В І Д Г У К

Офіційного опонента доктора медичних наук, професора Анохіної Галини Анатоліївни на дисертаціну роботу Марунчин Наталії Андріївни на тему «Оцінка ефективності застосування аморфного нанорозмірного кремнезему у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія

Актуальність теми дисертації.

За останні роки спостерігається неухильне зростання захворюванності на обмінні хвороби печінки у багатьох країнах світу і в Україні також. Якщо ще 20 років тому основною причиною стеатозу печінки вважалось зловживання алкогольними напоями, то в даний час неалкогольний стеатогепатоз та стеатогепатит по частоті займають ведуче місце. Така тенденція обумовлена небувалим поширенням цукрового діабету типу 2, метаболічного синдрому, ожиріння. У 2015 році зареєстровано 415 млн. дорослих людей з діабетом і 318 млн. людей з порушеною толерантністю до глюкози, які мають великий ризик розвитку клінічного ЦД у майбутньому. Кількість хворих на цукровий діабет 2-го типу в країнах із низьким рівнем життя населення, включаючи Україну зростає більш високими темпами порівняно із економічно розвиненими країнами. Навіть у країнах, що традиційно відзначаються низькою частотою цукрового діабету спостерігаються настільки швидкі темпи розвитку, що вчені Китаю порівнюють його із цунамі. Паралельно

збільшенню частоти цукрового діабету зростає частота неалкогольного стеатогепатозу та стеатогепатиту.

У патогенетичному плані між функціональним станом печінки та цукровим діабетом 2-го типу існує тісний взаємозв»язок. Враховуючи важливу роль печінки як органа, що має визначальний регулюючий вплив на концентрацію глюкози в крові розвиток стеатогепатозу та стеатогепатиту значно поглиблює метаболічні порушення у хворих на цукровий діабет. Розвиток стеатогепатозу та стеатогепатиту поглиблює порушення вуглеводного та ліпідного обміну у хворих цукровим діабетом. З цієї точки зору ефективне лікування неалкогольного стеатогепатозу та стеатогепатиту має важливе значення для компенсації цукрового діабету та профілактики його ускладнень.

Цукровий діабет відноситься до хвороб із тривалим, фактично пожиттєвим перебігом, що вимагає значних змін в харчуванні, проведенні тривалих курсів лікування. Важливе значення при цьому має безпечність медикаментозних середників.

Альтернативним і перспективним напрямком в терапії захворювань печінки при цукровому діабеті є застосування лікарських засобів природнього походження, які мають низку вагомих переваг, пов'язаних з відсутністю побічних ефектів при їх призначенні, можливістю довготривалого застосовування, здатністю в більшості випадків оптимізувати базисну фармакотерапію, багатостороннім позитивним впливом на організм людини. Пошук та вивчення нових вітчизняних середників природнього походження значно розширює наші можливості безпечної терапії хворих цукровим діабетом типу 2 в поєднанні із неалкогольною жировою хворобою печінки.

Все вище вказане свідчить про актуальність дисертаційної роботи Марунчин Наталії Андріївни.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця "Розробка патогенетичних методів профілактики та лікування ЦД 2 типу та асоційованого з ним ожиріння і неалкогольної жирової хвороби печінки"(№ 0116U000124) (2014-2017 рр.).

Ступінь обгрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність

Наукові положення, що сформульовані в дисертації Марунчин Наталії Андріївни є обґрунтованими, що підтверджується достатньою кількістю клінічних досліджень. Обстежено 111 хворих цукровим діабетом типу 2 з неалкогольною жировою хворобою печінки. Для оцінки ефективності розробленого лікування дисертантка вибрала інформативні сучасні методи дослідження, які дозволяють в повній мірі оцінити динаміку змін – це показники вуглеводного обміну, функціональні біохімічні проби печінки, вміст ліпідів в крові. Особливе місце в діагностиці та оцінці стану паренхіми печінки займали результати сучасних ультразвукових досліджень. Для отримання достовірних результатів щодо ефективності аморфного нанорозмірного кремнезему в лікуванні хворих цукровим діабетом типу 2 в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки проведений порівнювальний аналіз клініко-біохімічних показників та даних ультразвукового дослідження до та після лікування у хворих основної та контрольної групи.

