

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри внутрішньої медицини
№ 3 та ендокринології Харківського національного медичного університету,
професора Журавльової Лариси Володимирівни на дисертацію
Капітун Алли Григорівни на тему: «Роль антиагрегантної терапії
ацетилсаліциловою кислотою у виникненні клінічних проявів та морфологічних
змін слизової оболонки шлунка в умовах інфікування гелікобактерною інфекцією
та лікування інгібіторами протонної помпи (клініко-експериментальне
дослідження)», подану до захисту у створену для разового захисту спеціалізовану
вчену раду ДФ 05.600.138, що утворена згідно наказу ректора ЗВО Вінницького
національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 72 від 25 квітня 2025
року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 9 від 24 квітня
2025 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту
дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона
здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»**

Ступінь актуальності обраної теми

Ацетилсаліцилова кислота є одним із найвідоміших антитромбоцитарних засобів, що широко застосовується для профілактики тромботичних ускладнень при серцево-судинних захворюваннях. Препарати цієї групи здатні безпосередньо проникати у клітини слизової оболонки шлунка в умовах кислого середовища, порушуючи слизово-бікарбонатний бар'єр та спричиняючи зворотну дифузію іонів водню, що призводить до пошкодження клітин покривного епітелію. Токсична дія АСК спричиняє утворення продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів, які беруть участь у пошкодженні слизової оболонки шлунка та руйнуванні мукополісахаридів. Доведено, АСК, як представник НПЗП, може безпосередньо інгібувати синтез муцину та секрецію бікарбонатів, оскільки хімічний зв'язок із фосфоліпідами слизової оболонки шлунка знижує її гідрофобність. Частота і структура уражень слизової оболонки шлунка при застосуванні АСК демонструють суттєву залежність від дози препарату, тривалості його прийому, супутніх захворювань та генетичних факторів. АСК є одним із найбільш поширених препаратів, що застосовуються для профілактики та лікування

ішемічних серцево-судинних захворювань, однак її використання пов'язане з підвищеним ризиком ушкодження слизової оболонки шлунка.

Тому, дисертаційна робота Алли Григорівни Капітун на тему: «Роль антиагрегантної терапії ацетилсаліциловою кислотою у виникненні клінічних проявів та морфологічних змін слизової оболонки шлунка в умовах інфікування гелікобактерною інфекцією та лікування інгібіторами протонної помпи (клініко-експериментальне дослідження)» є актуальною та важливою як для наукової так і для практичної діяльності, оскільки має на меті створення наукового підґрунтя для оптимізації використання АСК та інгібіторів протонної помпи у хворих із серцево-судинною патологією.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача

Дисертація виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова на кафедрі внутрішньої та сімейної медицини, як ініціативна наукова тематика «Оцінка сучасного стану поширеності найбільш розповсюджених захворювань на первинній ланці надання медичної допомоги та розробка заходів по їх превенції» (номер держреєстрації 0124U002527). Науковий рівень дисертаційного дослідження достатньо високий, зумовлений використанням сучасних інформативних методів клінічних та морфологічних досліджень, ґрунтовній статистичній обробці отриманих результатів, що дало можливість узагальнити отримані дані, зробити відповідні висновки, які відповідають завданням дослідження. У наукових публікаціях здобувача відображені основні наукові досягнення і практичні здобутки, які витікають із дисертаційного дослідження. За результатами дисертаційної роботи опубліковані 9 наукових робіт, які є сучасними та актуальними публікаціями. Публікації включають 4 статті у виданнях, рекомендованих пп.8, 9 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішень разової ради закладу вищої освіти наукової установи про присудження доктора філософії» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 № 44 (зі змінами), 2 статті у інших виданнях України та 3 тез у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій та конгресів. В обговоренні використано

достатню кількість літературних джерел (109 – латиницею, 16 – кирилицею). Висновки та практичні рекомендації відповідають поставленим завданням і отриманим результатам дослідження.

**Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних
результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в
опублікованих працях**

Отримані здобувачкою результати досліджень та основні положення й висновки дисертації містять наукову новизну. Вперше серед дорослого населення мешканців Вінницького регіону було вивчено поширеність диспепсії за допомогою опитувальника FSSG. Вивчено вплив ацетилсаліцилової кислоти на розвиток диспептичних проявів у пацієнтів з патологією серцево-судинної системи за допомогою опитувальника GSRS. Було проведено клінічний аналіз гастропротективного впливу пантопразолу у хворих, що приймають АСК, за допомогою опитувальника GSRS. Експериментальним методом вивчено морфологічні особливості ураження слизової оболонки шлунка у щурів при використанні антиагрегантів та пантопразолу в еквіваленті людських доз. У пацієнтів із патологією CCC вперше вивчено вплив АСК в дозі 75 мг на рівень пепсиногену I в залежності від Н.р. статусу та прийому пантопразолу.

В опублікованих наукових роботах за темою дисертації здобувачкою було повністю викладені результати дисертаційного дослідження, наукові положення, висновки і практичні рекомендації.

**Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих
результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій,
сформульованих у дисертації**

Результати досліджень отримані на достатньому за обсягом матеріалі з використанням інформативних, адекватних поставлених меті та завданням методів досліджень. Наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, відображають результати дослідження та відповідають поставленим завданням. Основні положення дисертації викладені у наукових публікаціях і обговорені на науково-практичних конференціях різного рівня. Виконаний обсяг досліджень,

аналіз та обробка даних, дозволяють вважати результати та висновки, отримані дисертанткою, вірогідними.

Рівень виконання поставленого наукового завдання та оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності

Дисертантом, у відповідності до мети та завдань дослідження, було проведено опитування за допомогою опитувальників FSSG та GSRS з метою вивчення поширеності ГЕРХ і шлункової диспепсії та для вивчення диспептичних проявів на тлі прийому АСК та поєднаного прийому АСК та ІПП.

Проведено визначення рівня пепсиногену I – з метою неінвазивної оцінки ролі Н.р. відносно пошкодження слизової оболонки шлунка у пацієнтів, які приймають АСК та вивчення можливого гастропротективного впливу на слизову оболонку ІПП пантопразолу. Виконано експериментальне дослідження на щурах сумісно з кафедрою патологічної анатомії та судової медицини, з метою вивчення морфологічних особливостей ураження слизової оболонки шлунка у експериментальних тварин при використанні антиагрегантів та пантопразолу в еквіваленті людських.

На високому рівні виконана обробка отриманих результатів методами математичної статистики. Так само на високому науковому рівні здобувач здійснила аналіз та узагальнення результатів дослідження з публікаціями у фахових наукових виданнях. Таким чином, здобувач показала високий рівень володіння методологією наукової діяльності. Поставлене у дисертації наукове завдання досягнуто повністю

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження

Дослідження має вагомое практичне та теоретичне значення. Завдяки отриманим результатам використання опитувальника GSRS дає змогу проводити анкетування пацієнтів, що приймають АСК щоденно, в амбулаторних умовах та може застосовуватись лікарями ЗПСМ, кардіологами та гастроентерологами для своєчасного виявлення диспептичних розладів у пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи. Доведено, що з метою гастропротекції найдоцільнішим у хворих, які вживають АСК, є застосування інгібітора

протонової помпи пантопразолу. Одночасний прийом ацетилсаліцилової кислоти та ІПП у таких пацієнтів зменшує прояви диспептичного синдрому, рефлюксного синдрому та синдрому абдомінального болю. При виборі ІПП перевагу слід віддати пантопразолу, оскільки його застосування виявилось ефективнішим, ніж застосування омепразолу. В умовах експерименту доведено, що для попередження некротичного ураження слизової оболонки шлунка доцільно поєднувати прийом ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю з пантопразолом.

