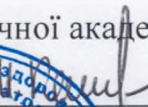


ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Української медичної
стоматологічної академії
професор  **І.П.Кайдашев**



_____ 2020 р.

ВИСНОВОК ПРО НАУКОВУ НОВИЗНУ, ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ
за результатами фахового семінару при Українській медичній стоматологічній академії щодо попередньої експертизи дисертаційної роботи аспіранта
РАДІОНОВОЇ ТЕТЯНИ ОЛЕКСАНДРІВНИ
за темою «Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу»,
поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю
222 – Медицина
(протокол № 9 від 20 листопада 2020 р.)

Голова засідання - д.мед.н., професор Потяженко М.М.

Секретар засідання - к.б.н., доцент Соколенко В.М.

На засіданні були присутні співробітники кафедри внутрішньої медицини №1: зав. каф., к.мед.н., доцент Маслова Г.С., д.мед.н., професор Скрипник І.М., к.мед.н., доцент Третяк Н.Г., к.мед.н., доцент Гопко О.Ф., к.мед.н., доцент Шапошник О.А., к.мед.н., асистент Лиманець Т.В., к.мед.н., асистент Приходько Н.П.; **кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини):** зав. каф., д.мед.н., професор Казаков Ю.М., д.мед.н., професор Чекаліна Н.І., к.мед.н., доцент Петров Є.Є.; **кафедри внутрішньої медицини №2 з професійними хворобами:** зав. каф., д.мед.н., професор Катеренчук І.П., к.мед.н., доцент Ярмола Т.І.; **кафедри ендокринології з дитячими інфекційними хворобами:** зав. каф., д.мед.н., професор Бобирьова Л.Є., к.мед.н., доцент Катеренчук В.І.; **кафедри біологічної та біоорганічної хімії:** зав. каф., д.мед.н., професор Непорада К.С.; **кафедри патологічної анатомії з секційним курсом:** зав. каф., д.мед.н., професор Старченко І.І.; **кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією:** зав. каф., д.мед.н., професор Коваль Т.І.; **кафедри сімейної медицини і терапії:** зав. каф., к.мед.н., доцент Бабаніна М.Ю; **кафедри патофізіології:** к.мед.н., доцент Денисенко С.В.

Всього присутніх: 22 особи.

Порядок денний:

Попередня експертиза дисертаційної роботи асистента кафедри внутрішньої медицини №1 **Радіонової Тетяни Олександрівни**, яка з 2016 по 2020 рр. проходила аспірантуру на базі кафедри внутрішньої медицини №1, на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина.

Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради медичного факультету №1 ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (протокол №2 від 19 жовтня 2016 року).

Дисертація виконана на базі Української медичної стоматологічної академії.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор Скрипник Ігор Миколайович, проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, професор кафедри внутрішньої медицини №1.

Рецензенти: Бобирьова Людмила Єгорівна, д.мед.н., професор, завідувачка кафедри ендокринології з дитячими інфекційними хворобами Української медичної стоматологічної академії, має 3 наукові публікації, опубліковані за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 1 публікація у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus та/або Web of Science Core Collection; не входила до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобула науковий ступінь кандидата та доктора наук більш ніж за п'ять років до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Третяк Наталія Григорівна, к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії, має 3 наукові публікації, опубліковані за останні п'ять років, за науковим напрямом, за яким підготовлено дисертацію здобувача, з яких 1 публікація у виданнях, проіндексованих у базах даних Scopus та/або Web of Science Core Collection; не входила до складу разових спеціалізованих рад більше восьми разів протягом останнього року та не входить до числа близьких осіб здобувача; здобула науковий ступінь кандидата наук більш ніж за п'ять років до моменту створення спеціалізованої вченої ради.

Слухали: доповідь здобувача Радіонової Тетяни Олександрівни.

Текст доповіді:

Шановний голову, шановні члени фахового семінару, присутні!

Відомо, що хворі на цукровий діабет (ЦД) виказують гастроінтестинальні скарги у 2,2 рази частіше, ніж особи без ознак порушення вуглеводного обміну. Порушення функціонального стану шлунку

призводить до зміни часу абсорбції вуглеводів, значної варіабельності показників глюкози в крові, дисоціації між рівнем глікемії та дією введеного інсуліну чи вживаних пероральних цукрознижуючих препаратів. Проведений мета-аналіз встановив, що інфекція *Helicobacter pylori* (HP) асоціюється переважно з ЦД 2 типу порівняно з хворими на ЦД 1 типу. При цьому у хворих на ЦД спостерігається зниження ефективності ряду схем антихелікобактерної терапії (АХБТ). На сьогодні вивчений вплив оксидативного та нітрозативного стресу, порушень моторики шлунково-кишкового тракту (ШКТ) на фоні діабетичної ангіо- та нейропатії, гіперглікемії, змін мікробіотичного стану кишечника, інфекції HP на перебіг патології шлунку та ЦД 2 типу, проте досі не досліджувався вплив даних факторів у хворих за наявності синтропії у вигляді хронічного гастриту (ХГ) та ЦД 2 типу.

