

## **В І Д Г У К**

офіційного опонента

доктора медичних наук, професора **Губергріц Наталії Борисівни** на дисертацію **Ферфецької Катерини Вікторівни** „Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного панкреатиту, поєданого з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу з урахуванням поліморфізму генів”, що подана до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби

### **Актуальність теми дисертації.**

Хронічний панкреатит вважається поліетіологічним захворюванням, причинами якого частіше за все є куріння, алкоголь, пошкодження біліарного тракту й аутоімунні процеси, які виникають як результат неадекватної імунної відповіді на хронічну малоінтенсивну запальну реакцію. Внаслідок відбуваються не тільки локальні зміни структури і функції підшлункової залози, але й системні, які сприяють розвитку зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, метаболічних порушень, остеопенії, остеопорозу. У клінічній практиці часто зустрічається поєднання хронічного панкреатиту з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу. Дискутується питання про наявність панкреатогенного цукрового діабету. Актуальність вивчення проблеми поєднання хронічного панкреатиту з цукровим діабетом 2 типу визначається також тим, що вони є передраковими захворюваннями.

Зв'язок ожиріння, цукрового діабету (ЦД) типу 2, як складових метаболічного синдрому, із хронічним панкреатитом вивчений недостатньо. Цій проблемі присвячені лише поодинокі роботи, результати яких є суперечливими. У зв'язку з цим важливим є подальше вивчення механізмів розвитку, зокрема за різного ступеня тяжкості ендокринних розладів та метаболічних порушень, а також розробка ефективних лікувальних і профілактичних заходів.

Такому поєднанню сприяє низка об'єднуючих факторів: вірусні та бактеріальні інфекції, вплив ряду токсичних речовин. До загальнобіологічних механізмів розвитку даної коморбідності можна віднести хронічний стрес, порушення в системі «оксиданти-протиоксиданти», «протеоліз-антипротеоліз», які сприяють розвиткові системних запальних процесів, зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, синдрому мальабсорбції та мальдигестії.

На сьогодні знання про епідеміологію, генетику, імунологічні та клінічні особливості перебігу і лікування такого поєднання захворювань викликають інтерес інтерністів, оскільки допомагають розібратися в причинах торпідності загострень, формування неповноцінної клініко-імунологічної ремісії, допомагають визначити ступінь ураження життєво важливих органів і систем і визначити механізми попередження їх розвитку.

На часі значна увага приділяється генетичним механізмам розвитку захворювань. Поліморфні варіації ряду генів призводять до дисліпідемії, інсулінорезистентності, ожиріння із розвитком патології різних органів, у тому у числі і підшлункової залози. Одним із генетичних факторів, який може призводити до розвитку ожиріння, є поліморфізм гена аполіпопротеїну – В (*Apo-B*), картованого у 2p24 даного гена.

Отже, проблема молекулярно-генетичних та клініко-патогенетичних особливостей перебігу ХП за його поєднання з ожирінням та ЦД типу 2 є актуальною, вирішення їх сприятиме підвищенню ефективності лікування та реабілітації таких хворих.

Пошук ефективних методів лікування дисліпідемії, порушень метаболізму хіломікронів та вуглеводного обміну, зменшення прооксидантного потенціалу крові є важливим, оскільки визначає тяжкість перебігу вивчаемого поєднання захворювань та їх ускладнень (особливо кардіоваскулярних подій). Такими властивостями володіє езетиміб, що є інгібітором кишечного мікробного білку, який переносить тригліцероли і перешкоджає абсорбції ліпідів у кишечнику і тому може використовуватися

для корекції порушень ліпідного обміну при ХП, ожирінні, ЦД та інших станах, які супроводжуються післяпрандіальною гіперхіломікронемією.

Отже, тема, яка обрана дисертанткою сучасна, актуальна, і є певним вкладом в розробку вчення про коморбідність та поліморбідність захворювань, тим більше таких розповсюджених, як хронічний панкреатит (що мають відповідне соціальне значення і потребують прискіпливої уваги медичних працівників до впровадження здорового способу життя, проведення первинної і вторинної профілактики цих захворювань).

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

Дисертаційна робота пов'язана з державними та галузевими науковими програмами, виконана за планом наукових досліджень Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» «Генетичні, метаболічні аспекти, запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів» (№ державної реєстрації 0112U003546), співвиконавцем якої є здобувачка. Матеріали дисертаційної роботи щодо обстеження, проведення лабораторних та наукових досліджень і лікування хворих відповідають вимогам норм біоетики (протокол № 9 від 13.06.2016 року).

### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.**

Наукові положення, висновки і рекомендації, які сформульовані в дисертації, базуються на достатньому власному матеріалі – обстежено 127 хворих на ХП в стадії загострення на тлі ожиріння та цукрового діабету 2 типу віком від 23 до 65 років (середній вік становив  $51,3 \pm 0,94$  роки) з переважанням жінок, кількість яких становила (59,8 %). Групи порівняння суттєво не відрізнялися за віком і статтю. Тривалість захворювання від 5 до 18 років. До розподілу груп дисертантка підійшла прискіпливо. При розподілі груп спостереження виділені пацієнти з ізольованим ХП, група

пацієнтів із ХП у поєднанні з ЦД 2 типу і група хворих із ХП у поєднанні з ожирінням та ЦД 2 типу. Для дослідження *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo B* було виділено 2 групи пацієнтів: група контролю (ПЗО, n=41) та дослідна група (хворі на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2, n=49).

Дисертантка при встановленні діагнозу та призначенні лікування користувалася рекомендаціями Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічний панкреатит» (Наказ МОЗ України № 638 від 10.09.2014 Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Цукровий діабет 2 типу» (наказ МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р). Діагноз ожиріння встановлювався згідно Міжнародної групи по ожирінню ВООЗ (IOTF, 1997).

Для вирішення мети дисертаційної роботи і конкретних задач дисертантка використовувала сучасні клінічні, лабораторні (біохімічні, імунологічні, імуноферментні), інструментальні та статистичні методи дослідження. Дослідження побудовано методично правильно, висновки і рекомендації логічні і відповідають отриманим даним. Слід відмітити чіткість і деталізацію викладення та обґрунтування мети і завдання дослідження. Дослідження побудовано методично правильно, висновки і рекомендації логічні і відповідають отриманим даним.

Отже, викладене вище переконує в тому, що наукові положення, висновки і рекомендації, які сформульовані К. В. Ферфецькою, є обґрунтованими та достовірними.

### **Наукова новизна і практична значущість отриманих результатів.**

Дисертанткою вперше виявлено, що делеція функціональної зони гена *Apo-B* трапляється у 13,33 % хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 (при цьому 51,02 % таких хворих є носіями *Ins/Ins* – генотипу гена *Apo-B*).

Вперше встановлено збільшення ризику розвитку коморбідності ХП, ожиріння та ЦД типу 2 у носіїв *InsIns*-генотипу, порівняно з носіями *Ins/Ins* та *Ins/Del* - генотипів гена *Apo-B* за високого вмісту ЗХС, ХС ЛПНЩ та тригліцеролів. Крім того, встановлено, що у носіїв *DelDel* – генотипу на 71,43% ( $p=0,023$ ) і 40,74% ( $p=0,049$ ) вищий рівень ХС ЛПНЩ порівняно з носіями *InsIns* та *InsDel* – генотипів, що важливо для прогнозу та профілактики дисліпідемії у таких хворих.

Проаналізовано частоту клінічної симптоматики поєднаних захворювань залежно від поліморфних варіантів гена *Apo-B* та встановлено, що у носіїв *Del*-алеля (*InsDel*, *DelDel* генотипи) нижчий рівень фекальної еластази, кашкоподібні випорожнення з жирним блиском і залишками неперетравленої їжі спостерігаються вірогідно частіше, що може мати значення у способах проведення замісної ферментної терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у даній групі хворих.

Важливим також вважаю уточнення наукових даних щодо дисбалансу адипоцитокінів (достовірне зростання лептину, резистину та зниження вмісту адипонектину у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2, що є підтвердженням участі вісцеральної жирової тканини у механізмах їхнього розвитку та прогресування.

Вперше обґрунтовано доцільність включення до базисної терапії хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД типу 2 комбінації симвастатину 20 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг, що сприяло зниженню рівня ХС ЛПНЩ, ТГ, індексу атерогенності та підвищенню рівня ХС ЛПВЩ незалежно від алельного стану гена *Apo-B*.

Практичне значення роботи полягає також в обґрунтуванні диференційованого лікування коморбідної патології з включенням у комплексне лікування фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у (за терміну лікування впродовж 2-х місяців), що за даними здобувачки знижує інсулінорезистентність та інтенсивність запалення, зменшує

зовнішньосекреторну недостатність підшлункової залози ефективніше, ніж застосування аторвастатину у комплексній терапії.

Доведено і можна вважати новими дані про підвищення показників фізичного та психічного здоров'я за опитувальником SF-36 і зниження показників за всіма шкалами симптомів за опитувальником GSRS, що засвідчує ефективність включення до базисної терапії хворих на ХП із ожирінням та ЦД типу 2 фіксованої комбінації симвастатину 20 мг у поєднанні з езетимібом 10 мг.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені у клінічну практику відділень терапевтичного профілю ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня», Чернівецького обласного ендокринологічного центру, КМУ «Міська клінічна лікарня №3 м. Чернівці, Кельменецької, Новоселицької, Сторожинецької ЦРЛ Чернівецької області, Кам'янець-Подільської міської поліклініки №1 Хмельницької області, Університетської клініки ДВНЗ «Івано-Франківський Національний медичний університет» та 4-ї міської клінічної лікарні м. Полтава, а також у навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедрі терапії №1 та медичної діагностики ФПДО Львівського Національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету Ужгородського Національного університету та кафедрі загальної практики (сімейної медицини), фізичної реабілітації та спортивної медицини ДВНЗ «Івано-Франківський Національний медичний університет», кафедрі первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», що підтверджується відповідними актами впровадження.

