

## ВІДГУК

офіційного опонента д. мед. н., професора Л.В. Журавльової на дисертацію Павловського Сергія Анатолійовича на тему "**Особливості перебігу, діагностики і лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі цукрового діабету 2-го типу**", подану до розгляду в спеціалізовану вчену раду Д 64.600.04 на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 "Внутрішні хвороби",

### **Актуальність обраної теми дисертації**

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є одним з найпоширеніших хронічних захворювань, яке об'єднує спектр клініко-морфологічних змін печінки, що представлені неалкогольним жировим гепатозом, неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), фіброзом, цирозом печінки, який, за відсутності відповідної корекції, може трансформуватися у гепатоцелюлярну карциному. НАЖХП - самостійне захворювання, яке характеризується гістологічними, сонографічними та іншими ознаками ожиріння печінки.

За даними деяких епідеміологічних досліджень, поширеність НАЖХП у популяції становить до 40 % та встановлено, що кількість хворих зростає з віком. Нажаль, поширеність НАЖХП в Україні вивчена недостатньо. На початкових стадіях захворювання характеризується формуванням стеатозу печінки, коли в гепатоцитах накопичуються ліпіди, які сумі перевищують 5% маси печінки. Приблизно у 30 % пацієнтів зі стеатозом розвивається НАСГ, який у 10 % випадків може трансформуватися в цироз печінки. Верифікація окремих клінічних форм цієї патології складна, оскільки вимагає обтяжливих інвазивних обстежень (біопсія печінки). У більшості пацієнтів захворювання починається і перебігає практично безсимптомно, саме тому неалкогольний жировий гепатоз і наступна його стадія – стеатогепатит – спостерігаються частіше, ніж діагностуються на практиці. Між тим рання діагностика НАЖХП має безсумнівне клінічне значення. Маючи мізерні клінічні прояви, стеатоз та НАСГ потужно впливають на метаболічні параметри пацієнтів, особливо ліпідний профіль, і таким чином впливають на маніфестацію і тяжкість перебігу таких «захворювань цивілізації», як атеросклероз та цукровий діабет (ЦД) 2 типу. НАЖХП деякими авторами розглядається як печінковий прояв метаболічного синдрому. Своєчасне виявлення та рання корекція метаболічних факторів ризику (надлишкова маса тіла, дисліпідемія, інсулінорезистентність, тощо) є надзвичайно важливими заходами. Порушення метаболізму ліпідів при НАЖХП є одним із провідних симптомів, що породжує проблему коморбідності. Наявність НАЖХП супроводжується підвищенням рівня

загальної та серцево-судинної смертності.

ЦД 2 типу має гетерогенну природу, розвивається внаслідок взаємодії генетичної схильності і факторів зовнішнього середовища. З другої половини ХХ сторіччя триває неперервний ріст захворюваності на ЦД 2 типу. За даними Міжнародної діабетичної федерації діабет у дорослих від 463 млн у 2019 році зростатиме до 578 млн у 2030 році та до 700 млн у 2045 році, що дозволяє говорити про епідемію цього захворювання і визначає його величезну медико-соціальну значущість. Видатний діабетолог R. DeFronzo виділяє 8 факторів, що причетні до розвитку ЦД 2 типу: дефект інсуліносекреції, зниження інкретинового ефекту та утилізації глюкози тканинами, активація секреції глюкагону, глюконеогенезу, ліполізу, реабсорбції глюкози нирками і нейротрансмітерна дисфункція. Печінка, як центральний орган метаболізму, задіяна на рівні будь-якої ланки порушень вуглеводного обміну.

Таким чином, найбільш розповсюдженою комбінацією нозологій є поєднання НАЖХП з ЦД 2 типу та ожирінням. Існує багато доказів, що наявність ЦД у хворих на НАЖХП є несприятливим прогностичним критерієм розвитку фіброзу печінки, а НАЖХП викликає погіршення компенсації ЦД та прискорює розвиток його ускладнень. Але залишається багато питань щодо діагностики, менеджменту та лікування НАЖХП, які потребують ретельного дослідження, бо за ними роки можливого повноцінного життя пацієнтів або мільйони коштів, витрачених на лікування наслідків неконтрольованого перебігу захворювання. Незважаючи на великий інтерес до проблеми і наявність багатьох публікацій, немає чіткого, заснованого на доказах, уявлення про ведення хворих з коморбідною патологією: НАЖХП і ЦД 2 типу.