Тому метою нашого дослідження стало: підвищити ефективність лікування *Helicobacter 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 антихелікобактерної терапії та пробіотика.

Були сформульовані наступні завдання дослідження: визначити клінічні особливості перебігу захворювань верхніх відділів ШКТ у хворих на ЦД 2 типу у порівнянні з хворими на ЦД 1 типу, провести аналіз клініко-ендоскопічних змін у хворих на ХГ у залежності від наявності супутнього ЦД 2 типу та HP статусу, а також вивчити вплив HP та синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) на характер клінічних проявів, дослідити стан системи антиоксидантного захисту та вираженість ендогенної інтоксикації у хворих на ХГ у залежності від наявності супутнього ЦД 2 типу та інфекції HP, вивчити стан резистентності слизового бар'єру та морфологічні зміни слизової оболонки шлунку (СОШ) у хворих на ХГ у залежності від наявності супутнього ЦД 2 типу та інфекції HP, оцінити зміни у системі оксиду азоту у хворих на ХГ у залежності від наявності супутнього ЦД 2 типу та HP,

вивчити вплив поєднання ХГ та ЦД 2 типу на психоемоційний стан та фізичний статус хворих за шкалою SF-36, обґрунтувати доцільність призначення еупатіліну на фоні стандартної потрійної АХБТ хворим на НР-асоційований ХГ та супутній ЦД 2 типу.

Перший етап дослідження передбачав проведення ретроспективного аналізу 93 амбулаторних карт хворих на ЦД, що перебували на стаціонарному лікуванні у ендокринологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», яким під час обстеження було проведено ЕГДС, серед яких у 43 (46,2%) хворих був встановлений ЦД 1 типу, а у 50 (53,8%) – ЦД 2 типу. Аналізували спектр та частоту гастроінтестинальних скарг хворих, характер уражень СО верхніх відділів ШКТ, за даними ЕГДС, стан кислотоутворюючої функції шлунку, за даними одномоментної рН-метрії, та наявність супутніх гастроінтестинальних захворювань.

На другому етапі наукової роботи виконано клінічне проспективне, відкрите, контрольоване, мультицентрове дослідження за участі 172 хворих на ХГ, що перебували на стаціонарному лікуванні у гастроентерологічному, ендокринологічному відділеннях та відділенні судинної хірургії КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», терапевтичному відділенні КП «Обласна клінічна лікарня відновного лікування та діагностики з обласними центрами планування сім'ї та репродукції людини, медичної генетики Полтавської обласної ради», а також на санаторно-курортному лікуванні у санаторії «Березовий гай» філії ПрАТ «Миргородкурорт» санаторно-курортного комплексу «Миргород». Середній вік хворих на ХГ із супутнім ЦД 2 типу складав $61,6 \pm 9,0$ років, а у хворих на ХГ без коморбідності у вигляді ЦД – $54,0 \pm 13,5$ років. Серед хворих на ХГ із ЦД 2 типу 63 (68,5%) становили чоловіки та 29 (31,5%) – жінки, тоді як серед хворих на ХГ без ЦД кількість чоловіків складала 46 (57,5%), а жінок – 34 (42,5%).

Додатково сформовано групу з 22 практично здорових (ПЗ) осіб, серед яких 11 (50,0%) жінок і 11 (50,0%) чоловіків, середній вік $25,5 \pm 5,6$ років. Дослідження проведено з дотриманням принципів Етичного Кодексу ученого України, Етичного Кодексу лікаря України, Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної організації. Усі хворі надали інформовану добровільну згоду для участі у дослідженні.

У залежності від наявності супутнього ЦД 2 типу та НР-статусу, усі хворі на ХГ були розподілені на чотири групи: I (n=71) – пацієнти з НР-позитивним ХГ та супутнім ЦД2; II (n=21) – пацієнти з НР-негативним ХГ та супутнім ЦД2; III (n=48) – пацієнти з НР-позитивним ХГ без супутнього ЦД2; IV (n=32) – пацієнти з НР-негативним ХГ без супутнього ЦД2.

Оскільки асоціація саме НР-позитивного ХГ та ЦД 2 типу призводила до найбільш тяжких клініко-ендоскопічних змін, у подальшому до дослідження було включено лише хворих з НР-позитивним статусом, які у залежності від призначених лікувальних комплексів були розподілені на підгрупи А та Б: підгрупи А приймали базисну терапію; підгрупи Б приймали базисну терапію з додаванням еупатіліну у дозі 60 мг 3 рази на добу протягом 28 днів. Базисна терапія у відповідності до положень Маастрихтського консенсусу-V, включала інгібітор протонної помпи – пантопразол у стандартній дозі 40 мг, амоксицилін 1000 мг, кларитроміцин 500 мг, що призначались 2 рази на день протягом 10 днів, та пробіотик *Saccharomyces boulardii* 250 мг 2 рази на добу протягом 24 днів.

Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження, що передбачало збір скарг, анамнестичних даних, фізикальне обстеження, а також оцінку якості життя за шкалою SF-36. Оцінювали стан вуглеводного обміну, визначали у сироватці крові активність каталази, вміст окисно-модифікованих білків (ОМБ), загальної NOS (gNOS) та її ізоформ (cNOS та iNOS), нітритів, молекул середньої маси (МСМ), N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA) та фукози, не зв'язаної з білками. Визначали фекальний антиген НР, проводили дихальний водневий тест з глюкозою, ЕГДС з

одномоментною рН-метрією, біопсією та подальшим гістологічним дослідженням. Усі отримані результати обробляли за допомогою методів математико-статистичного аналізу.

В результаті проведеного ретроспективного дослідження встановлено, що ЦД 2 типу є фактором ризику розвитку безбольового перебігу уражень гастродуоденальної зони, у тому числі виникнення запальних змін у СОШ, тобто ХГ. Декомпенсація вуглеводного обміну є фактором ризику виникнення гастроінтестинальних симптомів у хворих на ЦД 1 типу, але не ЦД 2 типу.

Проведене проспективне дослідження підтвердило, що у хворих на ХГ на фоні ЦД 2 типу зростає ризик безбольового перебігу ХГ за рахунок супутньої ДН. ЦД 2 типу підвищує ризик виникнення НР-асоційованого ХГ, із зростанням частоти епігастрального болю, та синдрому надмірного бактеріального росту, з переважанням метеоризму та нудоти. Інфекція НР у хворих на ЦД 2 типу є фактором ризику розвитку СНБР. Встановлено і додаткову асоціацію між НР та СНБР у хворих на ХГ із супутнім ЦД 2 типу: НР підвищує ризик виникнення СНБР.

Проаналізувавши ендоскопічні характеристики СОШ, виявлено, що ХГ на фоні ЦД 2 типу супроводжується еритематозними змінами, при цьому наявність у цих хворих інфекції НР підвищує ризик формування ерозивної гастропатії. Нами було встановлено, що у 57 (62%) хворих на ХГ у поєднанні з ЦД 2 типу переважає гіпоацидність шлунку проти 31 (38,8%) хворих на ХГ без супутнього ЦД 2 типу. Поряд з тим у хворих 4 групи без наявності супутньої патології та НР переважає гіперацидність, що вірогідно є причиною ХГ у даної категорії пацієнтів.

Поєднання позитивного НР-статусу та ЦД 2 типу індукує розвиток більш виражених змін у про- та антиоксидантній системах: підвищується вміст ОМБ – у 1,3 рази, каталази – у 1,3 рази у сироватці крові порівняно з хворими на НР-негативний ХГ без ЦД 2 типу, що потенціює розвиток ендогенної інтоксикації та викликає підвищення МСМ – у 1,1 рази. Найбільш

виражене зростання у сироватці крові вмісту NANA у 3,6 разів та фукози, незв'язаної з білками, у 1,6 разів, спостерігалось у хворих на НР-асоційований ХГ та ЦД 2 типу у порівнянні з пацієнтами, що мали НР-негативний ХГ без ознак порушення вуглеводного обміну.

Дані змін підтверджені результатами морфометричного дослідження: глибина шлункових ямок, товщина СОШ та частка залозистої паренхіми була достовірно нижчою у хворих на НР-асоційований ХГ та ЦД 2 типу у порівнянні з хворими на НР-негативний ХГ без ознак порушення вуглеводного обміну. Це супроводжувалось у хворих на ХГ та ЦД 2 типу збільшенням вираженості інфільтрації СОШ нейтрофілами з десквамацією епітелію, явищами венозного повнокрів'я та запустінням із звуженням їх просвіту.

НР-позитивний ХГ у поєднанні з ЦД 2 типу асоціювався з підвищенням продукції нітритів та активацією gNOS у 5,0 разів, що відбувалось за рахунок зростання активності iNOS у 7,9 разів на фоні зниження у хворих на ХГ та ЦД 2 типу активності cNOS у 2,7 разів у порівнянні з хворими на НР-негативний ХГ без ЦД 2 типу. Активація NO-синтаз супроводжувалась зростанням у крові вмісту нітритів у 5,0 разів у хворих I групи у порівнянні з хворими IV групи.

У всіх хворих на ХГ спостерігалось зниження показників ментального здоров'я. ЦД 2 типу є фактором ризику погіршення не лише ментального здоров'я, але й фізичного здоров'я за рахунок показників фізично-рольового функціонування, фізичного болю та загального сприйняття здоров'я у хворих на ХГ.

Призначення еупатіліну на фоні потрійної АХБТ і пробіотики у хворих на НР-асоційований ХГ із супутнім ЦД 2 типу покращує результати лікування за рахунок статистично достовірного усунення нудоти, епігастрального болю та відчуття переповнення шлунку у порівнянні з хворими, що приймали базисну терапію. Найвищого рівня ерадикації НР було досягнуто у хворих на ХГ та ЦД 2 типу, що приймали базисну терапію з

еупатіліном, а саме – у 83% проти 77%. На фоні призначення еупатіліну у хворих на ХГ та ЦД 2 типу спостерігалось й зниження частоти розвитку СНБР.

