультипробіотиком спостерігається пришвидшення загоєння ерозивно-виразкових дефектів слизової оболонки шлунка у пацієнтів з довготривалим прийомом НПЗП. В роботі показана динаміка змін морфометричних показників слизової оболонки шлунка на фоні лікування гастропатій, асоційованих з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів, у хворих на остеоартроз. У пацієнтів, які отримували комплексне лікування НПЗП-гастропатій відмічалось достовірно вищий ріст епітелію в антральному відділі шлунка, що пов'язано з гастропротективними властивостями пробіотиків.

Робота, разом з багаточисельними науковими працями, інформаційним листом про нововведення має практичне значення для діагностики і лікування НПЗП-гастропатій. Матеріали роботи впроваджені в лікувальний процес в лікувальному закладі, на що є акт впровадження та в початковий процес на кафедрі внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Матеріали дисертації широко висвітлені на наукових форумах на вітчизняному і міжнародному рівнях.

Автором зроблено великий особистий внесок в дизайн дослідження, особисто проаналізовано наукову літературу за темою дисертації, проведено

науковий інформаційний та патентний пошук, проведено гістологічний та морфометричний аналіз матеріалу, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, отримання актів впровадження, висвітлення на міжнародних форумах.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 18 наукових праць (5 з яких – одноосібні), з них: 5 статей у наукових фахових виданнях, 3 статті у міжнародних журналах з індексацією в міжнародній наукометричній базі SCOPUS, 3 тез доповідей у матеріалах вітчизняних наукових конференцій, 5 тез у матеріалах закордонних наукових конференцій; 1 інформаційний лист.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 154 сторінках і складається з вступу, огляду літератури, розділу з описанням матеріалу та методів дослідження, чотирьох розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку використаної літератури, що включає 317 джерел, з них 74 кирилицею, 243 латиницею. Робота ілюстрована 17 таблицями та 18 малюнками.

Вступ написано логічно, конкретно, висвітлені мета роботи, завдання, об'єкт та предмет дослідження, зв'язок роботи з науковими темами, особистий внесок автора у виконання роботи, публікації, участь в наукових форумах, наукова новизна та практичне значення дисертаційної роботи.

Дисертація Антоненко А.В. викликає добре враження, має наукову новизну та ще більшу практичну значимість, написана гарною українською мовою, грамотно.

**Перший розділ** має 5 підрозділів (патогенетичні механізми розвитку гастропатій, асоційованих з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів, у хворих на остеоартроз; морфологічні особливості уражень слизової оболонки шлунка, індукованих нестероїдними протизапальними препаратами; роль лептину у механізмах цитопротекції в слизовій оболонці шлунка у пацієнтів з остеоартрозом на фоні довготривалого прийому нестероїдних протизапальних препаратів; місце інгібіторів протонної помпи в лікуванні НПЗП-гастропатій; роль пробіотичних бактерій у захисних реакціях

слизової оболонки шлунка), де описано механізмі ушкоджуючої дії НПЗП на слизову оболонку шлунка, роль *H. pylori* в патогенезі виникнення НПЗП-гастропатій, роль мікрофлори в підтримці гомеостазу організму.

Автор вказує, що питання класифікації НПЗП-гастропатії по сьогоднішній день викликає певну дискусію: багато вітчизняних гастроентерологів відмовляються визнавати нозологічну самостійність цього діагнозу, пропонуючи відносити гастропатію, асоційовану з прийомом НПЗП, до широкого кола “симптоматичних виразок”.

Дисертантка звертає увагу на роль цитокіноподібного гормону лептину в контролі різних фізіологічних процесів. Важливо, що в літературі є поодинокі роботи, де описана гастропротективна роль лептину. В огляді наводяться світові дані відносно кореляції лептину та *H. pylori*.

Говорячи про лікування НПЗП-гастропатії, автор відзначає літературні дані про беззаперечну перевагу ІПП перед блокаторами  $H_2$ -гістамінових рецепторів, аналогами простагландину, плацебо. В той же час дисертантка звертає увагу, що тривале застосування ІПП, які знижують шлункову секрецію за рахунок впливу на  $H^+/K^+$ -АТФазу шляхом ковалентного зв'язку з цистеїновими залишками протонної помпи, призводить до гіпоацидності. Гіпоацидність шлункового соку, яка виникає на фоні тривалого прийому ІПП, як і зменшення кислотності шлункового соку з будь-якої причини призводить до надмірного бактеріального росту в ротовій порожнині.

