

ВІДГУК

офіційного опонента завідувача кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету МОН України, доктора медичних наук, професора Чемича Миколи Дмитровича на дисертацію кандидата медичних наук **Дербак Марії Антонівни “КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА ОБГРУНТУВАННЯ ЛІКУВАННЯ”**, подану до спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби

1 Актуальність теми

Хронічний гепатит С (ХГС) є однією з найактуальніших проблем сучасної інфектології, що обумовлено не лише високим ризиком розвитку цирозу печінки й гепатоцелюлярної карциноми, а й формуванням позапечінкових уражень. В Україні, за різними даними, інфіковано вірусом гепатиту С (HCV) від 2,4 до 3 % громадян, однак серед груп ризику цей показник вищий у понад 10 разів.

Дуже часто першими симптомами HCV-інфекції є позапечінкові ураження, які можуть з'являтися у різний термін після інфікування та мати виразний або латентний перебіг. Позапечінкові ознаки при ХГС маніфестують як окремі симптоми, так і як самостійні захворювання, домінуючи у клінічній картині, і у багатьох випадках визначають прогноз недуги. Спектр цих уражень при ХГС досить великий, проте роль HCV як провідного етіологічного чинника є доведеною у розвитку незначної кількості уражень (змішана кріоглобулінемія, кріоглобулінемічний синдром тощо). Для незначної кількості гематологічних, ендокринних, шкірних та уражень слинних залоз й очей є вказівки на HCV як одного з етіологічних чинників. На сьогодні усе це інтенсивно вивчається, проте дані щодо спектру, частоти розвитку, факторів, які впливають на формування позапечінкових ознак, неоднозначні.

Вивчення патогенетичних механізмів формування позапечінкових уражень сьогодні привертає особливу увагу. Внаслідок локалізації і реплікації HCV у різних органах і тканинах виникають імунopatологічні реакції, які на сьогодні пояснюються взаємодією поверхневих антигенів вірусу зі специфічними рецепторами на мембрані В-лімфоцитів, що призводить до зниження порогу їх активації, моно- і поліклональної проліферації В-лімфоцитів із підвищеною продукцією автоантитіл та змішаних кріоглобулінів.

Неменшою актуальністю на сьогодні є невпинне зростання кількості хворих на цукровий діабет (ЦД) у світі, який визначений ВООЗ як епідемія неінфекційного захворювання, що стрімко поширюється. В Україні зареєстровано понад 2 млн. пацієнтів з ЦД, з них 90 - 95 % - хворі на ЦД 2 типу (ЦД 2). Значна поширеність ХГС та ЦД 2 зумовлює часте поєднання цих патологічних станів і їх взаємнобтяжливий вплив на перебіг недуги, підвищує ризик прогресування ураження печінки.

Складним є питання лікування хворих на ХГС, поєднаний з ЦД 2. Доцільність застосування противірусних засобів у терапії пояснюється підтвердженням ролі HCV у розвитку деяких позапечінкових синдромів і захворювань, однак при застосуванні противірусної терапії (ПВТ) можливим є як регрес позапечінкової симптоматики, так і її посилення або навіть маніфестація нових позапечінкових ознак. Вплив ПВТ на більшість позапечінкових уражень недостатньо з'ясований, тому що вони були одним із критеріїв вилучення пацієнтів із досліджень. До того ж наявність позапечінкової симптоматики при ХГС у частини хворих є протипоказанням до призначення ПВТ.

Відсутні єдині підходи до патогенетичного лікування пацієнтів із позапечінковими ураженнями при ХГС, а в існуючих способах терапії не враховуються патогенетичні механізми прогресування ХГС на тлі ЦД 2. Таким чином, відсутність чітких рекомендацій до проведення ПВТ у цих хворих обумовлює актуальність дослідження.

Дисертація Дербак Марії Антонівни присвячена вирішенню саме цих нез'ясованих питань, тому актуальність її не викликає сумніву.

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

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету Ужгородського національного університету МОН України «Механізми оптимізації діагностики та лікування захворювань гепатопанкреатобіліарної зони залежно від впливу екзо- та ендоекологічних факторів довкілля» (державний реєстраційний № 0113U002361).

Докторант є співвиконавцем цієї роботи.