У хворих II-Б групи через 1 місяць після проведеного лікування було досягнуто покращення глікемічного профілю. У всіх хворих на ХГ проведена терапія, не залежно від призначення еупатіліну, сприяла покращенню показників якості життя SF-36.

На фоні базисного лікування з включенням еупатіліну, клініко-ендоскопічної ремісії досягнуто у 86% хворих на НР-позитивний ХГ з ЦД 2 типу проти 63% у хворих, які приймали базисну терапію. При цьому ад'ювантна терапія еупатіліном на фоні АХБТ та *Saccharomyces boulardii* у хворих на НР-асоційований ХГ та ЦД 2 типу дозволяє посилити антиоксидантний захист за рахунок зростання активності каталази у сироватці крові у 1,2 рази та зниження вмісту ОМБ у 1,2 рази, підвищити резистентність СОШ за умови зниження рівнів у сироватці крові хворих NANA у 3,2 рази та фукози, не зв'язаної з білками, у 1,8 рази, які статистично не відрізняються від показників ПЗ осіб. Це супроводжувалось зниженням вмісту у крові нітритів у 1,5 рази та пригнічення активності gNOS у 1,1 рази за рахунок зменшення потенціалу iNOS у 1,2 рази та підвищення активності cNOS у 1,5 рази у порівнянні з хворими на НР-асоційований ХГ та супутній ЦД 2 типу, які приймали базисну терапію.

Результати морфологічного дослідження дозволили підтвердити покращення стану СОШ у хворих на НР-асоційований ХГ та ЦД 2 типу за рахунок достовірного збільшення товщини СОШ у порівнянні з показником до лікування та хворими, які приймали базисну терапію. Гістологічно зафіксовано зменшення вираженості запальної інфільтрації у СОШ, рівномірне покриття епітеліоцитів поверхневим шаром слизу та покращення стану мікроциркуляторного русла, що характеризується відновленням кровотоку у артеріолах та дрібних артеріях, нівелюванням повнокрів'я у

венулах, зменшенням периваскулярного набряку та інфільтрації судинних стінок плазмоцитами.

Базисна терапія з еупатіліном у хворих на НР-позитивний ХГ та ЦД 2 типу сприяє збільшенню відсотку хворих із досягнутою клінічною ремісією протягом понад 3 місяці, а саме у 82,6% проти 54,5%, що приймали базисну терапію.

На висновках та практичних рекомендаціях дозвольте не зупинятися, оскільки вони були попередньо роздані усім членам фахового семінару.

Дякую за увагу!

Було задано 22 питання, на які дисертант надав вичерпну відповідь.

В дискусії взяли участь: д.мед.н., професор Потяженко М.М., д.мед.н., професор Бобирьова Л.Є., д.мед.н., професор Коваль Т.І., д.мед.н., професор Скрипник І.М., д.мед.н., професор Непорада К.С., д.мед.н., професор Чекаліна Н.І., к.мед.н., доцент Маслова Г.С., к.мед.н., доцент Денисенко С.В., к.мед.н., доцент Петров Є.Є., к.мед.н., доцент Гопко О.Ф., к.мед.н., доцент Третяк Н.Г., к.мед.н., доцент Катеренчук В.І., к.мед.н., доцент Бабаніна М.Ю, к.б.н., доцент Соколенко В.М.

1. Актуальність теми. Такі захворювання, як хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу часто зустрічаються у загальній популяції. Розповсюдженість цукрового діабету 2 типу сьогодні у світі набула характеру пандемії, а особливості лікування хворих за умови поєднання цукрового діабету з шлунково-кишковими захворюваннями, у тому числі хронічним гастритом, є актуальним питанням у практиці сімейних лікарів, терапевтів, гастроентерологів, ендокринологів. Вплив цукрового діабету на перебіг гастроентерологічної патології за рахунок розвитку його ускладнень є беззаперечним фактом, проте дані механізми є недостатньо вивченими.

Відомо, що провідна роль у розвитку хронічного гастриту належить Н. рулогі. Проте, у хворих на цукровий діабет спостерігається недостатня ефективність відомих схем антихелікобактерної терапії, що змушує науковців шукати нові шляхи до вирішення даної проблеми. Іншим

актуальним питанням у клінічній медицині є стійке збереження диспепсичних симптомів у хворих на цукровий діабет, навіть після проведеного лікування. Це може бути обумовлене наявністю певних патогенетичних механізмів, притаманних перебігу цукрового діабету, що додатково впливають на стан слизової оболонки шлунку, зокрема, з розвитком мікроангіопатії, яка у свою чергу визначає стан мікроциркуляції слизової оболонки шлунку.

Механізми ураження слизової оболонки шлунку у хворих на хронічний гастрит за умов поєднання з цукровим діабетом 2 типу, потребують подальшого вивчення та розробки індивідуальних підходів до лікування таких хворих з урахуванням їх психоемоційного статусу, стану мікробіоти кишечника та *Helicobacter pylori* статусу. Терапевтичні підходи до лікування пацієнтів із синтропією мають передбачати корекцію як основного захворювання, так і патогенетичних шляхів, через які чинить вплив коморбідна патологія.