Викладені у дисертації основні наукові положення та висновки чітко сформульовано і підтверджено достатньою кількістю виконаних на сучасному рівні клінічних, лабораторних, ультразвукових, статистичних методів досліджень, які відповідають поставленим задачам наукової роботи. Для проведення аналізу та отримання достовірних результатів щодо

ефективності лікування використовували сучасну статистичну обробку даних з встановленням корелятивних зв'язків.

На підставі наведених вище даних можна стверджувати, що основні наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі Марунчин Н.А., є обгрунтованими та вірогідними.

Наукова новизна і практична значущість отриманих результатів

В результаті проведених досліджень отримані пріоритетні дані щодо ефективності аморфного нарозмірного кремнезему у формі суспензії для лікування хворих на цукровий діабет тип 2 в поєднанні із неалкогольною жировою хворобою печінки. Вперше в дослідженні стану паренхіми печінки використані нові неінвазивні ультразвукові методи діагностики, такі як стеатометрія, що по виміру коефіцієнту затухання дозволяє провести кількісну оцінку жирового гепатозу, мультипараметричний ультразвук, який включає в себе покроковий, одномоментний алгоритм обстеження у реальному часі - В-режим, доплерографія (-метрія), зсувнохвильової еластографії (-метрії), стеатографії (-метрії).

Отримані в роботі дані мають як наукову новизну, так і практичне значення, яке дозволяє неінвазійно на більш високому інформативному рівні провести оцінку стану паренхіми печінки. Наукові результати, які отримані в дисертації, впроваджені в практику та використовуються у навчальному процесі медичних вузах України.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота Марунчин Н.А. викладена на 161 сторінках і складається з анотацій української та англійською мовами, вступу, 7 розділів власних досліджень, практичних рекомендацій, висновків, умовних скорочень, додатків. Список використаних джерел містить 138 найменувань. Робота містить 21 таблиць і 55 рисунків.

У «Вступі» дисертантом чітко визначені актуальність, мета і задачі дослідження, розкриті наукова новизна та практична значимість отриманих результатів, їх впровадження, особистий внесок здобувача. Об'єкт, предмет і методи дослідження сформульовані вірно.

«Огляд літератури» присвячений даним про розповсюдженість неалкогольного стеатогепатозу та неалкогольного стеатогепатиту на тлі цукрового діабету 2-го типу та їх медико-соціальну значимість, сучасним поглядам на етіологію та патогенез, методам профілактики та лікування. Автор справедливо відмічає, що діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки недосконала та базується на неспецифічних критеріях, якими є визначення біохімічних показників, рівень ліпідів крові. Для оцінки вираженості жирової інфільтрації печінки методи скринінгової інструментальної неінвазивної діагностики, які можна було би легко використовувати для визначення динаміки захворювання та оцінки ефективності лікування відсутні. Не вивчений також вплив аморфного нарозмірного кремнезему у формі суспензії для лікування хворих на цукровий діабет тип 2 в поєднанні із неалкогольною жировою хворобою печінки.

Огляд літератури підтверджує актуальність та необхідність проведення даного дослідження.

«Розділ 2» містить матеріали і методи дослідження, а саме: ультразвукові, клініко-лабораторні, статистичні, які відповідають і розкривають мету і завдання дослідження.

«Розділ 3» відображає результати крос-секційного дослідження щодо обґрунтування застосування нового неінвазивного ультразвукового методу кількісної оцінки стеатозу печінки "виміру коефіцієнту затухання" (ВКЗ) у режимі реального часу. Представлений кореляційний аналіз даних комп'ютерної томографії і ВКЗ, а також ROC-аналіз із визначенням чутливості, специфічності, позитивного і негативного прогностичного значення даного ультразвукового методу достовірно обґрунтовує його

діагностичну цінність. Також у цьому розділі відображений кореляційний зв'язок ВКЗ із показниками ліпідного, вуглеводного обміну, антропометричними даними, а також з аланінамінотрансферазою у хворих на ЦД2, що доводить застосування ВКЗ як методу діагностики НАЖХП та дозволяє проводити контроль за її перебігом.