### **Структура та обсяг дисертації.**

Дисертація викладена українською мовою на 186 сторінках,

ілюстрована 44 таблицями, 9 рисунками і складається зі вступу, огляду літератури, описання матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Список використаних літературних джерел, що містить 276 наукових праць (172 кирилицею, 104 латиницею).

У вступі обґрунтована актуальність теми, яка торкається проблеми діагностики і лікування хронічного панкреатиту, ожиріння, цукрового діабету 2 типу. Виділено мету і конкретні задачі для її досягнення. Описано предмет, об'єкт та методи дослідження. Вказано наукову новизну, практичну значущість отриманих результатів, а також відомості про особистий внесок здобувачки під час роботи та дані про апробацію її основних положень. Надані дані про публікацію результатів дисертаційної роботи, її структуру й обсяг.

В огляді літератури, що складає перший розділ дисертаційної роботи, наведено сучасні статистичні дані стосовно розповсюдженості, особливостей клінічного перебігу, прогнозу, молекулярно-генетичних аспектів розвитку хронічного панкреатиту, поєданого з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу. Розкрито значення того, що вплив поліморфізму гена аполіпопротеїну – В (*Apo-B*), картованого у 2p24 даного гена на ліпідний обмін модулюється споживанням холестерину і дієтичних жирів.

Підкреслюється, що однією з клінічно значущих мутацій гена *Apo-B* є *Ins/Del* - поліморфізм сигнального пептиду, розташованого в 5-кінцевій області даного гена, що *Apo-B (Ins / Del)* поліморфізм (rs17240441) асоціює з вмістом ЗХС натще, ТГ, ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ, а також серцево-судинними катастрофами, що дуже важливо для прогнозу перебігу досліджуваних захворювань та для життя таких пацієнтів.

Деталізуються літературні дані щодо етіології, патогенезу, клінічного перебігу хронічного панкреатиту, ожиріння, цукрового діабету типу 2. Акцентується увага на значенні хронічного системного запалення у розвитку

не тільки хронічного панкреатиту, але й ожиріння і цукрового діабету, приділяючи увагу ролі адипокінів (лептину, резистину, ФНП-альфа). Підкреслюється, що при ожирінні і цукровому діабеті 2 типу вони є одними з головних чинників, які формують інсулінорезистентність та виникнення дисфункції бета-клітин. Зауважується на тому, що лептин, інсулін, СРБ, гіперліпідемія істотно впливають на ризик розвитку судинних ускладнень при ожирінні, ЦД 2 типу, асоціюючи з *Ins/Del* поліморфізмом гена *Apo-B*. Тому, зважаючи на літературні дані своєчасне виявлення *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B* та патогенетичних порушень при ХП, поєднаному з ожирінням та ЦД 2 типу, може сприяти поліпшенню результатів лікування і запобіганню подальшого прогресування інсулінорезистентності та дисліпідемії.

Дисертанткою обгрунтовується включення у комплексне лікування фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом.

При написанні цього розділу була використана вітчизняна та іноземна література, переважно останніх 5-10 років. Огляд літератури викладено послідовно, у відповідності проблеми, яка вивчалася.

Другий розділ роботи характеризує матеріали і методи дослідження. В ньому приведена загальна характеристика клінічного перебігу хронічного панкреатиту в поєднанні з ожирінням, цукровим діабетом 2 типу у 127 хворих на ХП.

Дисертанткою ретельно аналізуються супутні захворювання, дана характеристика груп дослідження залежно від вивчення поліморфізму гена аполіпопротеїну – В (*Apo-B*), картованого у 2p24 даного гена, від наявності коморбідного та поліморбідного перебігу з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу залежно від призначених курсів лікування. Характеризується дія використаних лікарських засобів.

Окрім загальноклінічних методів обстеження хворих у роботі представлені сучасні біохімічні, імунологічні, імуноферментні, інструментальні і статистичні.



Слід підкреслити, що викладені у розділі методи дослідження сучасні, інформативні, відповідають меті та задачам дисертаційної роботи.

У третьому розділі дисертаційної роботи аналізується алельний стан гена *Apo-B* оскільки *Ins/Del*-поліморфізм гена *Apo-B* відіграє важливу роль у метаболізмі холестерину і за думкою дисертантки може бути однією з важливих причин генетично зумовленої дисліпідемії у хворих на ХП із ожирінням та цукровим діабетом 2 типу.