Зважаючи на вищенаведене, тема дисертації є надзвичайно актуальна.

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

Дисертація виконана в межах комплексної науково-дослідної роботи Івано-Франківського національного медичного університету на тему: "Захворювання внутрішніх органів у сучасних умовах, за поєднаної патології та ураження органів-мішеней: особливості перебігу, діагностики та лікування" (реєстраційний номер 0115U000995). Здобувач є виконавцем фрагменту цієї роботи.

### **Новизна дослідження та одержаних результатів**

У дисертації наведені нові дані, які уточнюють важливі патогенетичні сторони проблеми НАЖХП на сучасному рівні.

Здобувач привертає увагу до виявлення ранніх безсимптомних проявів неалкогольної жирової хвороби печінки в пацієнтів терапевтичного і

неврологічного (соматичного) профіля з призначенням додаткових обстежень для скринінгу таких без- і малосимптомних хворих.

Наукова новизна проведеного дослідження та отриманих результатів полягає в новому вирішенні наукової проблеми, пов'язаної з уточненням патогенетичних механізмів виникнення послідовних змін гормонально-метаболического статусу та морфології печінки у хворих на НАЖХП при її коморбідності з ЦД 2 типу, удосконалення її діагностичних критеріїв та підвищення якості лікування.

Встановлено, що НАЖХП коморбідна з ЦД 2 типу на фоні основного захворювання виявляється серед соматичних хворих терапевтичного профілю в 43,9% випадків.

Автором представлено нові дані щодо особливостей клінічного перебігу у хворих на НАЖХП при її коморбідності з цукровим діабетом 2 типу в пацієнтів молодого, середнього і похилого віку, які є найпоширенішими віковими групами.

Автором ураховано необхідність діагностики цитокінового статусу (протизапальні цитокіни, С-реактивний білок) хворих задля визначення вираженості запального процесу. Подано дані щодо підвищення рівнів прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 і С-реактивного білка у хворих на НАЖХП при поєднанні з ЦД 2 типу, а вміст адипонектину був значно нижчим, ніж у хворих на ізольовану НАЖХП.

Новими, пріоритетними є дані про те, що навіть при малосимптомному перебігу НАЖХП і відносно "спокійних" біохімічних показниках крові, при стеатозі виявляються не тільки гепатоцити, переповнені жировими краплями, але відбуваються зміни їхньої функціональної здатності, які підтверджені відповідними морфометричними показниками. Наголошено, що до морфологічних і морфометричних ознак НАЖХП при поєднанні з ЦД 2 типу належать такі об'єктивні показники, як збільшення площі гепатоцита, площі його ядра, зменшення співвідношення площа профілю ядра і гепатоцита. Зміни в показниках форми гепатоцитів та їхніх ядер при НАЖХП доводять функціональну неспроможність клітин і характерні для некрозу та першої стадії апоптозу гепатоцитів.

Новизною відзначається розроблений клініко-діагностичний алгоритм розпізнавання і лікування хворих на НАЖХП при поєднанні з ЦД 2 типу. Сформована концепція базується на результатах комплексного широкомасштабного дослідження, співставлення та інтерпретації змін патогенетичних факторів, у залежності від віку і статі хворого, його метаболічного та цитокінового статусу, прогностичного спрямування перебігу хвороби.

## **Практичне значення одержаних результатів**

За результатами роботи представлено детальний алгоритм дій, що дозволяють лікарю на амбулаторно-поліклінічному етапі визначити наявність морфо-функціональних порушень печінки у хворих на НАЖХП асоційовану з ЦД 2 типу, що є особливо актуальним в умовах переходу на обслуговування за принципом сімейної медицини.