3 Наукова новизна отриманих результатів, ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації

При виконанні дисертації застосовані сучасні методи обстеження хворих, а саме вірусологічні (ідентифікація HCV-RNA, генотипування, вірусне навантаження); імуноферментні (визначення вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, неоптерину, тканинного інгібітора металопротеїнази-1, трансформуючого фактора росту - β 1, фактора некрозу пухлин - α , автоантитіл до глютамінокислої декарбоксилази і до острівкового апарату підшлункової залози, рівня С-пептиду у сироватці крові, заліза та феритину); фотометричні (визначення глікозильованого гемоглобіну, дослідження ліпідного спектра крові); неінвазивні методи діагностики фіброзу печінки (ФіброМакс, фіброеластометрія); інструментальні (ультразвукове дослідження, фіброгастроуденоскопія) тощо. При статистичній обробці результатів власних досліджень використані параметричні та непараметричні методи статистичного аналізу (аналіз за Краскелом-Уолісом, критерій Манна-Уїтні; метод χ^2 ; рангову кореляцію Спірмена; метод множинної лінійної регресії).

У дослідження залучена достатня кількість осіб: 739 хворих на ЦД 2; 150 пацієнтів з ХГС - група порівняння; 30 клініко-анамнестично здорових донорів - контрольна група.

Основні положення роботи, що сформульовані автором дисертації, викладені на підставі результатів власних досліджень.

Наукові положення і висновки дисертації логічно виходять з результатів проведених досліджень, відповідають поставленим завданням і мають наукову новизну.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичної проблеми, яке полягає у підвищенні ефективності лікування хронічного гепатиту С у хворих на ЦД 2 типу на основі виявлених особливостей перебігу при вивченні взаємозв'язків між клінікою, біохімічними показниками, рівнем С-пептиду, маркерами автоімунної агресії, дисбалансу цитокінової системи та вірусним навантаженням.

Дербак М. А. вперше:

розроблена діагностична модель прогнозування порушень вуглеводного обміну у хворих на ХГС поєднаний з ЦД 2.

Встановлено більшу частоту порушень вуглеводного обміну у хворих на ХГС із підвищеними рівнями феритину.

Виявлено залежність ступеня фіброзу печінки у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД 2, від трофологічного статусу ($r=0,47$; $p<0,05$).

Доведено, що поєднання ХГС і ЦД 2 збільшує частоту стеатозу печінки S 2-3 ($\chi^2=4,8$; $p<0,05$).

Доведено взаємозв'язок інфікування хворих на ЦД 2 HCV та зниження секреції інсуліну при ініціації автоімунних процесів, спрямованих до β - клітин підшлункової залози.

Встановлено, що реплікація HCV впливає на компенсацію ЦД-2 і сприяє збільшенню ризику прогресування діабетичної нефропатії (ДН) ($r=0,57$; $p<0,05$) та діабетичної ступні (ДС) ($r=0,63$; $p<0,05$) та їх залежність від ступеня вірусного навантаження ($p<0,001$).

Докторантом доповнено дані щодо значення реплікативної активності HCV у виразності автоімунних процесів у підшлунковій залозі у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД 2, що підтверджено прямою залежністю ($r=0,43$; $p<0,05$) між ступенем вірусного навантаження, виявленням автоантитіл GADA і ICA і високим вмістом ІЛ-1 β , ІЛ-2 ($r=0,58$; $p<0,05$).

Удосконалено лікування і патогенетично обґрунтовано доцільність додаткового одночасного введення адеметіоніну та урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) до стандартної протівірусної терапії ХГС.

Здійснено теоретичне узагальнення та розроблена патогенетична схема (вірусна реплікація – вірусний стеатоз – гіперферитинемія – автоімунна агресія – цитокіновий дисбаланс – інсулінова недостатність) оцінювання ризику розвитку і прогресування порушень вуглеводного обміну з визначенням механізмів формування інсулінової недостатності у хворих на ХГС.

Висновки роботи аргументовані, логічно впливають із матеріалу дисертації, відповідають поставленим завданням.

4 Повнота викладення результатів дослідження в опублікованих роботах

Основні результати досліджень висвітлено у 47 наукових працях (11 одноосібно), з яких - 14 у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 8 статей у фахових іноземних виданнях та 25 тез у збірниках матеріалів наукових конференцій та конгресів.