«Розділ 4» містить результати застосування мультипараметричного ультразвукового дослідження хворих на ЦД2, що являє собою виконання у реальному часі сукупності ультразвукових методик на приладі Soneus P7 (Ultrasign, Україна) – В-режим; стеатографія із використанням ВКЗ для встановлення стадії стеатозу; зсувнохвильова еластографія з визначенням жорсткості паренхіми печінки і встановленням відповідного ступеня фіброзу/цирозу згідно шкали Metavir; розрахунок гепаторенального індексу; проведення доплерографії і доплерометрії з характеристикою діаметру і лінійною швидкістю кровотоку ворітної вени. Відображений у розділі кореляційний аналіз між вищезазначеними показниками обґрунтовує мультипараметричний ультразвук в якості алгоритму всебічної оцінки стану печінки, визначення стадії стеатогепатозу та стеатогепатиту, особливостей перебігу НАЖХП і спостереження хворих у динаміці. Наприкінці розділу приведений клінічний випадок, ілюстрований ультразвуковими зображеннями.

У «Розділі 5» дисертантом відображено результати впливу аморфного нанорозмірного кремнезему у формі суспензії на показники мультипараметричного ультразвуку у хворих на ЦД2 з НАЖХП. За допомогою статистичного аналізу в основній групі було доведено вірогідне зменшення показників жорсткості паренхіми і товщини правої частки печінки, а також лінійної швидкості кровотоку ворітної вени, що свідчить про гепатопротекторний ефект сорбенту. При застосуванні методики множинних порівнянь за критерієм прогресування і стабілізації процесу з метою визначення ефективності обраного методу лікування (традиційна терапія, один курс ентеросорбції, повторний курс ентеросорбції) у хворих на

ЦД2 з НАЖХП було визначено, що повторний курс ентеросорбції вірогідно знижує прогресування перебігу НАЖХП за показниками жорсткості паренхіми правої частки печінки, товщини правої і лівої часток печінки та даних гемодинаміки ворітної вени порівняно із застосуванням одного курсу ентеросорбції і традиційною терапією. Також у розділі приведений клінічний випадок, ілюстрований ультразвуковими зображеннями.

«Розділ 6» містить результати впливу нанокремнезему на клініко-лабораторні показники у хворих на ЦД2 з НАЖХП. Приведені дані доводять вірогідне зниження рівня печінкових проб, антропометричних даних, покращення вуглеводного обміну у хворих на ЦД2.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів» дисертантом відображено аналіз отриманих результатів дослідження і їх обґрунтування, розкрито патогенетичний механізм дії нанокремнезему і ентеросорбції як методу лікування НАЖХП у хворих на ЦД2.

Положення дисертації викладені у висновках. Висновки сформульовано чітко, обґрунтовані, відповідають поставленій меті і завданням.

Повнота викладу матеріалів дисертації в друкованих працях

Основні положення дисертації повністю викладено у 6 наукових статтях – 5 у співавторстві і 1 одноосібна – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України та включених до міжнародних науково-метричних баз; 3 тез у матеріалах конференцій та з'їздів (2 у зарубіжних виданнях та 1 у вітчизняному).

При ознайомленні з дисертацією були виявлені наступні незначні зауваження, що не знижують цінності роботи і не впливають на її позитивну оцінку:

1. У дисертаційній роботі зустрічаються поодинокі стилістичні і граматичні помилки.
2. У розділі 5 відсутнє резюме.

В результаті рецензування виникли наступні запитання:

1. Чи проводилась корекція харчування у обстежених Вами хворих ?
2. Яку традиційну терапію отримували хворі групи порівняння і чи призначались вказаним хворим гепатопротектори ?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Марунчин Наталії Андріївни «Оцінка ефективності застосування аморфного нанорозмірного кремнезему у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки», представлену на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія є самостійним і завершеним науковим дослідженням, містить наукового обґрунтовані результати щодо вирішення актуального наукового завдання – підвищення ефективності лікування нанорозмірним кремнеземом у хворих на цукровий діабет 2 типу, поєднаного з неалкогольною жировою хворобою печінки, та визначення доцільності застосування мультипараметричного ультразвукового дослідження в якості скринінгового методу оцінки стану паренхіми печінки.