Результати досліджень впроваджені на галузевому рівні:

1. В практичну діяльність Комунального неприбуткового підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги №2» м. Вінниці (акт впровадження від 30.12.2024). За результатами впровадження встановлено, що серед тих пацієнтів, що приймали АСК без ІПП, мали прояви рефлюксного та диспептичного синдромів – 28% та 42% відповідно, а серед тих, що приймали АСК з ІПП – прояви рефлюксного та диспептичного синдромів – 8% та 11% відповідно.

2. В практичну діяльність Комунального неприбуткового підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги №2» м. Вінниці (акт впровадження від 30.12.2024). За результатами впровадження встановлено: серед опитаних пацієнтів частота виявлення симптомів диспепсії – 37,6%, ГЕРХ – 28 %, поєднання симптомів диспепсії та ГЕРХ – 11%.

3. В практичну діяльність Комунального неприбуткового підприємства «Центр первинної медичної допомоги Хмельницького району» Хмельницької області (акт впровадження від 03.02.2025.). Серед опитаних пацієнтів частота виявлення симптомів диспепсії – 42%, ГЕРХ – 23%, поєднання симптомів диспепсії та ГЕРХ – 13%.

4. В практичну діяльність Комунального неприбуткового підприємства «Центр первинної медичної допомоги Хмельницького району» Хмельницької області (акт впровадження від 26.12.2024). Серед тих пацієнтів, що приймали АСК без ІПП, 33% мали прояви рефлюксного синдрому, диспептичного синдрому – 37%; серед осіб, що приймали АСК з ІПП прояви рефлюксного та диспептичного синдромів мали 5% та 8% пацієнтів відповідно.

5. В практичну діяльність Комунального неприбуткового підприємства «Центр первинної медичної допомоги» м. Погребище (акт впровадження від 23.12.2024.). Серед тих пацієнтів, що приймали АСК без ІПП, 32% мали прояви рефлюксного синдрому, диспептичного синдрому – 39%, серед осіб, що приймали АСК з ІПП прояви рефлюксного та диспептичного синдромів мали 7% та 9% пацієнтів відповідно.

6. В практичну діяльність Комунального неприбуткового підприємства «Центр первинної медичної допомоги» м. Погребище (акт впровадження від 06.02.2025.). Серед опитаних пацієнтів частота виявлення симптомів диспепсії – 41,6%, ГЕРХ – 25,9%, поєднання симптомів диспепсії та ГЕРХ – 17%.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому

Зміст і структура дисертаційної роботи Капітун Алли Григорівни відповідають вимогам щодо оформлення дисертаційних робіт. Робота написана українською мовою за традиційною схемою, складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу й узагальненню одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку джерел літератури, додатків. Всі розділи дисертації викладені послідовно, ґрунтовно, у науковому стилі. Загальний обсяг роботи складає 144 сторінки комп'ютерного тексту. Зміст роботи ілюструють 9 таблиць та 21 рисунок. Список використаних джерел літератури включає 125 публікацій, з них 109 – латиницею, 16 – кирилицею.

Аналізуючи зміст основних розділів дисертації, слід зауважити наступне. Анотація дисертації викладена українською та англійською мовами ідентично. В анотації коротко наведені основні результати дослідження, встановлені автором з коротким їх аналізом та підсумком. Приведені публікації основних результатів дисертації та наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів та додатково відображають наукові результати.

У «Вступі» окреслена актуальність дисертаційної роботи, сформульовано мету і завдання роботи, відображено її наукове та практичне значення, зазначено

особистий внесок здобувача, форми оприлюднення та впровадження результатів дослідження, кількість публікацій за темою роботи.

«Огляд літератури» сформульований в результаті аналізу великої кількості новітніх джерел інформації (125 джерел, в тому числі 16 – кирилицею, 109 – латиницею). Опрацьовані джерела надають важливу інформацію щодо стану досліджуваної проблеми у світі, акцентують увагу на її невирішених проблемах та обґрунтовують вибір дисертантом напрямку дослідження, його мети та завдань.

