

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**доктора медичних наук, професора, в.о. зав. кафедри внутрішніх хвороб
стоматологічного факультету Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця, професора Соловйової Галини Анатоліївни 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 створена 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»**

1. АКТУАЛЬНІСТЬ ОБРАНОЇ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

Ацетилсаліцилова кислота широко застосовується як для первинної профілактики при великому ризику атеротромботичних ускладнень, так і при їх вторинній профілактиці. Численні плацебо-контрольовані дослідження демонструють ефективність вживання АСК при таких станах у хворих зі стабільною стенокардією, периферичним атеросклерозом, ішемічним інсультом, гострим коронарним синдромом. Крім того, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, атеросклерозом периферичних артерій нижніх кінцівок та цукровим діабетом АСК застосовують для попередження серцево-судинних ускладнень.

Сьогодні значно знижується частота ушкоджень слизової оболонки шлунка (СОШ) в результаті успішної ерадикації НР, широкому використанню інгібіторів протонної помпи (ІПП) та кращому менеджменту гастротоксичних препаратів. Однак, такі фактори, як вік, присутність коморбідностей та, здебільшого, зростаюче вживання антикоагулянтних та антиагрегантних препаратів, заслуговують моніторингу та оцінки їх впливу на клінічні прояви та СОШ.

Зростання вживання АСК не стільки для лікування болю та запалення, а в якості антиагрегантної терапії призводить до посилення шкідливих впливів цього препарату на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту і, як наслідок, до збільшення кількості гастропатій.

Тому, не виникає жодного сумніву, що тема дисертаційної роботи 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)» є актуальною та важливою для теоретичної та практичної медицини.

2. ОЦІНКА НАУКОВОГО РІВНЯ ДИСЕРТАЦІЇ І НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.

Дисертація виконана на високому науково-методичному рівні, що забезпечено якісно проведеним патентно-інформаційним пошуком за напрямком дисертаційного дослідження, чітким визначенням мети дисертації та конкретних завдань для її досягнення, використанням сучасних методів дослідження.

Метою роботи дисертантка обрала вирішити одне з актуальних питань сучасної гастроентерології – вивчити вплив антиагрегантної дози ацетилсаліцилової кислоти на клінічні прояви та морфологічні зміни слизової оболонки шлунка в умовах інфікування *Helicobacter pylori* та лікування інгібіторами протонної помпи.

У відповідності до мети були сформовані наступні завдання: вивчити поширеність диспепсії серед дорослого населення Вінницького регіону за допомогою опитувальника FSSG, дослідити вплив ацетилсаліцилової кислоти

на розвиток диспептичних проявів у пацієнтів з патологією серцево-судинної системи за допомогою опитувальника GSRS, оцінити гастропротективний вплив пантопразолу у хворих, що приймають АСК за допомогою опитувальника GSRS, вивчити морфологічні особливості ураження слизової оболонки шлунка у експериментальних тварин при використанні антиагрегантів та пантопразолу в еквіваленті людських доз, оцінити вплив АСК в дозі 75 мг на рівень пепсиногену I у хворих із патологією CCC в залежності від Н.р. статусу та прийому пантопразолу.

Дисертаційне наукове дослідження виконано в межах науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Оцінка сучасного стану поширеності найбільш розповсюджених захворювань на первинній ланці надання медичної допомоги та розробка заходів по їх превенції» (номер держреєстрації 0124U002527).

Результати проведеного дослідження були опубліковані у 9 публікаціях, з них 3 тез у матеріалах науково-практичних конференцій.

3. НОВИЗНА ПРЕДСТАВЛЕНИХ ТЕОРЕТИЧНИХ ТА/АБО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНИХ ЗДОБУВАЧЕМ ДОСЛІДЖЕНЬ, ПОВНОТА ВИКЛАДУ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ.