Дисертаційна робота Марунчин Наталії Андріївни «Оцінка ефективності застосування аморфного нанорозмірного кремнезему у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки» за актуальністю, науковим та практичним значенням отриманих результатів, їх достовірністю й новизною, обґрунтованістю та об'єктивністю висновків, практичному значенню відповідає "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 року, до кандидатських дисертацій.

Офіційний опонент
доктор медичних наук,
професор кафедри гастроентерології,
дієтології і ендоскопії
НМАПО імені П.Л.Шупика — Г.А. Анохіна

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика
Ідентифікаційний код 01896702
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ім. П.Л.ШУПИКА
ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР
4.12.17

Рецензія

на дисертаційну роботу Марунчин Наталії Андріївни «Оцінка ефективності застосування аморфного нанорозмірного кремнезему у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки», подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.14 - ендокринологія

Актуальність теми

Цукровий діабет (ЦД) є одним з найбільших поширених захворювань, причому кількість пацієнтів збільшується з кожним роком - у 2015 році зареєстровано 415 млн. дорослих людей з діабетом і 318 млн. людей з порушеною толерантністю до глюкози, які мають великий ризик розвитку клінічного ЦД у майбутньому. Більше того, 193 млн. людей живуть з недіагностованим ЦД і також мають ризик розвитку хронічних ускладнень цукрового діабету. Затрати на лікування хворих з цукровим діабетом складають за різними даними 5 – 20% загальних витрат на охорону здоров'я.

Одне з провідних місць серед причин непрацездатності, інвалідності та смертності у пацієнтів з цукровим діабетом займає неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яка спостерігається у 10-24% дорослого населення в загальній популяції, а пацієнти з ЦД 2 типу та метаболічним синдромом являються групою ризику розвитку НАЖХП і частота її складає у них 10-75%. Рання діагностика, контроль за перебігом та лікування НАЖХП у хворих на ЦД2 є актуальною проблемою на сьогоднішній день.

'Золотим стандартом' діагностики НАЖХП і диференціації між стеатозом і стеатогепатитом є пункційна біопсія печінки, однак її недоліком являється залежність інтерпретації даних від морфолога і відсутність можливості динамічного спостереження за пацієнтом, а також ризик розвитку низки ускладнень. Комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія є дороговартісними методиками і тому не можуть застосовуватись в якості рутинного методу для діагностики та спостереженням за пацієнтами з НАЖХП. Стандартне УЗД обстеження органів черевної порожнини не дає можливості визначити стеатоз печінки, встановити стадію жирового гепатозу та проводити ефективний контроль ефективності лікування. Необхідний пошуку і впровадження нових неінвазивних методик діагностики, кількісного визначення НАЖХП і контролю за її перебігом та ефективністю проведеного лікування.

Метою лікування НАЖХП є, перш за все, зниження прогресування ураження печінки, стеатозу і смертності від можливих ускладнень. Однак, на дантй час, не існує єдиних ефективних методів і медичних препаратів для

лікування НАЖХП, тому триває пошук медичних препаратів і методів лікування НАЖХП.

В зв'язку з вищенаведеним дисертаційна робота, присвячена застосуванню нового методу неінвазивної ультразвукової діагностики НАЖХП у хворих на цукровий діабет 2 типу та ефективності застосування у них аморфного нанорозмірного кремнезему у формі суспензії для лікування НАЖХП є актуальною роботою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця "Розробка патогенетичних методів профілактики та лікування ЦД 2 типу та асоційованого з ним ожиріння і неалкогольної жирової хвороби печінки" (№ 0116U000124) (2014-2017 рр.).

Наукова новизна дослідження

Дисертантом вперше доведена можливість застосування неінвазивної ультразвукової методики виміру коефіцієнту затухання для кількісної оцінки гепатостеатозу і контролем за перебігом НАЖХП у пацієнтів з ЦД 2 типу, оскільки даний метод дозволяє встановити стадію гепатостеатозу, провести первинну оцінку стану печінкової паренхіми і забезпечує спостереження пацієнтів у динаміці лікування.