У 1 розділі «Сучасні погляди на поширеність диспепсії, взаємодію гелікобактерної інфекції та антиагрегантної терапії та їх синергізм впливу на ризик гастропатій (аналітичний огляд літератури)» здобувачем проведений глибокий аналіз даних сучасної літератури. Проаналізовано поширеність диспепсії серед дорослого населення, епідеміологія *Helicobacter pylori* та роль *Helicobacter pylori* у розвитку гастропатій. Акцентується увага на антиагрегантній терапії АСК та її гастротоксичності. Описано синергізм між інфекцією *H. pylori* та ацетилсаліциловою кислотою у формуванні гастропатій. Описані методи профілактики та лікування гастропатій при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти та роль пепсиногену I для оцінки атрофічних процесів у слизовій оболонці шлунка.

У 2 розділі «Клінічна характеристика хворих та методів дослідження» дисертант проводить опис груп пацієнтів, які підлягали дослідженню згідно віку, статі. Висвітлені критерії відбору осіб, методи обстеження та методики статистичного аналізу. Дослідження розділено на два етапи:

1. Вивчення поширеності диспепсії серед дорослого населення за допомогою платформи Microsoft Forms серед вітчизняних студентів, лікарів ЗПСМ та іноземних студентів. Вивчення впливу прийому ацетилсаліцилової кислоти на розвиток диспептичних проявів у пацієнтів з патологією серцево-судинної системи за допомогою опитувальника GSRS.

2. Вивчення морфологічних особливостей ураження слизової оболонки шлунка у білих нелінійних щурів-самців при використанні антиагрегантів (АСК, клопідогрелю та їх комбінацій) і пантопразолу в еквіваленті людських доз. Вивчення впливу на слизову оболонку шлунка АСК в дозі 75 мг шляхом

визначення рівня пепсиногену I у хворих із патологією CCC в залежності від Н.р. статусу та прийому пантопразолу.

У розділі 3 «Поширеність симптомів диспепсії серед студентів та лікарів загальної практики-сімейної медицини. Вплив препаратів АСК на виникнення шлунково-кишкових розладів у пацієнтів з патологією CCC та оцінка їх вираженості в залежності від прийому ПП» здобувач провела аналіз згідно результатів відповідей на питання опитувальника FSSG та GSRS.

У розділі 4 «Показники рівня пепсоногену I у пацієнтів, що приймають АСК із патологією серцево-судинної системи та морфологічні особливості ураження слизової оболонки шлунка у експериментальних тварин при використанні антиагрегантів та пантопразолу в еквіваленті людських доз». В даному розділі дисертант доводить, що наявність Н.р. у хворих, які отримують АСК в дозі 75 мг є фактором ризику деструкції слизової оболонки шлунка, що відображується достовірно підвищеним рівнем пепсиногену I у Н.р. інфікованих. В експериментальному дослідженні на щурах дисертантом було доведено, що однією з головних морфологічних ознак гастропатії при застосуванні АСК є утворення мікроерозій, які не завжди виявляється при макроскопічному дослідженні СОШ.

У розділі 5 «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» авторка детально проаналізувала отримані результати на сучасному науковому рівні із посиланням на достатню кількість вітчизняних та закордонних наукових досліджень. Виклад власних думок є лаконічним, послідовним та науково обґрунтованим на високому рівні.

Висновки дисертації відображають отримані результати досліджень, відповідають завданням і меті дисертаційної роботи, змістовні, інформативні. Список використаних у дисертації літературних джерел представлений публікаціями вітчизняних та зарубіжних авторів, які оформлено згідно існуючим стандартам.