2. Тема дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії затверджена на засіданні Вченої ради медичного факультету №1 ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (протокол № 2 від 19 жовтня 2016 року) та засіданні проблемної комісії з терапевтичних дисциплін ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (протокол №1 від 07 жовтня 2016 року).

3. Зв'язок теми із державними або галузевими науковими програмами та планами робіт установи. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії «Удосконалення діагностичних підходів та оптимізація лікування захворювань органів травлення у поєднанні з іншими хворобами систем організму» (номер держреєстрації 0117 У 000300). Здобувач є безпосереднім виконавцем вищезазначеної теми.

4. Особистий внесок здобувача у дисертації. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням автора, виконаним на кафедрі внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії під науковим керівництвом д.мед.н., проф. Скрипника І.М. Автором проведений літературний пошук, набір пацієнтів, їх опитування та клінічне обстеження, узагальнення даних, виконано їх систематичний аналіз та статистичну обробку, розроблено спосіб підвищення ефективності лікування *Helicobacter pylori*-асоційованого хронічного гастриту на фоні цукрового діабету 2 типу. Обґрунтована актуальність, наукова новизна і практична значимість дослідження.

Автор власноруч розробив критерії включення і виключення з дослідження, самостійно провів аналіз архівної медичної та наукової документації, формування груп дослідження. Автор брав безпосередню участь в лікувально-діагностичному процесі пацієнтів, які були включені у дослідження, проведенні лабораторних та інструментальних досліджень.

Разом із науковим керівником обрано тему, розроблений дизайн та структура дослідження, обрані його методи, сформульовано мету, завдання, висновки, практичні рекомендації, підготовлені і оприлюднені друковані праці, що відображають результати дослідження. Біохімічні дослідження проводились на базі кафедри біологічної та біоорганічної хімії, а також кафедри патофізіології Української медичної стоматологічної академії. Морфологічне дослідження виконувалось на кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом Української медичної стоматологічної академії.

У роботах, опублікованих у співавторстві, особистий внесок здобувача полягає в проведенні літературного пошуку, виконанні клінічних досліджень, аналізі та інтерпретації результатів, написанні тексту.

Автором самостійно підготовлені всі матеріали розділів наукової роботи за наукового консультування керівника роботи.

5. Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій. Дисертаційна робота Радіонової Т.О. ґрунтується на аналізі

особливостей патогенезу коморбідної патології 172 хворих на хронічний гастрит, 92 з яких мали супутній цукровий діабет 2 типу.

Були використані сучасні клінічні, біохімічні, інструментальні, морфологічні дослідження, які відповідають меті і завданням дослідження. Організація дослідження і методи статистичного аналізу є методологічно вірними. Статистична обробка проведена коректно, в повному обсязі, достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів. Представлені автором положення і висновки обґрунтовані одержаними даними і є логічним наслідком результатів досліджень.

6. Характеристика первинної документації. Комісія, затверджена наказом №21-Н від 07 травня 2020 року у складі д.мед.н., професора, завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини) Казакова Ю.М. (голова комісії), к.мед.н., доцента кафедри внутрішньої медицини №1 Сорокіної С.І., к.мед.н., доцента кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Ізюмської О.М. та головного метролога академії Скрипник В.П., перевірила стан первинної документації та матеріалів дисертації Радіонової Тетяни Олександрівни та встановила, що документи представлені в повному обсязі, оформлені необхідним чином (пронумеровані, прошнуровані, скріплені печаткою).

Порушень у веденні та оформленні первинних документів не знайдено. Цифровий матеріал у перевірених комісією документах повністю базується на фактичному матеріалі проведених Радіоною Т.О. досліджень. Достовірність результатів підтверджується цифровим матеріалом статистичної бази даних.

7. Висновок комісії з питань етики. Структура, дизайн, зміст і документальний супровід дослідження були визнані локальною комісією з питань біомедичної етики Української медичної стоматологічної академії (протокол №182 від 29.04.2020 р.) як такі, що відповідають вимогам Гельсинської декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю

людини у якості об'єкта дослідження», прийнятою 18-ою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (м. Гельсінкі, Фінляндія, 1964 р.) з подальшими переглядами, Етичному кодексу лікаря України, Етичному кодексу науковця України. Відповідно цим вимогам до включення у дослідження у всіх хворих на хронічний гастрит, а також практично здорових осіб, включених до даного дослідження, була отримана інформована згода на участь у дослідженні, яка була оформлена у вигляді письмового акту за їх підписом. Порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

8. Наукова новизна роботи. Проведено поглиблене вивчення клінічного перебігу патології шлунку на фоні цукрового діабету 2 типу. Вперше вивчені особливості патогенезу хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу у порівнянні з хворими на цукровий діабет 1 типу та особами без супутнього цукрового діабету з урахуванням їх *H. pylori*-статусу та наявності синдрому надмірного бактеріального росту. Показано, що поєднання таких факторів, як цукровий діабет 2 типу та інфікування *H. pylori* здатні потенціювати дисбаланс у системі оксиду азоту, антиоксидантного захисту, знижувати резистентність слизового бар'єру шлунку, викликати метаболічну ендогенну інтоксикацію. Вперше доведено, що поєднання хронічного гастриту з цукровим діабетом 2 типу призводить до зниження якості життя хворих за рахунок погіршення психоемоційного та фізичного статусу. Уперше встановлено, що на спектр гастроінтестинальних симптомів у хворих на хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу статистично достовірно впливає *H. pylori*-інфекція та синдром надмірного бактеріального росту.