Наукову новизну результатів, які були отримані аспіранткою, відзначає той факт, що під час виконання дисертаційного дослідження вперше серед дорослого населення мешканців Вінницького регіону вивчено поширеність диспепсії за допомогою опитувальника FSSG. Вперше вивчено вплив ацетилсаліцилової кислоти на розвиток диспептичних проявів у пацієнтів з патологією серцево-судинної системи за допомогою опитувальника GSRS. Проведено клінічну оцінку гастропротективного впливу пантопразолу у хворих, що приймають АСК, за допомогою опитувальника GSRS. Вперше вивчено морфологічні особливості ураження слизової оболонки шлунка у експериментальних тварин при використанні антиагрегантів та пантопразолу в еквіваленті людських доз. У хворих із

патологією ССС вперше вивчено вплив АСК в дозі 75 мг на рівень пепсиногену І в залежності від Н.р. статусу та прийому пантопразолу.

За темою дисертації опубліковано 9 наукових робіт, з них наукових статей – 6, тез доповідей в матеріалах наукових конференцій – 3. 5 наукових фахових видань, в яких опубліковані наукові статті, рекомендовані Міністерством освіти та науки України та включені до переліку наукових фахових видань України. Одна наукова стаття (Scopus) опублікована в періодичному науковому виданні держави, що входить до Європейського союзу (Польща).

4. НАУКОВА ОБҐРУНТОВАНІСТЬ ТА ВІДПОВІДНІСТЬ ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ, НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ І РЕКОМЕНДАЦІЙ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ.

Дисертаційна робота виконана із застосуванням сучасних методів досліджень, які відповідають поставленій меті. У дисертаційній роботі застосовані експериментальний, серологічний, метод анкетування, які адекватно обрані дисертантом відповідно до поставлених завдань дослідження з наступним статистичним обґрунтуванням достовірності отриманих результатів. Висновки дисертації аргументовані, відображають результати дослідження і повною мірою відповідають визначеним завданням. Отримані результати й основні положення дисертації викладені та обговорені у наукових публікаціях у наукових виданнях та у матеріалах фахових науково-практичних конференцій.

5. РІВЕНЬ ВИКОНАННЯ ПОСТАВЛЕНОГО НАУКОВОГО ЗАВДАННЯ ТА ОВОЛОДІННЯ ЗДОБУВАЧЕМ МЕТОДОЛОГІЄЮ НАУКОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ.

Дисертантка проаналізувала наукові джерела з досліджуваної проблеми. Провела анкетування 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. Провела визначення рівня пепсиногену І 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. Експериментальне дослідження на щурах проведено 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 доз.

Виконано статистичну обробку отриманих результатів та здійснено їх інтерпретацію.

Дисертанткою особисто написані всі розділи дисертації. Разом із керівником сформульовані висновки і практичні рекомендації. Самостійно здійснено оформлення літературних джерел та підготовку до друку.

6. ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Застосування 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. З метою гастропротекції найдоцільнішим у хворих, які вживають АСК, є застосування інгібітора протонної 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 проведених досліджень впроваджені на галузевому рівні.

7. ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ, ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ В ЦІЛОМУ.

Дисертація складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури та додатків. Викладена на 144 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 21 рисунком і 9 таблицями. На початку дисертації наведений “Перелік умовних скорочень”, який містить транслітерацію усіх скорочень, які в подальшому зустрічаються в тексті дисертації. Кожен з розділів власних досліджень закінчується висновками, які підсумовують отримані результати.

В «Анотації» відображено найбільш вагомні результати дисертаційного дослідження, зроблені акценти на наукову новизну та практичну цінність роботи, наведено список публікацій здобувача за темою дисертації.

У Вступі дисертантка розкриває актуальність обраної теми, чітко формулює мету та завдання дослідження, визначає об’єкт та предмет дослідження, зазначає використані методи дослідження та вказує зв’язок дисертації з науковими програмами, надає відомості щодо особистого внеску у виконання роботи, апробації результатів дисертації та своїх публікацій.

У розділі 1 автор проводить детальний аналіз сучасних літературних даних. Визначає основну проблематику дослідження.