У підсумку хочу відмітити, що всі розділи дисертації відповідають змісту роботи, написано послідовно та детально. Представлений у розділах матеріал проілюстрований достатньою кількістю таблиць та рисунків. Наприкінці кожного

розділу є резюме із підсумками проведених досліджень та посиланнями на наукові праці, де вони опубліковані.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Отримані наукові дані мають велике практичне значення так як направлені на підвищення ефективності раннього виявлення диспептичних розладів в амбулаторних умовах, опитувальником GSRS надає можливість проанкетувати пацієнтів, що приймають АСК щоденно, з метою раннього виявлення диспептичних розладів, тому може застосовуватись лікарями ЗПСМ та гастроентерологами з метою раннього виявлення симптомів диспепсії. Тривале застосування АСК збільшує ймовірність виникнення у хворих шлунково-кишкових розладів, зокрема синдрому диспепсії. Результатом одночасного застосування АСК та ІПП є зменшення у пацієнтів симптомів диспептичного синдрому, рефлюксного синдрому та синдрому абдомінального болю. У таких хворих ефективнішим, порівняно з омепразолом, є застосування препарату з групи ІПП пантопразолу. Тому з метою гастропротекції рекомендовано призначати ІПП пантопразол пацієнтам, що приймають АСК. Застосування пантопразолу у поєднанні з АСК сприяє попередженню некротичного ураження СОШ.

В клінічній практиці даний підхід використовується лікарями Комунального неприбуткового підприємства «Погребищенський РМЦПМСД» Погребищенського району, Комунального неприбуткового підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги №2» м. Вінниця, Комунального неприбуткового підприємства «Центр первинної медичної допомоги Хмельницького району».

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

У процесі рецензування даної дисертаційної роботи суттєвих недоліків не виявлено. В розділі «Матеріали і методи» викладено деякі загальновідомі стандартні методики, деталізований опис яких наводити не обов'язково, можна обмежитися лише посиланням на літературне джерело з короткою

характеристикою відповідної методики. Слід відзначити, що ці зауваження не є принциповими та не зменшують позитивної оцінки представленої дисертаційної роботи. Результати, які отримані дисертантом, є новими та мають наукове і практичне значення.

В якості наукової дискусії хотілось би почути думку автора з наступних питань:

1. Чому у Вашому дослідженні для оцінки впливу ІПП на слизову оболонку шлунка у пацієнтів, що приймають АСК ви обрали саме молекулу пантопразолу?
2. Чи проводилось Вами опитування груп пацієнтів включених в дослідження в динаміці на фоні прийому ацетилсаліцилової кислоти ?
3. Як довго можна приймати ІПП ?

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Автор не порушував принципи академічної доброчесності під час виконання дисертаційного дослідження та написання роботи. Рукопис дисертації на тему: «Роль антиагрегантної терапії ацетилсаліциловою кислотою у виникненні клінічних проявів та морфологічних змін слизової оболонки шлунка в умовах інфікування гелікобактерною інфекцією та лікування інгібіторами протонної помпи (клініко-експериментальне дослідження)» обсягом 144 сторінки друкованого тексту було перевірено на плагіат програмним засобом «StrikePlagiarism». Рівень оригінальності становить 88%. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальновживаними фразами.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Капітун Алли Григорівни на тему: «Роль антиагрегантної терапії ацетилсаліциловою кислотою у виникненні клінічних проявів та морфологічних змін слизової оболонки шлунка в умовах інфікування гелікобактерною інфекцією та лікування інгібіторами протонної помпи (клініко-експериментальне дослідження)», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 22 «Охорона здоров'я» 222 «Медицина» є завершеною самостійною науковою роботою, у якій на основі проведених досліджень на високому науковому та методологічному рівні.

За актуальністю теми, мети та завдань, науковим рівнем виконання, обсягом проведених досліджень, науковою новизною отриманих результатів, їх теоретичним і практичним значенням дисертація повністю відповідає існуючим вимогам згідно Наказу МОН України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з постановами КМУ від 21 березня 2022 р. № 341, від 19 травня 2023 р. № 502 та від 03 травня 2024 р. № 507, а її автор Капітун Алла Григорівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

д.мед.н., професор,

завідувачка кафедри

внутрішньої медицини № 3

та ендокринології,

Харківського національного

медичного університету

доктор медичних наук, професор

Лариса ЖУРАВЛЬОВА