Вперше була доказана ефективність препарату аморфного нанорозмірного діоксиду кремнію у формі суспензії в лікуванні НАЖХП у хворих на ЦД2 типу, підтверджена результатами ультразвукового обстеження і клініко-лабораторними даними.

Практичне значення дослідження

Робота має важливе практичне значення, оскільки терапія препаратом аморфного нанорозмірного діоксиду кремнію у формі суспензії призводила до покращення компенсації діабету та перебігу НАЖХП, сповільнюючи її прогресування.

Застосування методики мультипараметричного ультразвуку грунтовно і всебічно відображає ураження тканини печінки і забезпечує проведення контролю за призначеним лікуванням. Для діагностики НАЖХП і спостереження в динаміці запропоновано застосування покрокового алгоритму мультипараметричного УЗД у реальному часі на приладі Soneus P7 (Ultrasign,Україна).

Обгрунтованість та достовірність наукових висновків і рекомендацій

Наукові положення, висновки, рекомендації, сформульовані у дисертації, отримані на достатньому теоретичному, клінічному матеріалі, статистично достовірні. Дисертантом комплексно обстежені і проліковані 111 пацієнтів, хворих на ЦД 2 типу. Отримані дисертантом результати досліджень відповідають запланованій меті і завданням роботи, основні наукові положення та висновки чітко сформульовано і підтверджено достатньою кількістю виконаних на сучасному рівні методів досліджень. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації сформульовано на основі даних клініко-біохімічного та ультразвукового обстеження. Для проведення аналізу та отримання достовірних результатів використана сучасна статистична обробка даних з встановленням корелятивних зв'язків.

Обсяг, структура та оцінка змісту дисертації.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 161 сторінці машинописного тексту за загальноприйнятою схемою. Робота складається із анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 138 публікацій, додатків. Роботу ілюстровано 21 таблицею і 55 рисунками.

У вступі дисертації чітко обґрунтовано актуальність дослідження, визначено мету і завдання роботи, представлено методи дослідження, наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача, відомості про апробацію результатів дисертації. Мета дисертації не зовсім відповідає темі дисертаційної роботи (тільки оцінка ефективності застосування кремнезему).

У вступі викладені літературні дані щодо патогенетичних механізмів та діагностики НАЖХП, особливостей ведення НАЖХГ у хворих з ЦД 2 типу, і сучасних методів лікування та характеристика аморфного нанорозмірного діоксиду кремнію і його застосування у медичній практиці. Доцільно було б зробити невеликий підсумок і обгрунтувати необхідність проведення даної роботи.

В розділі 2 приведені матеріали і методи дослідження: клініко-біохімічні, ультразвукові та статистичної обробки отриманих результатів. Методи дослідження, які використано для вирішення поставлених задач роботи, адекватні й інформативні.

У розділі 3 представлено результати дослідження із застосуванням виміру коефіцієнту затухання з використанням розробленої українськими вченими ультразвукової технології кількісного вимірювання жирової тканини у

гепатоцитах у режимі реального часу виміру коефіцієнту затухання (ВКЗ) у двовимірних зрізах паренхіми печінки. Для обгрунтування застосування та діагностичної цінності ВКЗ та пацієнтів проведене крос-секційне дослідження та КТ органів черевної порожнини. Крос-секційне дослідження у пацієнтів з ЦД 2 типу проведене у 105 хворих засвідчило можливість використання ВКЗ для оцінки та контролю за перебігом НАЖХП. Встановлений вірогідний зв'язок ВКЗ з показниками ліпідного обміну, антропометричними показниками.

У розділі 4 проведене крос-сеекційне дослідження застосування мультипараметричного ультразвуку у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Для встановлення діагнозу НАЖХП у пацієнтів з ЦД2 та їх всебічного обстеження застосували мультипараметричний УЗ, який включає в себе одночасне, одноразове, порівняльне і покрокове використання алгоритму УЗ методик у реальному часі, реалізованих на приладі Soneus P7 (Ultrasign, Україна), а саме: В-режим; стеатографія з виміром коефіцієнту затухання для кількісної оцінки стеатозу печінки; зсувнохвильова еластографія з визначенням ступеню цирозу/фіброзу за шкалою Metavir; розрахунок гепаторенального індексу; доплерографія і доплерометрія (діаметр і лінійна швидкість кровотоку ворітної вени).