В кінці автор підкреслює необхідність включення пробіотиків у комплексну терапію лікування гастропатій, спричинених прийомом НПЗП. Враховуючи, що на сьогоднішній день на фармацевтичному ринку існує безліч пробіотиків, автор надає перевагу мультиштамним пробіотикам, враховуючи дані попередніх досліджень, проведених на моделях щурів.

Взагалі огляд літератури написано логічно і професійно. Автор показала себе як знавець сучасних міжнародних класифікацій, останніх публікацій відповідно до обраної теми дисертації.

**Другий розділ** присвячено «матеріалу і методам», який складається з 5 підрозділів (загальна клінічна характеристика хворих, ендоскопічне дослідження, діагностика *Helicobacter pylori*, визначення видового і кількісного складу мікрофлори товстої кишки, визначення сировоткового рівня лептину, методи статистичної обробки отриманих результатів. Вказано, що було обстежено 94 хворих на ОА, які регулярно більше 1 місяця приймали неселективні НПЗП з терапевтичною метою, серед них 32 чоловіки (34%) та 62 жінки (66%) у віці від 44 до 76 років (середній вік  $64,1 \pm 0,79$  років), що перебували на лікуванні у терапевтичному, неврологічному, кардіологічному, гастроентерологічному відділеннях Державного Закладу “Республіканської клінічної лікарні Міністерства охорона здоров’я України”. Всі обстежені були розділені на дві групи: 1 група - пацієнти з НПЗП-гастропатією (63 пацієнти); 2 група - пацієнти без видимих уражень слизової оболонки шлунка (31 пацієнт). З метою оцінки характеру ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, зокрема гастродуоденальної зони, проводили ендоскопічне дослідження (ЕФГДС).

Лікування хворих проводилось відповідно до сьогоденних європейських вимог та Протоколів.

**Третій розділ** висвітлює гісто-морфологічну характеристику слизової оболонки шлунка у пацієнтів з остеоартрозом на фоні довготривалого прийому нестероїдних протизапальних препаратів.

Дисертант підкреслює, що у пацієнтів з довготривалим прийомом НПЗП при проведенні ЕФГДС в більшій кількості випадків були виявлені ураження шлунка. Так, відповідно до отриманих даних, множинні ерозії антрального відділу шлунка спостерігались у 45 (47,9%) пацієнтів, поодинокі ерозії спостерігались у 18 (19,1%) пацієнтів. У 31 пацієнта видимі ураження слизової оболонки шлунка не відмічались (32,9%).

В своїй роботі автор вказує на відсутність корелятивного зв’язку між клінічними проявами НПЗП-гастропатій та їх ендоскопічними ознаками.

Дисертантка проаналізувала частоту виявлення гістологічних ознак НПЗП-гастропатії. Було виявлено, що фовеолярна гіперплазія слизової оболонки спостерігалась у 42 (66,7%) пацієнтів, проліферація гладком'язових клітин у власну пластинку – у 26 (41,3%) пацієнтів, видовження ямок – у 36 (57,1%) пацієнтів, повнокрів'я судин слизової оболонки – у 31 (49,2%) пацієнта. Жодна з наведених ознак не була присутня абсолютно у всіх пацієнтів.

Автором детально описані гістологічні особливості тіла та антрального відділу шлунка у пацієнтів з НПЗП-гастропатією та в групі без видимих уражень слизової оболонки шлунка. Дисертантом встановлено, що в антральному відділі у пацієнтів з НПЗП-гастропатією переважав помірно виражений гастрит I ступеня активності, на відміну від пацієнтів без видимих змін в СОШ, де частіше було діагностовано слабо виражений неактивний гастрит.

У всіх пацієнтів були визначені морфометричні показники, зокрема висота епітелію в антральному відділі шлунка та середній розмір парієтальних клітин. В роботі вдалося показати, що висота епітелію в антральному відділі шлунка в групі пацієнтів без видимих змін слизової оболонки шлунка була достовірно вищою на 12,8% ( $p < 0,001$ ), ніж в групі з НПЗП-гастропатією. Площа поперечного перерізу парієтальних клітин у пацієнтів з довготривалим прийомом НПЗП, незалежно від наявності чи відсутності ерозій, була достовірно нижчою ( $p < 0,001$ ), ніж в контрольній групі.