5 Важливість отриманих результатів для науки та народного господарства, рекомендації щодо їх використання

Дербак М. А. запропоновано при обстеженні хворих на ЦД 2 для прогнозування гепатобіліарної патології враховувати критерії, які збільшують її відносний ризик: жіноча стать, вік більше 55 років, ІМТ більше 30 кг/м^2 , тривалість ЦД-2 більше 10 років та тяжкий його перебіг.

Запропоновано проведення у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД 2, раннього моніторингу лабораторних і клінічних показників, що характеризують розвиток ДН та ДС, так і призначення комплексу профілактичних заходів, спрямованих на попередження ускладнень.

Рекомендовано виявлення автоантитіл ICA і GADA для своєчасного попередження розвитку інсулінової недостатності та корекції терапії за рахунок призначення інсуліну у хворих на ЦД 2, поєднаний з ХГС.

Розроблена патогенетична схема оцінювання ризику розвитку і прогресування порушень вуглеводного обміну у хворих на ХГС може бути використана для формування груп ризику за розвитком ЦД 2.

Запропоновано з метою попередження небажаних явищ ПВТ у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД 2, призначати перед її проведенням адеметіонін по 800 мг внутрішньовенно 1 раз на день протягом 10 днів з подальшим пероральним прийманням цієї ж дози препарату ще 20 днів, а також УДХК по 500 мг на ніч протягом усього терміну лікування. Введення адеметіоніну повторювати на 4-му, 8-му та 12-му місяцях ПВТ у вище наведених дозах.

Для лікування пацієнтів з ХГС, що поєднується з тяжким ступенем ЦД 2, яким протипоказана ПВТ, рекомендовано призначення адеметіоніну з УДХК протягом 12 місяців за вище наведеною схемою.

Результати дослідження впроваджено у практику роботи медичних закладів Закарпатської області, гепатологічного центру та відділення №3 КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради.

Наукові розробки за матеріалами дисертації використовуються у навчальному процесі кафедр медичного факультету Ужгородського національного університету, Запорізького державного медичного університету.

6 Оцінка змісту дисертації

Робота Дербак М. А. написана українською мовою, викладена на 275 сторінках друкованого тексту і містить вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, 5 розділів з викладом власних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел (370 джерел, у тому числі 152 кирилицею і 218 латиницею), додатки (акти впроваджень). Дисертація ілюстрована 37 рисунками та 49 таблицями.

У вступі детально обґрунтовано актуальність обраної теми та доцільність проведення комплексного дослідження, сформульовано мету і завдання, відображена наукова новизна і практичне значення роботи, висвітлено апробацію результатів дисертації і особистий внесок здобувача.

Розділ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ХРОНІЧНУ HCV-ВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ ЯК ПОЛІСИСТЕМНУ ПАТОЛОГІЮ (огляд літератури) складається з 5 підрозділів: особливості патогенезу позапечінкових ознак HCV-вірусної інфекції; роль вірусної інфекції у патогенезі цукрового діабету; стан цитокінової системи у хворих на хронічний гепатит С; значення показників ферокінетики у розвитку порушень вуглеводного обміну у хворих на хронічний гепатит С; особливості лікування хворих на хронічний гепатит С із коморбідним станом.

У розділі доведено, що вивчення особливостей ХГС на тлі ЦД 2 є актуальною медико-соціальною проблемою. Висвітлено нові дані про патогенез HCV-інфекції, удосконалення діагностики, нові алгоритми лікування хворих та профілактики HCV-інфекції. Вказано на неповністю вирішені аспекти лікування коморбідної патології печінки, відсутність чітких рекомендацій з корекції інсулінорезистентності та стеатозу печінки у осіб, інфікованих HCV, а використання деяких рекомендованих препаратів може мати гепатотоксичну дію, що робить небажаним їхнє застосування в осіб із ХГС. Висвітлено ризик розвитку небажаних явищ ПВТ у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД 2, що обмежує призначення противірусного лікування. Визначено, що вивчення чинників патогенетичних механізмів прогресування ХГС на тлі ЦД 2 та відсутність єдиних рекомендацій щодо лікування хворих на ХГС в умовах коморбідності є стратегічним напрямком інфектології.

