

## **ВІДГУК**

офіційного опонента д. мед. н., професора Т.Д.Звягінцевої  
на дисертацію Павловського Сергія Анатолійовича **"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**

Проблема розвитку, перебігу і лікування неалкогольної жирової хвороби печінки набуває все більшого значення. Неалкогольна жирова хвороба печінки є поліетіологічним захворюванням із порушенням (первинним чи вторинним) ліпідного метаболізму. За різними даними поширеність цього захворювання є досить високою і його зростання набуває швидких темпів (до 30% від усієї популяції). На початкових стадіях захворювання характеризується формуванням стеатозу печінки, коли в гепатоцитах накопичуються ліпіди, які сумі перевищують 5% маси печінки. У половини хворих захворювання починається і перебігає безсимптомно, неалкогольний жировий гепатоз і наступна його стадія - стеатогепатит - спостерігаються частіше, ніж діагностуються на практиці. Повідомляється, що тільки 1% пацієнтів, які звернулися до лікаря-терапевта з різних приводів, знають про те, що в них розвивається неалкогольна жирова хвороба, а решта не підозрюють за це. Головним завданням звідси впливає своєчасна діагностика початкової стадії неалкогольної жирової хвороби - жирового гепатозу. У подальшому жирова дистрофія може трансформуватися в стеатогепатит і цироз печінки). Порушення метаболізму ліпідів при неалкогольній жировій хворобі є одним із симптомів, що супроводжує перебіг різних захворювань, зокрема цукрового діабету, що породжує проблему коморбідності цих захворювань, потребує глибокого і всебічного її опрацювання – діагностики та лікування. Зважаючи на вищенаведене, тема дисертації є назвичайно 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**

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

Здобувачем встановлено, що неалкогольна жирова хвороба печінки коморбідна з цукровим діабетом 2-го типу на фоні основного захворювання виявляється серед соматичних хворих терапевтичного профілю в 43,9% випадків.

Автором представлено фактичні дані щодо особливостей клінічного перебігу на неалкогольну жирову хворобу печінки при її коморбідності з цукровим діабетом 2-го типу у хворих різних вікових груп: молодого, середнього і похилого віку.

Подано дані щодо підвищення рівнів прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 і С-реактивного білка і зменшення рівня адипонектину у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки при поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

Уперше вивчено і наголошено на морфологічних і морфометричних ознаках неалкогольної жирової хвороби печінки при поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу – збільшення площі профілю гепатоцита, площі профілю ядра, зменшення співвідношення площа профілю ядра і гепатоцита. Показники форми гепатоцитів та їхніх ядер при неалкогольній жировій хворобі печінки характеризують деформацію гепатоцитів та їхніх ядер, що засвідчує недостатню функціональну спроможність клітин. Виявлені ознаки, характерні для некрозу та першої стадії апоптозу гепатоцитів.

Розроблено клініко-діагностичний алгоритм ведення хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки при поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу на основі сформованої концепції значення виявлених змін адипонектину, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 та С-реактивного білка та показників ультразвукової еластометрії в даного контингенту хворих.

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-го типу з урахуванням вікових особливостей та стадії ураження печінки.

### **Теоретичне значення результатів дослідження**

Проведене клінічне дослідження має теоретичне значення. Розроблено та впроваджено концепцію менеджменту хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі цукрового діабету 2-го типу на підставі вивчення вікових, гендерних особливостей та гормонально-метаболічних аспектів розвитку зазначеної патології та шляхів корекції виявлених порушень.

Теоретичне значення полягає в уточненні патогенетичних механізмів виникнення послідовних змін гормонально-метаболічного статусу та морфо-функціональних змін печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки при її коморбідності з цукровим діабетом 2-го типу, удосконалення алгоритму її діагностичних критеріїв та підвищення ефективності лікування.

Встановлено ефективність застосування комплексного лікування комбінованою цукрознижувальною та ліпотропною терапією (діабетон, піоглітазон, гептрал): значне поліпшення суб'єктивного стану хворих;

### **Практичне значення одержаних результатів**

Сформований комплекс необхідних діагностичних заходів у вигляді алгоритму дій дають змогу практичному лікарю вчасно визначити наявність морфо-функціональних порушень печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки коморбідну з цукровим діабетом 2-го типу на амбулаторно-поліклінічному етапі, що є особливо актуальним в умовах переходу на обслуговування за принципом сімейної медицини.

Для поглибленого вивчення стану печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки коморбідну з цукровим діабетом 2-го типу запропоновано визначення широкого спектру клінічних, інструментальних, біохімічних, імуноферментних, морфологічних, морфометричних та статистичних методів дослідження. У діагностичний алгоритм обстеження пацієнтів із групи ризику важливо включати імуноферментні дослідження прозапальних (вміст ФНП, ІЛ-6) і протизапального (адипонектин) цитокінів у крові, а також – С-реактивного білка, морфологічні і морфометричні, що дає можливість лікарям практичної охорони здоров'я отримати важливі діагностичні дані про стадію захворювання, вираженість запальних і метаболічних порушень у хворих різних вікових груп, а також отримати

прогностичні критерії розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки коморбідної з цукровим діабетом 2-го типу.