**Четвертий розділ** присвячено зв'язку між станом слизової оболонки шлунка у пацієнтів з остеоартрозом на фоні довготривалого прийому нестероїдних протизапальних препаратів та рівнем лептину в сироватці крові. Дисертант в роботі звертає увагу на наявність міцного корелятивного зв'язку між рівнем лептину та масою тіла ( $r = 0,65$ ;  $p = 0,0001$ ), між віком пацієнтів та сировотковим рівнем лептину не було виявлено достовірного кореляційного зв'язку. Важливе місце в своїй роботі автор надає *H. pylori*. При порівнянні рівнів лептину в крові в залежності від *H. pylori* було виявлено, що в пацієнтів з

НПЗП-гастропатією без *H. pylori* рівень сировоткового лептину був статистично вищим, на відміну від пацієнтів з *H. pylori* без видимих ерозивних змін СОШ ( $p = 0,004$ ).

При аналізі гістологічної картини залежно від сировоткового рівня лептину показано, що кореляція між ступенем та стадією гастриту та безпосередньо рівнем лептину – відсутня.

**П'ятий розділ висвітлює «Кількісний і якісний склад кишкової мікрофлори у пацієнтів з остеоартрозом на тлі довготривалого прийому нестероїдних протизапальних препаратів».**

Автор вказує, що у всіх пацієнтів з довготривалим прийомом НПЗП якісний і кількісний склад мікрофлори шлунка зазнавав суттєвих змін. Більш виражені зміни спостерігались у пацієнтів з НПЗП-гастропатіями. Так, у пацієнтів з ерозивними ураженнями слизової оболонки шлунка колонізація *Escherichia coli* становила  $(1,34 \pm 0,30) \times 10^6$ , що в 37 разів ( $p < 0,01$ ) перевищувала показник в контрольній групі. Колонізація *Enterococcus* у пацієнтів з НПЗП-гастропатіями збільшувалась в 129 разів ( $p < 0,001$ ) і становила  $(9,3 \pm 0,4) \times 10^2$ . В 151 раз ( $p < 0,01$ ) зростала концентрація *Staphylococcus epidermidis*. Концентрація *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* зменшувались у 100 ( $p < 0,001$ ) і 1200 разів ( $p < 0,01$ ) відповідно. Дисертантка підкреслює, що зниження числа анаеробних представників постійної мікрофлори створює умови для розвитку умовно-патогенних мікроорганізмів: ентеробактерій, стафілококів, грибів *Candida*.

Таким чином, при порівнянні двох груп пацієнтів з НПЗП-гастропатіями в залежності від наявності чи відсутності *H. pylori*, в *H. pylori*-позитивних пацієнтів відмічалось збільшення рівня колонізації грибів роду *Candida* у 8 разів. Крім того, в цій групі пацієнтів з *H. pylori* висівалась *Klebsiella*.

Автор в своїй роботі підкреслює, що з віком спостерігаються значні зміни в шлунково-кишковому тракті. У зв'язку із фізіологічними змінами в кишечнику, послабленням моторної функції, надмірним ростом умовно-



патогенної флори, пригніченням імунної системи особи похилого віку є більш схильними до гастро-інтестинальних порушень. Відповідно до отриманих даних, НПЗП посилюють явища дисбіозу, впливаючи на якісний та кількісний склад транзиторної мікрофлори у пацієнтів з довготривалим прийомом цього класу препаратів.

Проаналізувавши результати якісного та кількісного складу в мікрофлорі кишківника у пацієнтів з НПЗП-гастропатіями, дисертантка зазначила, що суттєвих змін в якісному та кількісному складі мікробіоценозу товстого кишечника у пацієнтів з НПЗП-гастропатією в залежності від віку виявлено не було. Спостерігались лише відмінності в облигатній мікрофлорі. Так, зміни концентрації *Bifidobacterium* залежали від віку ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів до 60 років концентрація *Bifidobacterium* становила  $(11,0 \pm 2,3) \times 10^6$ , у пацієнтів 61-70 років -  $(8,7 \pm 2,2) \times 10^6$ , у пацієнтів старше 70 років -  $(1,8 \pm 0,3) \times 10^5$ . У пацієнтів старше 60 років в аналізі калу було виявлено *Klebsiella*, на відміну від пацієнтів віком менше 60 років, у яких *Klebsiella* не висівалась.