Розділ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ містить 3 підрозділи: клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих; методи дослідження; характеристика методів лікування.

У розділі наведено загальну характеристику обстежених - 739 хворих на ЦД-2, 150 хворих на ХГС. Більшу частину з них склали особи працездатного віку, кількість жінок переважала над кількістю чоловіків. Для виконання поставлених завдань використано сучасне комплексне клініко-лабораторне та молекулярно-генетичне дослідження та статистичні методи.

Розділ 3 СТРУКТУРА ЗАХВОРЮВАНOSTІ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ.

розділі висвітлено, що 95,1 % хворих на ЦД-2 мають ураження гепатобіліарної системи: у 76,3 % - НАЖХП; у 23,9 % - ХГС; у 14,2 % - ХГС передував розвитку ЦД 2. Встановлено, що найчастіше супутні гастроентерологічні патології мають хворі із субкомпенсованим перебігом та тяжкою формою діабету, серед яких домінували НАЖХП (87,2 %), ХГС (73,4 та ХХ (90,9 %). Виділено фактори, які збільшують відносний ризик гепатобіліарної патології у хворих на ЦД 2: жіноча стать, вік більше 55 років, ІМТ більше 30 кг/м², тривалість ЦД 2 більше 10 років, тяжкий перебіг та наявність ускладнень ЦД 2. Встановлено, що у хворих на ЦД 2 інфікування HCV вперше виявлено у 3,3 раза частіше, а ніж ВГВ. Доведено, що частка HCV-інфікованих зростає прямо пропорційно із збільшенням тривалості ЦД 2.

Матеріали даного розділу висвітлені у 9 публікаціях.

Розділ 4 КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ містить 2 підрозділи: клініко-біохімічні показники у хворих на хронічний гепатит С, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу; результати неінвазивної діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу.

Встановлено взаємообтяжувальний вплив поєднаного перебігу ХГС та ЦД 2, що характеризується збільшенням частоти диспептичного синдрому (93,2 %), астеновегетативного (96,0 %), періодичного свербіжy шкіри (57,6 %) та болю і відчуттям важкості в правому підребер'ї (65,0 %). У таких хворих, що мають підвищену масу тіла (ПМТ), частіше виявлено вищі рівні активності печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ, ГГТП) порівняно з пацієнтами з НМТ та із хворими на ХГС без ЦД-2 (82,3 % проти 22,9 % та 17,2 % відповідно). У 76,4 % хворих на ХГС, поєднаний з ЦД 2, встановлено дисліпідемію. Встановлено залежність ступеня фіброзу печінки у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД 2, від трофологічного статусу ($r=0,47$; $p<0,05$). Виявлено, що поєднання двох нозологій збільшує частоту стеатозу печінки S 2-3 ($\chi^2=4,2$, $p<0,05$). Сироваткові показники TGF- β 1 та TIMP-1, а також

показники фіброеластометрії мають достовірний зв'язок з основними клініко - лабораторними характеристиками ХГС, рівнями сироваткових трансаміназ і можуть використовуватися у практиці для непрямой оцінки активності та стадії захворювання.

Матеріали даного розділу висвітлені у 6 публікаціях.

Розділ 5 ІМУННО-ЕНДОКРИННІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ІНСУЛІНОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С, ПОЄДНАНИЙ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ містить 4 підрозділи: особливості показників ферокінетики та їх вплив на вуглеводний обмін у хворих на хронічний гепатит С; частота виявлення автоантитіл до β -клітин підшлункової залози – ICA і GADA у хворих на хронічний гепатит С поєднаний, з цукровим діабетом 2 типу; вплив реплікативної активності вірусу гепатиту С на секрецію С-пептиду у хворих на хронічний гепатит С, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу; значення дисбалансу активності цитокінів у механізмах автоімунних процесів до β -клітин підшлункової залози у хворих на хронічний гепатит С, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу.