У розділі 2 «Клінічна характеристика хворих та методів дослідження» представлено дані щодо дизайну дослідження, наведено відомості про застосовані методи клінічного обстеження пацієнтів, а також наведено методи статистичного аналізу даних. Також в цьому розділі детально описано розподіл груп пацієнтів та забезпечення вимог біоетики під час проведення дисертаційного дослідження. Одержані автором результати наукової роботи можна вважати цілком достовірними, враховуючи достатню кількість обстежених пацієнтів, використання сучасних інформативних методів їх обстеження та застосування сучасних статистичних методів обробки даних. В своїй роботі автор виділяє два етапи досліджень. На першому етапі дисертантка вивчала поширеність диспепсії серед дорослого населення та вивчала вплив прийому ацетилсаліцилової кислоти на розвиток диспептичних проявів у пацієнтів з патологією серцево-судинної системи за допомогою

опитувальника GSRS. На другому етапі дослідження дисертантка вивчала морфологічні особливості ураження слизової оболонки шлунка у білих нелінійних щурів-самців при використанні антиагрегантів (АСК, клопідогрелю та їх комбінацій) і пантопразолу в еквіваленті людських доз. Також дисертантка вивчала вплив на слизову оболонку шлунка АСК в дозі 75мг шляхом визначення рівня пепсиногену I у хворих із патологією ССС в залежності від Н.р. статусу та прийому пантопразолу.

В третьому розділі здобувачка провела аналіз згідно результатів відповідей на питання опитувальника FSSG. Частота виявлення симптомів диспепсії серед лікарів та вітчизняних студентів склала від 15,9 % до 21,4 % відповідно. Наявність в анамнезі перенесених захворювань ШКТ виявилась незалежним фактором впливу ($p < 0,01$) на виникнення симптомів диспепсії серед вітчизняних студентів та лікарів ЗПСМ. Прийом медикаментів мав вплив на виникнення симптомів диспепсії у групі вітчизняних студентів ($p < 0,05$). Тривале застосування АСК збільшує ймовірність виникнення у хворих шлунково-кишкових розладів, зокрема синдрому диспепсії ($p < 0,05$). Одночасне застосування АСК та ІПП веде до зменшення у пацієнтів проявів диспептичного синдрому, рефлюксного синдрому та синдрому абдомінального болю. Застосування препарату з групи ІПП пантопразолу є вірогідно більш ефективним, ніж омепразолу ($p < 0,05$).

В четвертому розділі дисертантка доводить, що наявність Н.р. у хворих, які отримують АСК в малих дозах (75 мг) є фактором ризику деструкції слизової оболонки шлунка, що відображується достовірно підвищеним ($p < 0,003$) рівнем пепсиногену I у Н.р. інфікованих. Прийом пантопразолу не змінює рівень пепсиногену I у Н.р.-негативних пацієнтів, що приймають АСК в дозі 75 мг. Прийом пантопразолу достовірно зменшує ($p < 0,04$) рівень пепсиногену I у Н.р.- інфікованих пацієнтів, які отримують АСК в малих дозах (75 мг), що свідчить про протективну дію препарату на слизову оболонку шлунка. Однією з головних морфологічних ознак гастропатії при застосуванні АСК є утворення мікроерозій, які не завжди

виявляються при макроскопічному дослідженні СОШ. Застосування пантопразолу у поєднанні з АСК та клопідогреєм сприяє попередженню некротичного ураження СОШ.

У 5 розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» А.Г.Капітун проводить ретельний аналіз результатів власної роботи. Цей розділ дає вичерпне уявлення про методологічні підходи, характер і результати проведених нею досліджень.

Основні результати проведених наукових досліджень стисло представлено у шістьох висновках, вони повністю відповідають запланованій меті та завданням дисертаційної роботи. Список використаних у дисертації джерел літератури представлений сучасними публікаціями вітчизняних та зарубіжних авторів, які оформлено згідно сучасних вимог. У підсумку хочу відзначити, що всі розділи дисертації відповідають змісту роботи, написані послідовно та детально. Представлений у розділах матеріал проілюстрований достатньою кількістю таблиць та рисунків. Наприкінці кожного розділу є коротке резюме із підсумками проведених досліджень та посиланнями на наукові праці, де вони опубліковані.

8. РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОДАЛЬШОГО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ПРАКТИЦІ.

Отримані наукові дані та результати будуть сприяти покращенню ранньому виявленню диспептичних розладів в амбулаторних умовах. Опитувальник 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.

Результати дослідження використовуються в клінічній практиці 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».

9. ЗАУВАЖЕННЯ ЩОДО ОФОРМЛЕННЯ ТА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ, ЗАПИТАННЯ ДО ЗДОБУВАЧА.

Під час вивчення та аналізу роботи виникли наступні зауваження.

1. Бажано б було використовувати термін «рефлюксподібні симптоми», адже діагноз гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) не може бути поставлений тільки на основі опитування.
2. Для діагностики інфікованості *Helicobacter pylori* (Н.р.) бажано б було використовувати тести на визначення антигену бактерії, а не антитіл.
3. Для більш повного уявлення про морфологічні та функціональні зміни СОШ бажано б було визначати не тільки рівень пепсиногену I, а і рівень пепсиногену II та гастрину.
4. Бажано б було порівняти ефективність пантопразолу не тільки з омепразолом, а із ІППІ.
5. Практичні рекомендації 2 та 3 мають описовий характер. Бажано б було більш ретельно їх оформити у вигляді рекомендацій.

Ці зауваження не впливають на загальну позитивну характеристику роботи та її практичну цінність.

Хотілось б отримати відповіді на наступні запитання.

1. Чому для оцінки симптомів диспепсії Ви обрали опитувальник FSSG, який частіше використовується для оцінки симптомів ГЕРХ?
2. Чому Ви аналізували вплив саме АСК на СОШ та клінічні прояви, адже, відомо, що клопідогрель та антикоагулянти більше пошкоджують СОШ?
3. Чому Ви порівнювали протективну дію пантопразолу з омепразолом, а не з іншими ІППІ?

4. Чим Ви пояснюєте вірогідно більшу ефективність пантопразолу у порівнянні з омепразолом у зменшенні проявів клінічних синдромів?
5. Який механізм зменшення рівня пепсиногену I у Н.р.- інфікованих пацієнтів, які отримують АСК в малих дозах (75 мг) на фоні прийому пантопразолу?

10. ВІДСУТНІСТЬ (НАЯВНІСТЬ) ПОРУШЕНЬ АКАДЕМІЧНОЇ ДОБРОЧЕСНОСТІ.

Ознак порушень академічної доброчесності у дисертаційній роботі Капітун А.Г. не встановлено. 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 «Strike Plagiarism». Рівень оригінальності становить 88%. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями, термінологією, посиланнями на літературу та загальноновживаними фразами.

11. ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ.

Вважаю, що 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)», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною самостійною кваліфікованою науковою працею, в якій отримані нові, науково-обґрунтовані результати досліджень, які дозволили вирішити важливу, актуальну наукову задачу для медицини, вплив антиагрегантної дози ацетилсаліцилової кислоти на клінічні прояви та морфологічні зміни слизової оболонки шлунка в експерименті, в

умовах інфікування *Helicobacter pylori* та лікування інгібіторами протонної помпи.

Отримані результати, основні положення та висновки дисертації мають важливе теоретичне та практичне значення для медицини.

Представлена на здобуття доктора філософії дисертація за актуальністю, науковою новизною, методологічним рівнем виконання, достовірністю, вагомістю одержаних результатів та оформленням у повному обсязі відповідає вимогам 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, та оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації».

Капітун Алла Григорівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» та рекомендується до проведення публічного захисту дисертації з метою присудження ступеня доктора філософії за даною спеціальністю.

Офіційний опонент

д.мед.н., в.о. зав. кафедри

внутрішніх хвороб

стоматологічного факультету

Національного медичного

університету імені О.О.Богомольця,

професор

Галина СОЛОВЙОВА