У В-режимі оцінювали положення печінки (відношення її до краю реберної дуги, доступність акустичних вікон). Досліджували обидві частки печінки і проводили біометрію їх передньозаднього розміру при спокійному диханні пацієнта; описували контур (рівний чи нерівний) і передньонижній кут печінки (гострий чи заокруглений); ехогенність печінки (нормальна, знижена, підвищена); ехоструктуру (дрібно-1-2 мм), середньо- (3-4 мм) і крупнозернисту (5 і більше мм)). У В-режимі за критеріями Hamaguchi M. (2007) оцінювали звукопровідність паренхіми печінки або згасання УЗ по товщині печінки у передньозадньому напрямку.

За загальноприйнятою методикою вимірювали гепаторенальний індекс. Вимір коефіцієнту затухання у паренхімі печінки виконано за допомогою УЗ-стеатографії і стеатометрії по 2D-технології кількісного виміру концентрації жирових крапель у режимі реального часу, розроблений українськими вченими. Стадіювання стеатозу за результами УЗ-стеатометрії проводили у відповідності шкали затухання УЗ, запропонованою Sasso M. et al. і валідизованою за морфологічною шкалою жирової інфільтрації NAS. УЗ-доплерографію з доплерометрією портальної вени проводили за загальноприйнятою методикою з урахуванням метаболічної активності органів травлення і селезінки.

Методику зсувнохвильової еластографії (ЗХЕГ) та фіброеластометрії/зсувнохвильової еластометрії (ФЕМ/ЗХЕГ) проводили по встановленому алгоритму із врахуванням можливого виникнення артефактів для визначення ступеню фіброзу і цирозу за шкалою Metavir. Встановлений позитивний кореляційний зв'язок ВКЗ із гепаторенальним індексом, розміром правої та лівої часток печінки. ВКЗ є діагностичним методом вибору контролю

за перебігом НАЖХП, оскільки у пацієнтів з ЦД 2 типу морфологічні маркери стеатозу, стеатогепатиту та цирозу вірогідно корелюють з показникамиліпідного та вуглеводдного обміну, антропометричними даними. Покроковий алгоритм мультипараметричного УЗ у реальному часі у хворих з ЦД 2 типу забезпечує одночасне визначення ступеня жирового гепатозу, стадії фіброзу, порушення гемодинаміки, що дозволяє контролювати перебіг НАЖХП. **З 17 ст. і/хв. 10 с., дуже коротке резюме.**

В розділі 5 автором досліджений вплив аморфного нанорозмірного кремнезему на УЗ показники у хворих ЦД 2 типу. Статистичний аналіз в основній групі показав значне зменшення максимальних значень еластографії та товщини правої частки печінки. Встановлено статистично значуще зменшення показника лінійної швидкості кровотоку ворітної вени в основній групі: Однак, максимальне значення еластографії лівої частки, гепаторенального індексу, розміри лівої частки та діаметр ворітної вени, максимальне значення виміру коефіцієнту затухання при виконанні статистичного аналізу не досягнули статистичної значущості у основній групі та у групі порівняння. При проведенні статистичного аналізу методикою множинних порівнянь з метою визначення ефективності обраного методу лікування за критерієм прогресування і стабілізації процесу не було виявлено статистично значущого впливу методу лікування (традиційної терапії; курсу ентеросорбції 10 днів та повторного курсу ентеросорбції) на показники максимального значення стеатозу (виміру коефіцієнту затухання), максимального значення еластографії лівої частки печінки, а також середнє значення гепаторенального індексу. Зменшення максимального значення еластографії правої частки печінки і прогресування жорсткості паренхіми правої частки печінки у основній групі пояснюється протизапальним ефектом нанокремнезему, оскільки з літератури відомо, що цей сорбент має неспецифічну протеонектичну властивість і застосовується у комплексному лікуванні гнійно-запальних, інфекційних, онкологічних та інших захворювань.