Встановлено, що у більшості хворих на ХГС є достовірно високий рівень сироваткового феритину та сироваткового заліза з переважанням у пацієнтів із ПМТ. У останніх виявлена знижена сироваткова концентрація адипонектину та підвищений рівень лептину, що корелює із ступенем стеатозу печінки ($r=0,32$; $p<0,05$). Встановлено, що хворі на ХГС із синдромом перенавантаження залізом частіше мають порушення вуглеводного обміну. Також у пацієнтів з ХГС і підвищеними рівнями заліза та феритину, незалежно від трофологічного статусу, виявлено високі рівні С-пептиду. Доведено, що у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД 2, зниження секреції С-пептиду спостерігається частіше, ніж у осіб з ЦД 2 без ХГС. Це супроводжується частішим виявленням автоантитіл GADA і ICA у хворих на ЦД-2 з ХГС та низьким рівнем секреції С-пептиду. У цих пацієнтів встановлено пряму залежність між частотою автоантитіл GADA і ICA і ступенем вірусного навантаження ($r=0,43$; $p<0,05$) та частотою автоантитіл GADA і ICA і високим вмістом ІЛ-1 β , ІЛ-2 ($r=0,58$; $p<0,05$).

Матеріали даного розділу висвітлені у 8 публікаціях.

Розділ 6 КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С містить 2 підрозділи: особливості клінічного перебігу цукрового діабету 2 типу у хворих на хронічний гепатит С; характеристика пізніх діабетичних ускладнень у хворих на хронічний гепатит С.

Доведено, що ступінь вірусного навантаження на компенсацію вуглеводного обміну не впливає. Порушення вуглеводного обміну спостерігається у всіх хворих на ЦД 2, але найгірша його компенсація спостерігається при ХГС, поєднаному з ЦД 2. Доведено, що реплікація HCV є фактором прогресування діабетичної нефропатії та синдрому "діабетичної стопи".

Матеріали даного розділу висвітлені у 9 публікаціях.

Розділ 7 ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ містить 2 підрозділи: результати проведення протівірусної терапії у хворих на хронічний гепатит С, поєднаний із цукровим діабетом 2 типу; ефективність гепатопротекторної терапії хронічного гепатиту С у хворих на цукровий діабет 2 типу. У розділі наведено приклади клінічного спостереження за хворими.

Встановлено, що стеатоз печінки є несприятливою прогностичною ознакою при проведенні ПВТ за наявності ЦД 2 незалежно від генотипу HCV. Частота СВВ у пацієнтів із ХГС та ЦД 2 є достовірно вищою при додатковому введенні до стандартної ПВТ адеметіоніну та УДХК, супроводжується зменшенням ступеня стеатозу та зменшує частоту та тяжкість її небажаних ефектів ($p < 0,001$). Доведена перевага одночасного призначення адеметіоніну та УДХК у хворих на ХГС, поєднаний з тяжкою формою ЦД 2 порівняно з монотерапією УДХК або адеметіоніном ($p < 0,05$).

Матеріали даного розділу висвітлені у 15 публікаціях.

У розділі АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ автором проведено детальне обговорення результатів дослідження. Він написаний за традиційним принципом, містить узагальнення власних досліджень дисертанта, що

співставленні з сучасними даними інших науковців. Обговорення отриманих результатів обґрунтоване власним баченням виявлених змін.

У розділі на підставі узагальнення комплексного вивчення взаємозв'язків між клінікою, біохімічними показниками, показниками рівнів С-пептиду, маркерами автоімунної агресії, дисбалансу цитокінової системи та вірусним навантаженням розроблено концепцію щодо ролі HCV як чинника ризику розвитку і прогресування цукрового діабету 2 типу з визначенням механізмів формування інсулінової недостатності, прогресуванням діабетичних ускладнень. Згідно запропонованої концепції встановлена роль HCV, що реалізується через такі спільні патофізіологічні механізми: вірусна реплікація, вірусний стеатоз, гіперферитинемія, автоімунна агресія, цитокіновий дисбаланс, інсулінова недостатність.