Обґрунтовано доцільність призначення еупатіліну у хворих на *H. pylori*-асоційований хронічний гастрит із супутнім цукровим діабетом 2 типу до антихелікобактерної терапії із додаванням пробіотику. Доведено, що запропонована комбінація препаратів у хворих на *H. pylori*-асоційований хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу дозволяє вплинути на основні

патогенетичні механізми уражень слизової оболонки шлунку та покращити результати лікування.

9. Теоретичне значення. Дисертаційна робота розв'язує важливу наукову задачу, яка полягає у підвищенні ефективності лікування *Helicobacter 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 антихелікобактерної терапії та пробіотика.

10. Відповідність вимогам до оформлення дисертації. Дисертація є рукописом, викладеним на 222 сторінках комп'ютерного тексту. Основний текст складає 6,5 авторських аркушів. Робота складається із анотації українською і англійською мовами, переліку наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертації, вступу, розділів, які включають огляд літератури, матеріали і методи дослідження, 3 розділи результатів власних досліджень, їх аналіз та узагальнення, висновки, практичні рекомендації, перелік літератури, додатки. Роботу ілюстровано 25 таблицями, 11 рисунками. Список літератури викладений на 46 сторінках і складається з 312 літературних джерел, з яких 46 – кирилицею, 266 – латиницею.

Дисертація повністю відповідає вимогам до оформлення дисертації, затверджених Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 № 40 із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки № 759 від 31.05.2019.

11. Практичне значення роботи. Проведене дослідження дало змогу визначити клінічні, ендоскопічні та патогенетичні особливості перебігу хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу у залежності від їх *Helicobacter pylori*-статусу та оптимізувати лікувальну тактику ведення хворих на *Helicobacter pylori*-асоційований хронічний гастрит у поєднанні з супутнім цукровим діабетом 2 типу, шляхом впливу на додаткові патогенетичні ланки формування уражень шлунку на фоні цукрового діабету 2 типу.

Показано, що у хворих на хронічний гастрит за наявності *Helicobacter pylori* та супутнього цукрового діабету 2 типу доцільно на фоні стандартної потрібної антихелікобактерної терапії з пробіотиком застосовувати еупатилін, який підвищує клінічну ефективність лікування та дозволяє покращити стан системи оксиду азоту, вуглеводного обміну, посилити антиоксидантний захист організму, нормалізувати стан слизової оболонки шлунку та досягти тривалої клінічної ремісії хронічного гастриту. Отримані результати мають теоретичне та практичне значення у наступних галузях медицини: терапії, сімейній медицині, гастроентерології, ендокринології.

Результати роботи впроваджені у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №1 УМСА, внутрішньої медицини та інфекційних хвороб БДМУ, внутрішньої медицини №3 та ендокринології ХНМУ, внутрішньої медицини 2 і фтизіатрії ДЗ «ДМА МОЗ України», внутрішньої медицини №2 та медсестринства ДВНЗ «ІФНМУ», внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Медичного інституту СумДУ та у практичну діяльність терапевтичного відділення КП «ОКЛ відновного лікування та діагностики з обласними центрами планування сім'ї та репродукції людини, медичної генетики ПОР», гастроентерологічного центру КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР», гастроентерологічного відділення КП «Харківська ОКЛ ХОР», відділення гастроентерології і терапії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої», гастроентерологічних відділень КНП СОР «Сумська ОКЛ», КНП «ОКЛ Івано-Франківської обласної ради», ОКНП «Чернівецька ОКЛ», відділення реабілітації хворих на цукровий діабет санаторію «Березовий гай» СКК «Миргород».

12. Повнота опублікування результатів дисертації. Матеріали дисертації оприлюднені в 14 наукових працях, у т.ч. 5 – у фахових виданнях, затверджених Міністерством освіти і науки України, 1 – у періодичному виданні іншої держави Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу, що включено до наукометричної бази «Scopus»; 7 тез у матеріалах наукових форумів; 1 інформаційний лист.

Публікації результатів дисертаційної роботи відповідають вимогам Постанови Кабінету Міністрів України № 167 «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 року.

13. Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на науково-практичних конференціях X Український гастроентерологічний тиждень (Дніпро, 27-28 вересня 2018), «Від нових наукових концепцій в гастроентерології до конкретного пацієнта» (Полтава, 7-8 листопада 2018), «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя» (Харків, 23 травня 2019), «Від нових наукових концепцій в терапії до конкретного пацієнта», присвяченої 100-річчю з дня народження професора М.А. Дудченка (Полтава, 29 серпня 2019), XI Український гастроентерологічний тиждень (Одеса, 3-4 жовтня 2019), «Сучасні діагностичні та лікувальні алгоритми в гастроентерології» (Полтава, 19 лютого 2020), II міжнародному конгресі з питань про- та пребіотичної терапії (Київ, 21 лютого 2020), I міжнародному конгресі «Від народження до зрілості: міждисциплінарний підхід у збереженні здоров'я людини» (Київ, 3 квітня 2020), «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення» (Харків, 22 травня 2020), XII Український гастроентерологічний тиждень (Дніпро, 24-25 вересня 2020), а також на міжнародних симпозиумах 32nd Workshops of the European Helicobacter and Microbiota Study Group (Innsbruck, 2019), «West meets east: functional meets organic in gastrointestinal diseases» (Singapore, 2019), 28th United European Gastroenterology Week (Amsterdam, 2020).

14. Особистий внесок здобувача до наукових праць.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Радіонова Т.О. Особливості перебігу захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих на цукровий діабет 2 типу. Актуальні

проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017;17(4):207–10.

2. Скрипник І.М., Радіонова Т.О. Особливості клінічних проявів та лікування захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих на цукровий діабет. Український терапевтичний журнал. 2018;1:72-79 (Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз та систематизація даних, написання тексту. Співавтори: проф. Скрипник І.М. відредагував текст, надавав консультативну допомогу під час збору матеріалу).

3. Радіонова Т.О. Вплив синдрому надмірного бактеріального росту на ефективність антихелікобактерної терапії у хворих на хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019;19(1):38–42.

4. Радіонова Т.О., Скрипник І.М., Гопко О.Ф., Криворучко І.Г., Скрипник Р.І. Патогенетичне обґрунтування застосування еупатіліну у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156):149-154. (Здобувачем проведено літературний пошук, відбір хворих, визначення біохімічних показників, аналіз результатів та їх узагальнення, написання тексту. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – концепція та дизайн дослідження, редагування висновків, доц. Гопко О.Ф., Криворучко І.Г., Скрипник Р.І. – визначення біохімічних показників в сироватці крові).

5. Радіонова Т.О., Скрипник І.М., Акімов О.Є., Костенко В.О., Вірченко В.І. Корекція стану системи оксиду азоту у хворих на *Helicobacter pylori*-асоційований хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(2):79-85. (Здобувачем проведено літературний пошук, відбір хворих, аналіз результатів та їх узагальнення, написання тексту. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – концепція та дизайн дослідження, редагування висновків, Акімов О.Є. – визначення біохімічних

показників у сироватці крові, проф. Костенко В.О. – консультативна робота щодо інтерпретації та узагальнення отриманих біохімічних даних, Вірченко В.І. – проведення ЕГДС, описання візуалізованих змін, забір біопсійного матеріалу).

6. Radionova T.O., Skrypnyk I.M., Maslova G.S. Do H. pylori status and small intestinal bacterial overgrowth determine the clinical course of chronic active gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus? Wiad Lek. 2020;73(6):1223-1228. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку. Співавтори: проф. Скрипник І.М. - концепція та дизайн дослідження, редагування висновків, доц. Маслова Г.С. надавала консультативну допомогу у наборі хворих, аналізі та інтерпретації отриманих результатів).

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Скрипник І.М., Радіонова Т.О., Маслова Г.С. Особливості ураження гастродуоденальної зони у хворих на цукровий діабет. Матеріали НПК з міжнародною участю «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини»; 2017 верес 7; Харків, 2017. с. 71-72. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистичну обробку результатів. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – наукове консультування, редагування тексту, доц. Маслова Г.С. – аналіз отриманих результатів)

8. Радіонова Т.О. Прогностичні фактори неефективності антихелікобактерної терапії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Матеріали НПК молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя»; 2019 трав 23; Харків, 2019. с. 37.

9. Skrypnyk I., Radionova T. Small intestinal bacterial overgrowth as predictor of Helicobacter pylori eradication inefficacy in diabetes mellitus patients. EHMSG – XXXIInd International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer; 2019 Sept 5-7; Innsbruck, 2017. p. 59-60. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистичну обробку

результатів. Співавтори: проф. Скрипник ІМ. – наукове консультування, редагування тексту)

10. Радіонова Т.О. Підвищення ефективності антихелікобактерної терапії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Матеріали Всеукраїнської НПК молодих вчених «Медична наука в практику охорони здоров'я»; 2019 лист 22; Полтава, 2019. с. 23.

11. Maslova G., Skrypnyk I., Radionova T. Optimal treatment option for anti-Helicobacter therapy in patients with Helicobacter-associated gastritis and concomitant diabetes mellitus type 2. West Meets East: Functional Meets Organic in Gastrointestinal Disease; 2019 Nov 29-30; Singapore, 2019. p. 25. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, статистичну обробку результатів. Співавтори: доц. Маслова Г.С. – відбір хворих, аналіз отриманих результатів, проф. Скрипник І.М. – наукове консультування, редагування тексту)

12. Радіонова Т.О. Клініко-патогенетичні особливості хронічного антрального гастриту у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Матеріали НПК молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки; 2020 трав 22; Харків, 2020. с. 36.

