

## **Відгук офіційного опонента**

доктора медичних наук, професора

**Журавльової Лариси Володимирівни**

на дисертаційну роботу асистента кафедри внутрішньої медицини №1

Української медичної стоматологічної академії

Радіонової Тетяни Олександрівни

«Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу», представлену до разового захисту у спеціалізовану Вчену раду ДФ 44.601.015 Української медичної стоматологічної академії для розгляду та проведення захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

### **1. Актуальність обраної теми.**

Функціональний стан шлунку має особливе значення для хворих на цукровий діабет, оскільки даний фактор не лише є причиною розвитку гастроінтестинальних симптомів та зниження якості життя цих хворих, але й визначає стан глікемічного контролю, що відповідно впливає на прогресування ускладнень цукрового діабету. На сьогодні існує велика кількість робіт з вивчення діабетичної гастропатії та гастропарезу, розроблено рекомендації щодо ведення хворих з такими ускладненнями. Однак, залишаються недостатньо дослідженими питання поєднаної кислотозалежної патології шлунку з цукровим діабетом 2 типу, на який страждає кожен 11 дорослий на планеті.

Хронічний гастрит є одним з найбільш розповсюджених захворювань шлунку. За даними деяких авторів на нього страждає більше половини населення світу. Відомо, що основна причина хронічного гастриту – бактерія *H. pylori*. Поряд з цим існують дослідження, що вказують на те, що пацієнти з цукровим діабетом 2 типу є більш схильними до розвитку даної

інфекції, яка в свою чергу здатна чинити вплив на стан вуглеводного обміну. Цукровий діабет часто супроводжується формуванням таких його ускладнень, як мікроангіопатія та порушення вісцеральної іннервації, у тому числі у зоні слизової оболонки шлунку, що супроводжується змінами її трофіки та перебудовою структурних елементів.

Таким чином, поєднання хронічного гастриту, персистенції *H. pylori* та цукрового діабету 2 типу можуть потенціювати ушкодження слизової оболонки шлунку за рахунок впливу на ряд патогенетичних шляхів, що мають бути більш детально вивчені. Потребують й розробки нові шляхи лікування такої синтропії з урахуванням усіх механізмів ушкодження слизової оболонки шлунку за умови поєднання хронічного гастриту з цукровим діабетом 2 типу.

## **2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана в рамках наукової діяльності кафедри внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії. Вона є фрагментом науково-дослідної роботи «Удосконалення діагностичних підходів та оптимізація лікування захворювань органів травлення у поєднанні з іншими хворобами систем організму» (номер держреєстрації 0117U000300). Здобувач є безпосереднім виконавцем вищезазначеної теми.

## **3. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Метою дисертаційної роботи було підвищення ефективності 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 потрійної антигелікобактерної терапії та пробіотики.

Автор ставив перед собою наступні завдання: визначити клінічні особливості перебігу захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового



тракту у хворих на цукровий діабет 2 типу у порівнянні з хворими на цукровий діабет 1 типу; провести аналіз клініко-ендоскопічних змін у хворих на хронічний гастрит у залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу та *H. pylori*-статусу, а також вивчити вплив *H. pylori* та синдрому надмірного бактеріального росту на характер клінічних проявів; дослідити стан системи антиоксидантного захисту та вираженість ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний гастрит у залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу та інфекції *H. pylori*; вивчити стан резистентності слизового бар'єру та морфологічні зміни слизової оболонки шлунку у хворих на хронічний гастрит у залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу та інфекції *H. pylori*; оцінити зміни у системі оксиду азоту у хворих на хронічний гастрит у залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу та *H. pylori*; вивчити вплив поєднання хронічного гастриту та цукрового діабету 2 типу на психоемоційний стан та фізичний статус хворих за шкалою SF-36; обґрунтувати доцільність призначення еупатіліну на фоні стандартної потрійної антигелікобактерної терапії з пробіотиком хворим на *H. pylori*-асоційований хронічний гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу.