Висновків – 11, вони ґрунтуються на результатах проведених досліджень, чітко сформульовані автором, логічні, відповідають меті і завданням. У висновках обґрунтовано: актуальність і необхідність проведеного дослідження; нозологічну структуру уражень гепатобіліарної системи при ЦД 2; особливість поєднаного перебігу ХГС та ЦД 2; залежність ступеня фіброзу печінки у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД 2 від трофологічного статусу; залежність порушення вуглеводного обміну від рівня сироваткового феритину і заліза, маси тіла; залежність секреції С-пептиду у хворих на ЦД 2, поєднаний з ХГС, від наявності автоантитіл і вірусного навантаження; залежність між частотою виявлення автоантитіл GADA і ICA і ступенем вірусного навантаження та вмістом ІЛ-1 β , ІЛ-2; вплив реплікації HCV на компенсацію ЦД 2 і збільшенню ризику прогресування діабетичної нефропатії та синдрому "діабетичної стопи"; високу ефективність ПБТ, зменшення частоти і тяжкості її небажаних ефектів у пацієнтів із ХГС та ЦД 2 при додатковому введенні адеметіоніну та УДХК; ефективність одночасного призначення адеметіоніну та УДХК у хворих на ХГС, поєднаний з тяжкою формою ЦД 2, у порівнянні з монотерапією адеметіоніном або УДХК; розроблену патогенетичну схему розвитку порушень вуглеводного обміну у хворих на ХГС.

Практичних рекомендацій - 5, обґрунтовані, впливають з матеріалів роботи, сформульовані чітко та можуть бути використані лікарями у клінічній практиці.

Рекомендації спрямовані на: прогнозування ризику розвитку ЦД 2 у хворих на ХГС; виявлення порушень вуглеводного обміну в осіб з ХГС; виявлення автоімунних процесів у підшлунковій залозі та попередження розвитку інсулінової недостатності; запобігання небажаних явищ та покращення переносимості ПВТ у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД 2, шляхом призначення терапії «супроводу»; покращення лікування пацієнтів з ХГС, поєднаним з ЦД 2 тяжкого ступеня, яким протипоказана ПВТ.

Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних публікацій, широко використані роботи іноземних авторів.

Автореферат дисертації повністю відповідає викладеному матеріалу в дисертації.

Зауваження

У дисертації є орфографічні і стилістичні помилки, деякі термінологічні неточності, які не мають суттєвого впливу на значущість виконаного дослідження. Принципових зауважень та заперечень щодо поданого і викладеного у дисертації матеріалу немає.

Для дискусії пропонуються наступні запитання:

1 Чому, на Вашу думку, у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД 2, є залежність ступеня фіброзу печінки від трофологічного статусу?

2 Яким чином Вами для корекції виявлених порушень у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД 2, обрано препарати, що містять адеметіонін та УДХК? Визначено тривалість терапії? Чи спостерігали при застосуванні цих препаратів побічні ефекти?

3 Яка, на Вашу думку, роль НСВ у розвитку стеатозу печінки?

4 Вкажіть перспективу Вашого дослідження у зв'язку з використанням для лікування ХГС препаратів прямої противірусної дії.

ВИСНОВКИ. Дисертація Дербак Марії Антонівни “КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА ОБГРУНТУВАННЯ

ЛІКУВАННЯ", подана до спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби, науковим консультантом якої є доктор медичних наук, професор **Архій Ємілія Йосипівна**, виконана у ДВНЗ «**УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**», є завершеним кваліфікованим науковим дослідженням, у якому наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми, яке полягає у підвищенні ефективності лікування хронічного гепатиту С у хворих на цукровий діабет 2 типу на основі виявлених особливостей перебігу при вивченні взаємозв'язків між клінікою, біохімічними показниками, рівнем С-пептиду, маркерами автоімунної агресії, дисбалансу цитокінової системи та вірусним навантаженням.

Враховуючи актуальність обраної теми, обсяг проведених власних досліджень, обґрунтованість та наукову новизну висновків і практичних рекомендацій, аналіз дисертації, автореферату, опублікованих наукових праць, позитивні характеристики впровадження отриманих результатів у практику, дисертація відповідає вимогам пунктів 9, 10, 12 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. зі змінами, внесеними згідно з постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р. щодо докторських дисертацій, а її автор - **Дербак Марія Антонівна** - заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Офіційний опонент

завідувач кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Сумського державного університету МОН України, доктор медичних наук, професор

Підпис _____
засвідчую _____
19.06.2016
Дерба М. А.



М. Д. Чемиш

Відгук надійшов у спеціалізовану вчену раду Д 05.600.04

« _____ » _____ 201 р.