Запропонований комплекс для поглибленого вивчення стану печінки у хворих на НАЖХП коморбідну з ЦД 2 типу, що включає визначення широкого спектру клінічних, морфологічних, морфометричних, інструментальних, біохімічних, імуноферментних та статистичних методів дослідження. Обгрунтовано необхідність включення у діагностичний алгоритм обстеження пацієнтів із наявними факторами ризику виявлення кількості С-реактивного білка, а також про- (ФНП, ІЛ-6) та протизапальних (адипонектин) цитокінів у крові, які у комплексі з морфологічними і морфометричними показниками дають можливість лікарям як загальної практики, так і спеціалізованих стаціонарних відділень отримати важливі діагностичні дані про стадію захворювання, ступінь вираженості запальних і обмінних розладів у хворих різних вікових груп, а також спрогнозувати динаміку розвитку НАЖХП на тлі ЦД 2 типу.

Під час лікування пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та ЦД 2 типу запропоновано більше уваги приділяти препаратам та їх комплексам, що, в першу чергу, впливають на патогенетичні механізми прогресування цих патологій.

Запропоновано метод комплексного лікування комбінованою цукрознижувальною та ліпотропною терапією (гліклазид, піоглітазон, S-аденозилметіонін) протягом 6 місяців, який дозволяє впливати на клініко-лабораторно-інструментальні прояви неалкогольної жирової хвороби печінки при поєднанні з цукровим діабетом 2 з урахуванням особливостей та стадії ураження печінки.

## **Теоретичне значення результатів дослідження**

Теоретична значимість проведеного клінічного дослідження є досить вагомою. Так, дисертантом розроблено та впроваджено нову концепцію менеджменту хворих на НАЖХП на тлі ЦД 2 типу на підставі вивчення вікових, гендерних особливостей та гормонально-метаболічних аспектів

розвитку зазначеної патології з урахуванням стадії патологічного процесу, а також детально висвітлені нові підходи до корекції виявлених порушень.

Окрім того, теоретичне значення полягає в більш детальному висвітленні патогенетичних механізмів прогресування гормонально-метаболічного статусу та морфо-функціональних змін печінки у хворих на НАЖХП при її коморбідності з ЦД 2 типу, удосконалення її діагностичного алгоритму та покращення результатів лікування.

За результатами роботи встановлено значну ефективність запропонованого комплексного лікування комбінованою цукрознижувальною та ліпотропною терапією (гліклазид, піоглітазон, адеметіонін), що дало змогу суттєво покращити суб'єктивний стан хворих.

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

Для виконання поставлених завдань було досліджено 2117 хворих на НАЖХП та НАЖХП, поєднану з ЦД 2 типу (із них ретроспективно 1854).

Розподіл пацієнтів за віком відбувався згідно з класифікацією ВООЗ: вік 18-44 роки – віковий період молодість; 44-60 років – середній вік; 60 –75 років віковий період (– людина похилого віку; 75 – 90 років старечий період; більше 90 років – довгожителі.

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу "Неалкогольний стеатогепатит" (2014) та адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах "Неалкогольна жирова хвороба печінки" (2012), згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), наказу МОЗ України №1118 від 21.12.2012 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу", "Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Цукровий діабет 2 типу»", Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) (2012) та рекомендацій Американської асоціації діабетологів (2015).

При дослідженні дотримувалися міжнародних та вітчизняних директивних документів біоетики: положення належної клінічної практики (*Good Clinical Practice – GCP*), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини», (у редакції наказів МОЗ України № 523 від 12.07.2012 та №639 від 01.10.2015).

З метою дослідження ефективності різних видів лікування хворих було поділено на 3 групи. Група 1. Було оцінено ефективність лікування хворих на НАЖХП аденозилметіоніном у дозі 800 мг/добу – 45 хворих.

Група 2. Досліджена ефективність лікування хворих на НАЖХП поєднану з ЦД 2, комплексною терапією гліклазидом 90 мг/добу і піоглітазоном 15 мг/добу – 45 хворих.

Група 3. Досліджена ефективність лікування хворих на НАЖХП, поєднану з ЦД 2 типу, поєднану з ЦД 2 типу, комплексною терапією, спрямованою на вплив на різні сторони патогенезу цієї комбінованої патології (аденозилметіонін, гліклазид, піоглітазон) – 50 хворих. Контрольну групу склали 20 пацієнтів з НАЖХП на фоні ЦД 2 типу, що отримували лише базову терапію.