**Шостий розділ присвячений «Оцінці ефективності лікування гастропатій, асоційованих з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів».**

В роботі дисертантом проаналізовано ефективність лікування гастропатій, спричинених прийомом НПЗП, за допомогою стандартної схеми лікування (ІПП) та комплексного лікування (ІПП з додаванням мультипробіотика). Було відібрано 60 пацієнтів із НПЗП-асоційованими ерозіями антрального відділу шлунка. У пацієнтів переважали множинні ерозії, які досягали 0,3-0,5 см в діаметрі та виглядали як поверхневі сплюснені дефекти слизової з геморагічним покриттям на тлі незміненої чи гіперемованої слизової оболонки шлунка. Пацієнти першої (контрольної) групи впродовж 28 днів для лікування використовували препарат пантопразол у дозі 20 мг 2 рази на добу щоденно. Пацієнти другої групи (основної) одночасно з пантопразолом 20 мг 2 рази на добу щоденно вживали мультипробіотик у дозі 1 пакетик 1 раз на добу

протягом 20 днів. У пацієнтів обох груп основні демографічні параметри, морфометричні характеристики СОШ і видові кількісні та якісні особливості мікрофлори кишечника статистично достовірно не відрізнялись між собою. Дисертант вілмітила різницю в лікуванні НПЗП-гастропатій на користь комплексного лікування.

При аналізі гістологічних результатів показано, що при комплексному лікуванні відмічається зменшення ступеня запалення та активності як в антральному, так і в фундальному відділах шлунка ( $p < 0,001$ ). При оцінці морфометричних показників СОШ відмічали достовірне збільшення висоти епітелію на 23,6% ( $p < 0,001$ ).

Дисертантка звернула увагу, що через 1 місяць після проведеного комплексного лікування ІПП та мультипробіотиком видимі ураження СОШ були відсутні у всіх пацієнтів ( $\chi^2=60,0$ ;  $p < 0,0001$ ), на відміну від контрольної групи, де кількість ерозивних уражень зменшувалась, однак повністю не зникала.

Крім того, автор звернув увагу, що додавання до стандартної схеми лікування ІПП мультипробіотика призводило до зменшення явищ дисбіозу за рахунок підвищення рівнів облігатроної мікрофлори та зменшення концентрації *Enterococcus*, *E. coli* та грибів роду *Candida*.

**Розділ «Аналіз та узагальнення отриманих результатів»** написаний логічно, дає повністю відповіді на поставлені завдання в роботі у співставленні з існуючими в літературі.

Висновків 5, які логічно витікають із суті дисертаційної роботи.

Автореферат відповідає змістові дисертаційної роботи.

Слід відзначити, що робота написана грамотно, без суттєвих зауважень.

### Запитання для дискусії

1. Чим на Вашу думку можна пояснити прискорення процесів епітелізації в слизовій оболонці шлунка у пацієнтів, які приймали комплексну терапію?
2. Як на Вашу думку можна пояснити підвищений рівень лептину у пацієнтів з НПЗП-гастропатією?
3. Чи використовували пацієнти впродовж періода спостереження хондропротектори?

Ці запитання не впливають на оцінку дисертаційної роботи Антоненко А.В., яка є новаторською у вітчизняних дослідженнях.

### **Висновок про відповідність дисертації**

Дисертаційна робота Антоненко Антоніни Володимирівни «Особливості виникнення і прогнозування та підвищення ефективності лікування гастропатій, спричинених прийомом нестероїдних протизапальних препаратів, у хворих на остеоартроз» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02. – внутрішні хвороби представляє собою закінчену наукову роботу, яка присвячена актуальній та недостатньо вивченій проблемі - оптимізації лікування гастропатій, асоційованих з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів.

В роботі отримано нові, науково-обґрунтовані дані про особливості перебігу НПЗП-гастропатій у хворих на остеоартроз та розроблено шляхи вдосконалення діагностики та оптимізації лікування гастропатій, асоційованих з прийомом НПЗП.

Дисертаційна робота має наукове та практичне значення в клінічній практиці, широко висвітлена в друкованих працях, на наукових форумах, в тому числі міжнародних, впроваджена в лікувальний та педагогічний процес.

Дисертація виконана на достатній кількості клінічного матеріалу. Наукові результати достовірні, що підтверджується статистичними даними; висновки і рекомендації обґрунтовані та чітко сформульовані в роботі. Положення, висвітлені автором дисертації, достатньо аргументовані, логічно пов'язані з

одержаними результатами і переконливо підкріплені даними наукової літератури.

Одержані результати дозволили підвищити ефективність діагностики та лікування гастропатій, асоційованих з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів.

Дисертація відповідає спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби та вимогам п. 11 “Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань старшого наукового співробітника», затверджених Постановою Кабінета Міністрів України №567 від 24. 07. 2013 г.

**Завідувач кафедри загальної практики -  
сімейної медицини та внутрішніх хвороб  
Харківського національного медичного  
університету МОЗ України,  
д.мед.н., професор**



**Л.М. Пасієшвілі**