Основні положення роботи є обґрунтованими і достовірними, оскільки дисертаційну роботу виконано на достатній кількості клінічного матеріалу, а саме: проведено вибірку 100 стаціонарних карт пацієнтів, що підлягали ретроспективному аналізу та включено 172 пацієнта для проведення проспективного дослідження. У роботі використано сучасні методи дослідження, які є адекватними меті та завданням роботи. Автором використані раціональний методологічний підхід до дизайну дослідження, сучасні та інформативні методики, адекватна статистична обробка результатів та ґрунтовний літературний пошук. Поряд зі стандартними клінічними та фізикальними методами застосовано актуальні біохімічні, лабораторні та інструментальні методики для вивчення персистенції *H.*

pylori, діагностики синдрому надмірного бактеріального росту, верифікації діагнозу хронічного гастриту та визначення сироваткових рівнів оксиду азоту, активності синтаз оксиду азоту, каталази, вмісту окисно-модифікованих білків, молекул середньої маси, фукози, N-ацетилнейрамінової кислоти. З метою оцінки якості життя хворих використано сучасний опитувальник SF-36.

У процесі дослідження було досягнуто поставленої мети та завдань.

Дисертаційна робота побудована методично правильно, висновки і рекомендації побудовані логічно на основі наведених результатів дослідження.

Використані сучасні інформативні методи обстеження разом з адекватною ретельною статистичною обробкою та ґрунтовним аналізом дозволяють вважати усі викладені наукові положення роботи повністю обґрунтованими та достовірними.

В роботі відсутні ознаки порушення питань біоетики та академічної доброчесності.

#### **4. Новизна положень, висновків та рекомендацій.**

В дисертаційній роботі отримала подальший розвиток важлива наукова проблема, яка стосується питань коморбідної патології шлунково-кишкового тракту, а саме хронічного гастриту, з цукровим діабетом 2 типу.

Було визначено провідні механізми уражень слизової оболонки шлунку, вивчено особливості клінічної картини та роль у ній *H. pylori* та синдрому надмірного росту у хворих на хронічний гастрит за умови його поєднання з цукровим діабетом 2 типу. Вперше встановлено, що цукровий діабет 2 типу підвищує ризик виникнення *H. pylori*-асоційованого хронічного гастриту із зростанням частоти епігастрального болю та синдрому надмірного бактеріального росту, для якого характерними у клінічній картині є переважання метеоризму. Виявлено, що поєднання таких факторів, як *H. pylori*-асоційований хронічний гастрит та цукровий діабет 2



типу призводять до більш глибоких уражень слизової оболонки шлунку, що було підтверджено морфологічно, та індукують дисбаланс у про- та антиоксидантній системах, системі оксиду азоту, викликають розвиток ендогенної інтоксикації та знижують резистентність слизового бар'єру гастродуоденальної зони. Вперше встановлено, що поєднання хронічного гастриту з цукровим діабетом 2 типу призводить до зниження якості життя хворих за рахунок погіршення психоемоційного та фізичного стану.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, що полягає у підвищенні ефективності лікування *H. pylori*-асоційованого хронічного гастриту у хворих із цукровим діабетом 2 типу на підставі впливу на основні клініко-патогенетичні механізми розвитку уражень шлунку шляхом включення еупатіліну на фоні потрібної антигелікобактерної терапії з пробіотиком. Вперше встановлено, що така комбінація дозволяє досягти більш ефективної та стійкої клініко-ендоскопічної ремісії, посилити антиоксидантний захист, підвищити резистентність слизової оболонки шлунку, покращити стан системи оксиду азоту у порівнянні з хворими на *H. pylori*-асоційований хронічний гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу, які приймали лише базисну терапію.