Дані мультипараметричного ульразвукового дослідження, які позитивно корелюють з показниками аланінамінотрансферази, свідчать, що аморфний нанорозмірний кремнезем у формі суспензії має гепатопротекторний ефект у хворих на ЦД2 з НАЖХП.

Визначено, що повторний курс ентеросорбції достовірно знижує прогресування перебігу НАЖХП за показниками жорсткості паренхіми правої частки печінки, товщини правої і лівої часток печінки, даних гемодинаміки ворітної вени, порівняно з застосуванням одного курсу ентеросорбції і традиційною терапією у пацієнтів з ЦД2.

Доведено, що терапія за допомогою суспензії аморфного нанорозмірного кремнезему сприяє нормалізації вуглеводного обміну за рахунок зменшення рівня глікованого гемоглобіну, зниженню ОТ і ОС у хворих на ЦД2 з НАЖХП.

В розділі 6 приведені результати клініко-лабораторної оцінки ефективності нанокремнезему у хворих з ЦД 2 типу. Встановлені вірогідні

зниження показників печінкових проб, глікованого гемоглобіну та антропометричних показників у пацієнтів після першого та повторного курсів терапії нанокремнеземом, зумовлені протизапальною і гепатопротекторною дією ентеросорбції. Повторний курс ентеросорбції вірогідно знижує прогресування НАЖХП порівняно з одним курсом.

В розділі «Аналіз і узагальнення результатів» міститься аналіз одержаних результатів і обговорюється механізм дії нанокремнезему. Однак, мають місце повторення попередніх розділів роботи - мета роботи, характеристика обстежених пацієнтів, використані методи дослідження.

Основні положення дисертації викладено у висновках. Їх викладено чітко, однак необхідно конкретизувати і зробити більш стислими.

Повнота викладу матеріалів дисертації в друкованих працях.

Основні положення дисертації повністю викладено у 6 наукових статтях - (5 у співавторстві і 1 у моноавторстві) у фахових виданнях, рекомендованих МОН України та включених до міжнародних науко-метричних баз; 3 тез у матеріалах конференцій та з'їздів, 2 з яких у зарубіжних виданнях і 1 у вітчизняному.

Принципових зауважень до дисертації немає. Позитивно оцінюючи роботу в цілому, серед незначних недоліків можна відмітити:

- поодинокі невдалі вислови, друкарські помилки;
- мета дисертації не зовсім відповідає темі дисертаційної роботи (тільки оцінка ефективності застосування кремнезему без врахування мультипараметричного ультразвукового дослідження).
- відсутність резюме і обгрунтуваня необхідності проведення даної роботи у вступі.
- відсутність резюме у розділах 5 і 6.

Разом з тим, слід відзначити, що ці зауваження не знижують цінності роботи.

В плані дискусії виникли такі запитання:

1. Які чинники були враховані при визначенні тривалості курсу терапії нанокремнеземом ?
2. Як Ви вважаєте- скільки курсів і з яким інтервалом між ними доцільно приймати пацієнтам з ЦД 2 типу і НАЖХП ?
3. Які побічні ефекти спостерігалися у пацієнтів з ЦД 2 типу в динаміці лікування нанокремнеземом ?

Заключення. Дисертаційна рбота Марунчин Наталії Андріївни «Оцінка ефективності застосування аморфного нанорозмірного кремнезему у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки», подану

до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.14 - ендокринологія є завершеним науковим дослідженням, яке присвячене вирішенню актуальної наукової задачі – підвищення ефективності лікування неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу за допомогою аморфного нанокремнезему у формі суспензії з використанням показників мультипараметричного ультразвукового дослідження та клініко-біохімічних даних.

Завідувач відділу репродуктивної ендокринології
ДУ«Інститут ендокринології та обміну
речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України
доктор медичних наук, професор Є.В. Лучицький

ДЛЯ ДОКУМЕНТІВ

Державна установа
«Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка Національної академії
медичних наук України»
Власноручний підпис Лучицького Є.В. відчую
Інспектор з кадрів
23 01 2018 р.