Вибір методів дослідження достатній для реалізації мети і конкретних завдань представленої роботи. Так у роботі використано комплекс клінічних (аналіз скарг, анамнезу хвороби, анамнезу життя, об'єктивного статусу), інструментальних (УЗД, еластографію печінки, розрахунок індексів фіброзу FIB-4 (FibroIndex-4) і NFS (Non-alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score), біохімічних та імуноферментних (показників функціонального стану печінки, проведення оцінки вуглеводного і жирового обміну), морфологічних та морфометричних, а також статистичних методів оцінки стану хворого та аналізу отриманих результатів. У діагностичний алгоритм обстеження пацієнтів з наявними факторами ризику важливо додати імуноферментні дослідження вмісту С-реактивного білка, прозапальних (ФНП, ІЛ-6) і протизапального (адипонектин) цитокінів у крові.

Дисертація ілюстрована достатньою кількістю таблиць, діаграм і мікрофотографій із гістологічних препаратів високої якості, які вдало і повно ілюструють опис виявлених якісних і кількісних змін.

Значимість і достовірність метричних параметрів підтверджена адекватним статистичним аналізом. Висновки є обґрунтованими, достовірними і впливають з основних положень, викладених у розділах власних досліджень дисертаційної роботи.

### **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті**

Результати дослідження опубліковані в 27 наукових працях: 19 статей у фахових наукових журналах України (із них 16 одноосібних), які належать до наукометричних баз, 2 статті в іноземному журналі, 7 тез у матеріалах міжнародних конференцій. Вони повністю віддзеркалюють основні положення дисертаційної роботи.

Дисертація пройшла достатню апробацію, її результати оприлюднені на 7 науково-практичних конференціях та симпозіумах, у тому числі і зарубіжних.

Автореферат оформлений з дотриманням відповідних вимог, за змістом і основними положеннями відповідає дисертації.

### **Обсяг та структура дисертації**

Дисертація побудована за традиційною схемою, викладена на 387 сторінках машинописного тексту, і включає всі передбачені вимогами розділи: вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаної літератури і додатки.

У **вступі** чітко сформульовано актуальність теми, мету і конкретні завдання роботи та способи їхньої реалізації, адекватно відображено наукову та практичну цінність дисертації, показано особистий внесок здобувача, достатнє оприлюднення результатів дослідження.

**Розділ 1** (огляд літератури) складається з 3 підрозділів: 1.1. Поширеність та фактори ризику НАЖХП в Україні і світі; 1.2. Зв'язок НАЖХП з ожирінням, цукровим діабетом, інсулінорезистентністю і кардіоваскулярною патологією. 1.3. Клінічні особливості перебігу НАЖХП та її видів – простого стеатозу, НАСГ і фіброзу печінки в поєднанні з ЦД 2 типу. У розділі 1 детально висвітлено актуальні дані щодо поширеності, клінічних та патогенетичних особливостей перебігу НАЖХП у чоловіків і жінок в залежності від віку, сучасні принципи діагностики та лікування даної патології. Дисертант проводить аналіз і узагальнення даних літератури, широко окреслює проблеми патогенезу, діагностики, перебігу та лікування НАЖХП.

Сформульована мета і поставлені завдання дослідження логічно випливають з об'єктивного уявлення про сучасний стан проблеми. Це дозволило аргументовано поставити конкретну наукову задачу, яка має вагомe значення для теоретичної і практичної медицини, та визначити способи її вирішення з урахуванням сучасних методичних підходів.

**Розділ 2** ("Матеріали і методи дослідження") містить загальну характеристику обстежених хворих із детальним освітленням застосованих способів аналізу та статистичної обробки метричних параметрів. Використані методи відповідають меті, дозволяють у повному об'ємі реалізувати конкретні завдання для вирішення проблеми, поставленої в роботі. Комплексне застосування перерахованих методів вказує на глибоке усвідомлення автором суті досліджуваних процесів.

**Розділ 3** "Особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу". У цьому розділі дисертант послідовно і структуровано висвітлює результати дослідження поширеності НАЖХП, спираючись на результати обстеження соматичних хворих терапевтичного і

неврологічного відділень та клінічні особливості перебігу НАЖХП у пацієнтів різного віку і статі. Розділ ілюстрований 4 діаграмами і 4 таблицями, які дозволяють більш детально візуалізувати отримані результати.