## **5. Практичне значення роботи.**

Виявлено низку особливостей клінічного перебігу хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу, що необхідно враховувати в лікувально-діагностичному процесі. Встановлено, що на спектр клінічних симптомів впливає наявність інфекції *H. pylori*, синдром надмірного бактеріального росту та супутній цукровий діабет 2 типу. Продemonстровано, що поєднання хронічного гастриту та цукрового діабету 2 типу призводить до зниження якості життя хворих за рахунок психоемоційного та фізичного компонентів. Виявлено ряд патогенетичних механізмів (порушення антиоксидантного захисту, дисбаланс у системі оксиду азоту, розвиток ендогенної інтоксикації, порушення резистентності

слизового бар'єру шлунку та мікроциркуляції слизової оболонки), що лежать в основі більш важкого клінічного перебігу *H. pylori*-асоційованого хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу. Розроблено новий підхід до лікування *H. pylori*-асоційованого хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу за допомогою включення еупатіліну у дозі 60 мг 3 рази на добу за 30 хвилин до прийому їжі протягом 28 днів на фоні потрійної 10-денної антигелікобактерної терапії та *Saccharomyces boulardii* 0,25 г 2 рази на день протягом 24 днів.

Результати роботи впровадженні в практичну та навчальну роботу ряду лікувальних та навчальних закладів України.

#### **6. Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, з них – 5 у фахових журналах, рекомендованих ДАК МОН України, 1 стаття у закордонному виданні бази даних Scopus, 7 тез у матеріалах наукових конгресів та конференцій, видано 1 інформаційний лист.

Усі основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації дисертації відображені в публікаціях. Публікації містять власні результати досліджень та не повторюються.

#### **7. Структура та зміст дисертації.**

Дисертаційну роботу подано на 222 сторінках друкованого тексту. Основний текст складає 142 сторінки. Роботу ілюстровано 25 таблицями, 11 рисунками, наведено 3 клінічні випадки. Наукова праця складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 3-х розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, містить додатки.

У вступі відповідно вимогам щодо оформлення дисертаційних робіт викладена інформація, яка цілком відповідає назві й сутності дисертації.



Коротко розкрито актуальність теми, сформовано мету та завдання, описано методи дослідження, що використовувались у роботі, визначено наукову новизну роботи та практичну цінність отриманих результатів, особистий внесок здобувача, наведено інформацію щодо апробації та публікацій результатів дисертації, включено дані щодо загальної структури та обсягу дисертації.

**Розділ 1** є оглядом літератури, у якому проведено глибокий та систематичний аналіз літературних джерел за останні 5 років, що стосуються теми дисертаційного дослідження. Розділ викладено на 30 сторінках друкованого тексту, що є допустимим об'ємом у дисертаційних роботах. У даному розділі відображено особливості клінічного перебігу хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет, механізми розвитку уражень шлунку на фоні цукрового діабету та методи їх діагностики. Особливу увагу присвячено гелікобактерній інфекції у хворих на цукровий діабет та підкреслено взаємозв'язки між хронічним гастритом, цукровим діабетом та Н. pylori. У окремому підрозділі висвітлено проблемні питання та існуючі шляхи оптимізації лікування хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет. В огляді літератури розкрито роль оксидативного стресу, системи оксиду азоту, резистентності слизової оболонки шлунку, мікробіоти шлунково-кишкового тракту у формуванні як хронічного гастриту, так і цукрового діабету 2 типу, тобто розділ є логічною основою для подальшого викладення матеріалу роботи. Обґрунтовано нерозв'язані проблеми, з чого випливає актуальність обраної теми.

У **розділі 2** подано загальну характеристику пацієнтів та описано дизайн дослідження, який складався з 2 етапів. Перший етап передбачав проведення ретроспективного аналізу 100 амбулаторних карт хворих на ЦД 1 та 2 типів з метою виявлення особливостей клініко-ендоскопічного перебігу хронічного гастриту у хворих у залежності від типу супутнього цукрового діабету. На другому етапі наукової роботи виконано клінічне

проспективне, відкрите, контрольоване, мультицентрове дослідження за участі 172 хворих на хронічний гастрит, 92 з яких мали цукровий діабет 2 типу. Додатково було сформовано групу з 22 практично здорових осіб. Хворі були розподілені на групи у залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу та статусу *H. pylori*. У розділі описано гендерні та вікові характеристики хворих у групах, детально проаналізовано супутню патологію. У хворих на цукровий діабет 2 типу особливу увагу приділено показникам глікемії та методам корекції вуглеводного обміну.