13. Skrypnyk I., Radionova T. How to enhance a resistance of gastric mucosal barrier in patients with Helicobacter pylori associated chronic gastritis and concomitant type 2 diabetes mellitus? UEG Week; 2020 Oct 11-13; Amsterdam, 2020. p. 260. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистичну обробку результатів. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – наукове консультування, редагування тексту)

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

14. Скрипник І.М., Гопко О.Ф., Радіонова Т.О., Криворучко І.Г., Скрипник Р.І. Спосіб оптимізації лікування хронічного гастриту, асоційованого з Helicobacter pylori, у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я 2020. №119

- Випуск з проблеми «Терапія». К.; 2020. 4 с. (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистичну обробку результатів. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – наукове консультування, редагування тексту, доц. Гопко О.Ф. - аналіз та інтерпретація отриманих результатів, Криворучко І.Г. – аналіз отриманих результатів, Скрипник Р.І. – аналіз отриманих результатів).

15. Відповідність змісту дисертації спеціальності, з якої вона подається до захисту. Дисертаційна робота Радіонової Тетяни Олександрівни відповідає спеціальності 222 – Медицина.

16. Характеристика здобувача, його творчий шлях у науці, ступінь його наукової зрілості тощо. Радіонова Тетяна Олександрівна, 1991 року народження, у 2014 році з відзнакою закінчила медичний факультет ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». Лауреат премії Національної академії медичних наук України та Асоціації працівників медичних вузів України за значні успіхи в науковій діяльності. У 2014-2016 роках проходила інтернатуру з фаху «Внутрішні хвороби» на базі кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів УМСА та 1-ої МКЛ м. Полтави. У 2016 році захистила магістерську роботу на тему «Лактазна недостатність у гастроентерологічних хворих» під керівництвом д.мед.н., професора Скрипника І.М.

У 2016 році вступила до очної аспірантури на кафедру внутрішньої медицини № 1 та розпочала роботу над написанням кандидатської дисертації на тему «Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет типу 2» під керівництвом д. мед. н., професора Скрипника І.М. Одночасно з навчанням в аспірантурі працювала за сумісництвом асистентом кафедри внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії. У 2020 році закінчила навчання в аспірантурі, нині працює на посаді асистента кафедри внутрішньої медицини №1.

За період навчання в аспірантурі здобувач набула теоретичні знання, уміння, навички та відповідні компетентності, передбачені освітньо-науковою програмою підготовки докторів філософії в Українській медичній стоматологічній академії зі спеціальності 222 – Медицина, оволоділа необхідними для здобувача освіти на рівні доктора філософії компетентностями, технікою лабораторних досліджень, методами планування, організації та проведення експериментальних та клінічних досліджень, узагальнення та аналізу одержаних результатів, підготовки оглядових та оригінальних публікацій, оформлення дисертаційної роботи. Постійно поглиблює свої знання з внутрішніх хвороб, суміжних дисциплін. У своїй роботі дотримується принципів біомедичної етики та академічної доброчесності. Користується авторитетом у співробітників кафедри, студентів, пацієнтів, колег з практичної охорони здоров'я. За період наукової діяльності Радіонова Т.О. оприлюднила 34 наукові праці, з яких 14 – безпосередньо за темою дисертаційної роботи.

17. Результати перевірки на наявність неправомірних запозичень.

Українська медична стоматологічна академія має внутрішню систему перевірки академічних текстів на наявність запозичень. Академічні тексти перевіряються на основі Положення «Про порядок перевірки у Українській медичній стоматологічній академії текстових документів – магістерських, кандидатських і докторських дисертаційних робіт, звітів за науково-дослідними роботами, наукових публікацій, навчальної літератури, навчально-методичних видань та засобів навчання на наявність плагіату», що базується на чинному законодавстві України.

Публікації та дисертаційна робота Радіонової Т.О. «Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу», не містять виявлених текстових та інших запозичень.

ПОСТАНОВИЛИ

На основі представленої дисертаційної роботи, прилюдного її обговорення, відповідей на запитання та відгуків офіційних рецензентів учасники фахового семінару при Українській медичній стоматологічній академії вважають, що дисертаційна робота здобувача Радіонової Т.О. «Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу» є закінченим науковим дослідженням, що розв'язує наукову задачу, яка полягає у підвищенні ефективності лікування *Helicobacter pylori*-асоційованого хронічного гастриту у хворих із цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу синтропії шляхом включення еупатіліну на фоні потрібної антихелікобактерної терапії та пробіотика.

Робота відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України «Про проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії» від 6 березня 2019 р. № 167, та вимогам до оформлення дисертації, затвердженими Наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 № 40 і може бути представлена до офіційного захисту за спеціальністю 222 – Медицина.

Висновок прийнято одноголосно.

Голова фахового семінару,
д. мед. н., професор



М.М. Потяженко

Секретар фахового семінару,
к.б.н., доцент



В.М. Соколенко

Рецензенти:

д.мед.н., професор



Л.С. Бобирьова

к.мед.н., доцент



Н.Г. Третяк