У розділі 4 "Цитокіновий статус крові, морфологічна і морфометрична картина печінки, визначення ступеня прогресування фіброзу печінки" автор аналізує результати імуноферментного дослідження вмісту прозапальних (ФНП, ІЛ-6) і протизапального (адипонектин) цитокінів у крові, а також - С реактивного білка. Автором встановлено корелятивний зв'язок між наявністю ЦД 2 типу у хворих на НАЖХП та проявами наростанням фіброзу печінки з більш значним збільшенням жорсткості паренхіми печінки у відповідних групах. Зокрема, показник швидкості зсувної хвилі у хворих на НАЖХП перевищував такий показник на 20,86% ( $p < 0,05$ ); а у хворих НАЖХП на фоні ЦД 2 типу - на 29,11% ( $p < 0,05$ ).

Дисертантом дуже детально досліджена та представлена морфологічна і морфометрична картина печінки, а особливо клітинний і стромальний компоненти її структури. Уперше показано, що при НАЖХП, асоційованій з ЦД 2 типу, патоморфологічна картина характеризується поліморфністю гістологічних змін. Морфометрична характеристика гепатоцитів доповнює й уточнює їхній морфо-функціональний стан, підкреслює, що зміни печінки при стеатозі не обмежуються жировою дистрофією гепатоцитів, але й визначаються глибокими порушеннями їхніх метричних показників. Розділ містить 8 таблиць, 19 рисунків і діаграм.

**Розділ 5** "Результати лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, поєднану з цукровим діабетом 2 типу S-аденозилметіоніном" засвідчує, що після 6 місяців спостерігається значне зменшення клінічних проявів НАЖХП. Ультрасонографічне дослідження в групі хворих засвідчило перерозподіл їх кількості у бік зменшення кількості більш важких стадій гепатозу. В усіх хворих достовірно регресували показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому, покращилися дані загального аналізу крові, стабілізувалися біохімічні показники, що підтверджує позитивну мембранотропну дію S-аденозинметіоніну на мембранні структури гепатоцитів і засвідчує протизапальну, гепатопротекторну і регенераторну дію даного лікарського засобу. Розділ ілюстрований 19 таблицями і 17 діаграмами.

**Розділ 6** висвітлює підходи до оптимізації лікування хворих на НАЖХП, поєднану з ЦД 2 типу, комбінованою цукрознижувальною терапією (гліклазид і піоглітазон). Використане лікування сприяло значному покращенню суб'єктивного стану хворих. У всіх хворих достовірно знизилися показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому, покращилися показники гемограми, стабілізувалися показники білкового і ліпідного обміну, що



засвідчує позитивну ліпотропну дію комплексного впливу гліклазиду і піоглітазону на функціональний стан гепатоцитів і засвідчує зменшення проявів інсулінорезистентності і поліпшення функції бета-клітин. Розділ ілюстрований 19 таблицями і 16 діаграмами.

У розділі 7 доведено високу ефективність застосування комплексного лікування комбінованою цукрознижувальною та ліпотропною терапією (Саденозинметіонін, гліклазид, піоглітазон), що полягає у вираженому поліпшенні суб'єктивного стану хворих; зменшенні кількості випадків з больовим синдромом до 30% (в 1,8 рази менше, ніж до лікування); диспепсичний синдром турбував після лікування лише 33,3% пацієнтів (в 1,7 рази менше, ніж до лікування), астено-вегетативний – у 36,7% (в 1,9 рази менше, ніж до лікування) ( $p < 0,05$ ). Крім того, в усіх хворих достовірно зменшилися показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому, покращилися показники гемограми, стабілізувалися показники білкового і ліпідного обміну, що підтверджує позитивний комплексний вплив гліклазиду і піоглітазону та аденозинметіоніну на функціональний стан гепатоцитів. Розділ ілюстрований 15 таблицями, 17 діаграмами.