Для вирішення завдань дослідження використовували клініко-лабораторні методи дослідження, серед яких визначення активності каталази, ізоформ синтаз оксиду азоту, вмісту окисно-модифікованих білків, молекул середньої маси, фукози, N-ацетилнейрамінової кислоти, фекального антигену *H. pylori*; інструментальні методи дослідження, зокрема ЕГДС з біопсією та вивченням гістологічних зразків, дихальний водневий тест з глюкозою; з метою оцінки якості життя хворих використовували опитувальник SF-36.

Серед статистичних методів аналізу отриманих результатів використовувався t-критерій Стюдента та непараметричний критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні. Кореляційний аналіз проводився за Пірсоном, розраховувались показники відносного ризику та відношення шансів із визначенням довірчих інтервалів.

**Розділ 3** присвячений порівняльній оцінці гастроінтестинальної клінічної симптоматики та характеру ендоскопічних змін гастродуоденальної зони у хворих із цукровим діабетом 1 та 2 типів на основі аналізу даних архівного матеріалу. Саме в даному розділі встановлено, що клінічний перебіг гастроентерологічної патології на фоні цукрового діабету 1 та 2 типів має певні відмінності, що проявляється у вигляді відсутності абдомінального больового синдрому на фоні цукрового діабету 2 типу, що може призводити до гіподіагностики кислотозалежної



патології шлунку у даної категорії пацієнтів. Поряд з цим виявлено, що цукровий діабет 2 типу частіше ніж цукровий діабет 1 типу асоціюється з хронічним гастритом.

Отже, вивчення особливостей клінічної картини та механізмів розвитку хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу має важливе значення для оптимізації підходів до діагностики та розробки індивідуалізованих стратегій ведення хворих з такою коморбідністю.

**Розділ 4** присвячений дослідженню особливостей клінічного перебігу хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу у порівнянні з пацієнтами без ознак порушення вуглеводного обміну у залежності від їх *H. pylori* статусу. Дана частина дослідження є оригінальною, оскільки до сьогодні не вивчався комбінований вплив таких факторів, як гелікобактерна інфекція та цукровий діабет 2 типу на перебіг хронічного гастриту.

Автором виявлено, що на характер гастроінтестинальних проявів хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу значною мірою впливає *H. pylori*, який сприяє розвитку больового синдрому, та надмірний бактеріальний ріст у тонкій кишці, що асоціюється з переважанням нудоти та метеоризму. Найбільш виражені ендоскопічні та гістологічні патологічні зміни слизової оболонки шлунку були виявлені у групі пацієнтів з *H. pylori*-асоційованим хронічним гастритом та цукровим діабетом 2 типу. Вони супроводжувались різким дисбалансом в про- та антиоксидантній системах, системі оксиду азоту, ендогенною інтоксикацією та підвищенням у крові продуктів розпаду мукоїдів. Дисертантом продемонстровано, що хворі на хронічний гастрит мають низькі показники ментального здоров'я за шкалою SF-36, що визначають їх психоемоційний статус. Наявність супутнього цукрового діабету 2 типу додатково знижує показники ментального здоров'я із одночасним погіршенням показників стану фізичного здоров'я, що асоціюється із високим ризиком розвитку депресії.

У розділі 5 автор представляє дані з оцінки ефективності еупатіліну в комплексному лікуванні хворих на Н. pylori-асоційований хронічний гастрит у поєднанні з супутнім цукровим діабетом 2 типу. Для оптимізації лікування до подальшого дослідження увійшли хворі з Н. pylori-позитивним статусом, оскільки саме у даної категорії пацієнтів на попередньому етапі виявлено найбільш значні порушення стану слизової оболонки шлунку.