У веденні пацієнтів - хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки коморбідну з цукровим діабетом 2-го типу, рекомендовано коригувати лікування хворих комплексом препаратів, які діють на патогенетичні фактори.

Запропоновано застосування на тлі комплексної цукровознижувальної терапії (гліклазид, піоглітазон) гепатопротекторного і мембраностабілізуючого препарату S-аденозилметіоніну, що ефективно впливає на ключові патофізіологічні фактори неалкогольну жирову хворобу печінки коморбідну з цукровим діабетом 2-го типу та є ефективною і обґрунтованою терапією таких хворих.

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

Відповідно до поставлених завдань було проведено спостереження 2117 хворих неалкогольну жирову хворобу печінки та коморбідну з цукровим діабетом 2-го типу (із них ретроспективно 1854).

Діагноз неалкогольна жирова хвороба печінки 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).

Розподіл пацієнтів за віком відбувався згідно з класифікацією ВООЗ (1967): вік 18-44 роки(45) – віковий період молодість; 44-60 років (60) –

середній вік; 60 –75 років віковий період (58) – людина похилого віку; 75 – 90 років старечий період; більше 90 років – довгожителі.

*Лікувальну програму здійснювали в 3 групах хворих.* Група 1. Досліджена ефективність лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, поєднану з цукровим діабетом 2-го типу терапією аденозилметіоніном у дозі 800 мг/добу (45) хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на фоні цукрового діабету 2-го типу. Група 2. Досліджена ефективність лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, поєднану з цукровим діабетом 2-го типу, комплексною терапією гліклазидом 90 мг/добу і піоглітазоном 15 мг/добу (45 хворих) на неалкогольну жирову хворобу печінки.

Група 3. Досліджена ефективність лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, поєднану з цукровим діабетом 2-го типу, поєднану з цукровим діабетом 2-го типу, комплексною терапією, спрямованою на вплив на різні сторони патогенезу цієї хвороби (аденозилметіонін, гліклазид, піоглітазон) (50) хворих. Контрольну групу склали 20 пацієнтів

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

Дисертація документована великою кількістю таблиць, діаграм і мікрофотографій із гістологічних препаратів високої якості, які вдало і повно ілюструють скрупульозний 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 6 науково-практичних конференціях та симпозиумах, у тому числі і зарубіжних.

Автореферат оформлений згідно відповідних вимог, за змістом і основними положеннями, ідентичний до 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, матеріал і методи дослідження, розділ 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 неалкогольної жирової хвороби печінки в Україні і світі; 1.2. Зв'язок неалкогольної жирової хвороби печінки з ожирінням, цукровим діабетом, інсулінорезистентністю і кардіоваскулярною патологією. 1.3. Клінічні особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки та її видів – простого стеатозу, неалкогольного стеатогепатиту і фіброзу печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. У розділі 1 подані сучасні дані про поширеність, клінічні та патогенетичні особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у чоловіків і жінок різного віку, основні підходи до діагностики та її лікування. Здобувач аналізує й узагальнює дані літератури, підходить широко до освітлення проблеми патогенезу, діагностики, перебігу та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки.

Визначення мети і завдань дослідження органічно впливає з критичного осмислення сучасного стану проблеми. Це дозволило аргументовано сформулювати конкретну наукову задачу, яка має суттєве значення для теоретичної і практичної медицини, та накреслити способи її розв'язання з урахуванням сучасних методичних підходів.

**Розділ 2** ("Матеріал і методи дослідження") містить загальну характеристику обстежених хворих із докладною характеристикою

застосованих способів аналізу та статистичної обробки метричних параметрів. Використані методи адекватні меті, дозволяють у повному обсязі реалізувати конкретні завдання вирішення проблеми, окресленої в роботі. Комплексне застосування вищеперелічених методів свідчить про глибоке розуміння автором суті досліджуваних процесів.

**Розділ 3** "Особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу". У цьому розділі автор послідовно і логічно викладає результати дослідження поширеності неалкогольної жирової хвороби печінки за результатами обстеження соматичних хворих терапевтичного і неврологічного відділень та клінічні, особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки в пацієнтів різного віку і статі. Розділ ілюстрований 4 діаграмами і 4 таблицями, які відображають отримані результати.

У **розділі 4** "Цитокіновий статус крові, морфологічна і морфометрична картина печінки, визначення ступеня прогресування фіброзу печінки" здобувач виклав результати імуноферментного дослідження вмісту прозапальних (вміст ФНП, ІЛ-6) і протизапального (адипонектин) цитокінів у крові, а також - С реактивного білка). Автором встановлено, що наявність цукрового діабету 2-го типу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки супроводжується наростанням фіброзу печінки з більш вираженим збільшенням жорсткості паренхіми печінки у відповідних групах. Зокрема, показник швидкості зсувної хвилі у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки перевищував такий показник у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки без цукрового діабету на 20,86% ( $p < 0,05$ ); а у хворих неалкогольну жирову хворобу печінки на фоні цукрового діабету 2-го типу - на 29,11% ( $p < 0,05$ ).