Розділ "Аналіз і узагальнення результатів досліджень" містить глибокий аналіз та узагальнення отриманих даних, які ґрунтуються на співставленні результатів власних досліджень із літературними даними. Автор вдало дискутує з іншими авторами, пояснює результати власних досліджень з функціональної точки зору, підкреслює пріоритетність власних досліджень. Здобувач розкриває патогенетичне значення розглянутих в процесі дослідження клінічних проявів НАЖХП і важливість їхньої комплексної діагностики й урахування лікування на різних етапах перебігу хвороби в пацієнтів різних вікових груп. Важливо, що автор одним із перших представив морфологічні та морфометричні характеристики гепатоцитів при НАЖХП в коморбідності з ЦД 2 типу.

Комплексний підхід до виконання роботи і отримані результати дозволили розробити обґрунтований алгоритм діагностики і застосування препаратів, які є високоефективними при врахуванні окремих патогенетичних факторів виникнення й особливостей перебігу при НАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу.

**Висновки (8)** відповідають меті і завданням дослідження, чітко сформульовані і закономірно впливають із результатів роботи.

**Список літератури** містить 463 джерела, з яких 97 україно- та російськомовних і 366 іноземних.

Робота написана українською мовою з дотриманням вимог МКХ 10, ілюстрована 68 таблицями і 72 рисунками із мікрофотографіями високої якості.

## **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення**

У процесі рецензування дисертаційного дослідження виникли наступні зауваження:

1. У тексті дисертаційної роботи та автореферату наявні деякі граматичні та стилістичні помилки.
2. На мою думку, графічне висвітлення матеріалу могло бути більш показовим у "Розділі 5", деякі діаграми оформлені різним способом.
3. У списку використаних джерел наявні дещо застарілі літературні джерела.

Проте ці зауваження не носять принципового характеру, не знижують наукової цінності дослідження та його практичного значення.

У плані дискусії вважаю за доцільне поставити наступні запитання:

1. Які методи діагностики важливі для диференціювання стеатозу від НАСГ, для встановлення фіброзу печінки та для ідентифікації НАЖХП у хворих з іншими хронічними захворюваннями печінки?
2. У чому важливим є виконання еластометрії для постановки діагнозу НАЖХП?
3. Яке значення має визначення ФНП- $\alpha$  при НАЖХП?
4. ІЛ-6 вважається медіатором гострої фази запалення. Дані про вміст ІЛ-6 у хворих НАЖХП є протиречиві. Як корелюють дані про вміст ІЛ-6 зі стадією жирового гепатозу?
5. Чим обумовлений Ваш вибір цукрознижуючої терапії?

## **Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці**

1. Отримані результати дисертаційного дослідження можуть бути використані для створення навчальних посібників, монографій та керівництв з внутрішніх хвороб, впроваджені в навчальний процес на відповідних кафедрах.
2. Результати вивчення динаміки патологічних процесів і способи їхньої корекції при неалкогольній жировій хворобі печінки на тлі цукрового діабету 2-го типу можуть бути рекомендовані для використання в практиці як лікарів загальної практики – сімейної медицини, так і більш вузьких спеціальностей – терапевта, гепатолога, гастроентеролога, ендокринолога тощо.

## **Відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Павловського Сергія Анатолійовича «Особливості перебігу, діагностики і лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу

печінки на тлі цукрового діабету 2 типу», подана до розгляду в спеціалізовану вчену раду Д 64.600.04 на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 "Внутрішні хвороби" є завершеним науковим дослідженням, в якому вирішується конкретна наукова проблема – уточнення патогенетичних механізмів виникнення послідовних змін клінічних проявів, метаболічного статусу та морфології печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки при її поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу, доповнення діагностичного алгоритму та удосконалення медикаментозної корекції, що має значення для клінічної медицини.

За обсягом проведеного дослідження, глибиною аналізу, новизною одержаних результатів, обґрунтованістю і достовірністю висновків та положень, дисертаційна робота Павловського Сергія Анатолійовича "Особливості перебігу, діагностики і лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі цукрового діабету 2-го типу", подана на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, повністю відповідає п.10 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року №567 (із змінами, внесеними згідно з Постановами КМ №656 від 19.08.2015 року), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – Внутрішні хвороби.

Офіційний опонент  
завідувач кафедри внутрішньої  
медицини №3 та ендокринології  
Харківського національного медичного  
університету,  
доктор медичних наук,  
професор

Л.В. Журавльова

ХНМУ  
Загальний відділ  
Підпис г. Журавльової Л.В.  
Засвідчую: Сухина