Виявлено, що додавання еупатіліну дозволяє суттєво покращити антиоксидантний захист організму за рахунок активації каталази та конституціональних форм синтази оксиду азоту, зниження вмісту у сироватці крові окисно-модифікованих білків, N-ацетилнейрамінової кислоти, фукози, не зв'язаної з білками, нітритів, активності індукцибельної синтази оксиду азоту. Дані зміни супроводжувались кращими клініко-ендоскопічними результатами лікування, що були підтвердженні морфометричними характеристиками. Додатковими перевагами призначення еупатіліну до антигелікобактерної терапії з пробіотиком стало досягнення більш тривалої клінічної ремісії та стійкої нормалізації показників вуглеводного обміну.

У наступному розділі проведено аналіз та узагальнення результатів дослідження, де стисло викладена суть роботи, проаналізовані усі отримані результати з встановленням взаємозв'язків між ними, проведено порівняння отриманих даних з існуючими сучасними дослідженнями інших авторів. Ця частина дисертаційної роботи написана професійно, конкретно, свідчить про високий теоретичний та практичний рівень роботи, демонструє хорошу наукову кваліфікацію автора.

**Висновки** дисертаційної роботи (всього 9) відображають основні результати дослідження, є змістовними та обґрунтованими, повністю відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

**Практичні рекомендації** щодо використання результатів дослідження в клінічній практиці логічно завершують викладений матеріал.



**Список літератури** містить 312 джерел, переважно англомовних, оформлений згідно Ванкуверського стилю, відповідає вимогам ДАК.

**Додатки** включають список публікацій здобувача, відомості про апробацію результатів дисертації, акти впровадження результатів кандидатської дисертації у лікувальний та навчальний процеси навчальних та лікувальних закладів м. Харків, м. Суми, м. Полтава, м. Івано-Франківськ, м. Дніпро, м. Чернівці, м. Миргород.

#### **8. Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення.**

Дисертаційна робота за змістом та обсягом відповідає заявленій спеціальності та існуючим вимогам до подібних робіт. Щодо змісту дисертації зауважень не маю. Під час рецензування роботи виникли деякі зауваження, які стосуються оформлення роботи, однак вони не є принциповими та не зменшують цінність отриманих результатів та не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

У плані дискусії прошу висвітлити наступні питання:

1. Як Ви можете пояснити високу частоту розвитку синдрому надмірного бактеріального росту у хворих на хронічний гастрит із супутнім цукровим діабетом 2 типу?

2. Які механізми порушення резистентності слизового бар'єру шлунку у хворих на хронічний гастрит на фоні цукрового діабету 2 типу Ви вважаєте провідними?

3. До антигелікобактерної терапії у всіх групах пацієнтів Ви додавали пробіотик *Saccharomyces boulardii*. Чим був обумовлений вибір даної базисної терапії?

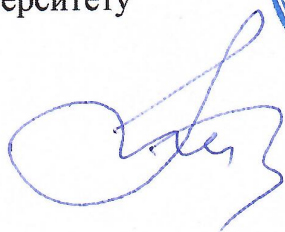
#### **9. Висновок.**

Дисертаційна робота Радіонової Тетяни Олександрівни на тему «Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу» є закінченим науковим дослідженням, в

якому представлено нове вирішення актуальної проблеми сучасної медицини: підвищення ефективності лікування *H.pylori*-асоційованого хронічного гастриту у хворих із цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу синтропії.

За своєю актуальністю, науковою новизною і практичним значенням дисертаційна робота Радіонової Тетяни Олександрівни повністю відповідає вимогам, передбаченим пп. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №167 від 6 березня 2019 року щодо дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Виконане дослідження відповідає галузі знань «Охорона здоров'я» та спеціальності 222 «Медицина», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №3  
та ендокринології Харківського  
національного медичного університету  
Заслужений діяч  
науки і техніки України,  
д.мед.н., професор



Л.В. Журавльова