Автором уперше представлена морфологічна і морфометрична картина печінки, клітинний і стромальний компоненти її структури. При неалкогольній жировій хворобі печінки в поєднанні з цукровим діабетом 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-го типу S-аденозилметіоніном" показали, що протягом 6 місяців відбувається значне поліпшення суб'єктивного стану хворих. За ультразвукового дослідження в групі хворих відбувся

перерозподіл кількості хворих у бік зменшення більш важких стадій гепатозу. В усіх хворих достовірно зменшилися показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому, покращилися показники гемограми, стабілізувалися показники білкового і ліпідного обміну, що підтверджує позитивну мембранотропну дію S-аденозинметіоніну на мембранні структури гепатоцитів і засвідчує протизапальну, гепатопротекторну і регенераторну дію препарату. Розділ ілюстрований 19 таблицями і 17 діаграмами.

**Розділ 6** присвячений оптимізації лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, поєднану з цукровим діабетом 2-го типу, комбінованою цукрознижувальною терапією (діабетон і піоглітазон). результати лікування показали значне поліпшення суб'єктивного стану хворих. В усіх хворих достовірно зменшилися показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому, покращилися показники гемограми, стабілізувалися показники білкового і ліпідного обміну, що підтверджує позитивну ліпідотропну дію комплексного впливу діабетону і піоглітазону на функціональний стан гепатоцитів і засвідчує зменшення проявів інсулінорезистентності і поліпшення функції В-клітин. Розділ ілюстрований 19 таблицями і 16 діаграмами.

У **розділі 7** встановлено високу ефективність застосування комплексного лікування комбінованою цукрознижувальною та ліпотропною терапією (S-аденозинметіонін, діабетон, піоглітазон): значне поліпшення суб'єктивного стану хворих; больовий синдром залишився відчутним у 30% випадків, (в 1,8 раза менше, ніж до лікування); диспепсичний синдром – у 33,3% випадків (зменшився в 1,7 раза), астеновегетативний синдром – у 36,7% випадків, зменшення в 1,9 раза) ( $p < 0,05$ ). В усіх хворих достовірно зменшилися показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому, покращилися показники гемограми, стабілізувалися показники білкового і ліпідного обміну, що підтверджує позитивний комплексний вплив діабетону 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 власні результати з функціональної точки зору, підкреслює пріоритетність власних досліджень. Автор розкриває патогенетичне значення розглянутих в процесі дослідження клінічних проявів неалкогольної жирової хвороби печінки 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 неалкогольній жировій хворобі печінки в коморбідності з цукровим діабетом 2-го типу.

Усе це надало можливості створення алгоритму обґрунтованої діагностики й призначення лікарських засобів, які є високоефективними при врахуванні окремих патогенетичних факторів виникнення й особливостей перебігу при неалкогольній жировій хворобі печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2-го 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 літературною українською мовою з дотриманням вимог МКХ 10, вдало 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 окремі граматичні та стилістичні огріхи.

2. На мій погляд у "Розділі 1", окремі діаграми оформлені різним способом.

3. Окремі зауваження стосуються підписів і позначень до рисунків, відсутність приміток.

4. У списку використаних джерел є літературні джерела до 2019 року.

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. Чи спостерігали Ви вірогідні відхилення в біохімічних показниках між групою хворих без цукрового діабету і на фоні цукрового діабету типу 2-го типу ?

2. Які патогенетичні наслідки має поєднання неалкогольної жирової хвороби печінки і цукрового діабету 2-го типу ?

3. Яке значення має метод ультразвукового дослідження в діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки і цукрового діабету 2-го типу ?
4. Яке значення має використання гістологічного аналізу печінки при встановленні діагнозу неалкогольної жирової хвороби печінки ?
5. Яка роль печінкових непаренхіматозних клітин у патогенезі НАЖХП ?

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

1. Основні результати дисертаційної роботи можуть бути враховані при створенні посібників, монографій та керівництв з внутрішніх хвороб, впроваджені в навчальний процес на відповідних кафедрах.
2. Результати дослідження патогенетично орієнтованих процесів і способи їхньої корекції при неалкогольній жировій хворобі печінки на тлі цукрового діабету 2-го типу можуть бути використані в практичній діяльності лікаря-терапевта, гепатолога, гастроентеролога, ендокринолога та лікаря загальної практики-сімейної медицини.

### **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-го 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 - з уточненням патогенетичних механізмів виникнення послідовних змін гормонально-метаболічного статусу та морфології печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки при її коморбідності з цукровим діабетом 2-го типу, удосконалення її діагностичних критеріїв та підвищення якості лікування, 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 Постановами Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р.

№567 та №656 від 19.08.2015 р., а її автор заслугоує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – Внутрішні хвороби.

Офіційний опонент  
завідувачка кафедри  
гастроентерології Харківської  
медичної академії  
післядипломної освіти,  
доктор медичних наук,  
професор



Т.Д. Звягінцева