Важливо, що у досліджуваній групі хворих *InsIns*-генотип гена *Apo-B* трапляється у кожного другого хворого на ХП, ЦД типу 2 із ожирінням (51,02%), що на 12,0% частіше, ніж у групі контролю ( $\chi^2=3,95$ ,  $p=0,047$ ).

Встановлено, що ХП за коморбідності із ЦД 2 типу і ожирінням у популяції успадковується як рецесивна ознака, що здатна себе реалізувати тільки за певних "сприятливих" для цього умов. За характером алельного розподілу *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B* домінує «дикий» *Ins*-алель над *Del*-алелем.

Підкреслюється, що частота *Ins*-алеля в обстежених хворих є меншою за таку для екваторіальної раси та окремих популяцій азіатської раси, натомість частота *Del*-алеля у досліджуваній групі має тенденцію до підвищення в більшому ступені, ніж у афроамериканців.

У четвертому розділі аналізуються особливості хронічного панкреатиту з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу з урахуванням *Ins/Del* поліморфізму гена *Apo-B*. Прискіпливо аналізуються основні скарги пацієнтів, дані фізикального дослідження та результати додаткових методів обстеження. Підтверджено, що ко-/або поліморбідність перебігу характеризується превалюванням диспепсичного синдрому, больовий синдром не має вираженої інтенсивності, зовнішньосекреторна недостатність наростає паралельно з давністю перебігу хронічного панкреатиту.

Дисертанткою отримані дані, які вказують на залежність клінічних проявів від поліморфного варіанту гена *Apo-B*, при цьому встановлена вірогідна залежність у носіїв *Del*-алеля (*InsDel*, *DelDel* генотипи). Саме у

таких хворих виявляли зовнішньосекреторну недостатність підшлункової залози.

Крім того встановлено, що за наявності *Del*-алеля вищим є ризик появи гіпертонічної хвороби (у 3,75 рази), анемічного синдрому (у 4,5 рази), хронічного некалькульозного холециститу (у 2,69 рази), що важливо для клінічної практики.

П'ятий розділ присвячено аналізу особливостей вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові у пацієнтів із ХП, поєднаного з ожирінням та цукровим діабетом з урахуванням *InsDel* поліморфізму гена *Apo-B*.

Встановлено вірогідне підвищення вмісту глюкози, імунореактивного інсуліну, індексу HOMA-IR, глікозильованого гемоглобіну незалежно від генотипу гена аполіпопротеїну – В та достовірне підвищення атерогенних ліпідних фракцій у плазмі крові у носіїв *DelDel*-генотипу гена *Apo-B*.

У носіїв *InsIns*-генотипу, порівняно з носіями *InsDel* та *DelDel* генотипів гена *Apo-B* більш виражено зростає ризик коморбідності хронічного панкреатиту, ожиріння, цукрового діабету 2 типу за наявності високого вмісту загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності та триацилгліцеролів, що можна вважати об'єднуючим механізмом для формування коморбідності або поліморбідності.

У шостому розділі аналізуються особливості оксидантно-протиоксидантного гемостазу та цитокінового профілю при досліджуваному варіанті поєднання захворювань. Встановлено, що хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу, супроводжується оксидативним стресом (підвищенням вмісту малонового діальдегіду в плазмі та в еритроцитах, динітрофенілгідразонів нейтрального та основного характеру, зростанням активностей глутатіонпероксидази і глутатіонтрансферази на тлі зниження глутатіону відновленого), хронічним системним запаленням (підвищенням вмісту фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , С-реактивного білка у сироватці крові) та дисбалансом адипокінів (зростанням у сироватці крові рівня лептину (у 3,2 рази,  $p < 0,05$ ) та резистину (в 2,2 рази,

$p < 0,05$ ) із одночасним зниженням вмісту адипонектину (в 1,8 раза, ( $p < 0,05$ ) порівняно з хворими на ізольований хронічний панкреатит. Встановлений сильний кореляційний зв'язок між ІРІ та МДА в еритроцитах ( $r = 0,77$ , ( $p < 0,05$ ) і ІРІ з СРБ ( $r = 0,94$ , ( $p < 0,05$ ) може свідчити про взаємозв'язок між гіперінсулінемією, ПОЛ та системним запаленням, який визначає формування та перебіг коморбідної (або поліморбідної) патології.

У сьомому розділі Катерина Вікторівна обґрунтовує застосування фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у хворих із хронічним панкреатитом у поєднанні з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу з урахуванням *InsDel* поліморфізму гена *Apo-B*. Було показано, що застосування фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у комплексному лікуванні таких хворих зменшує прояви диспепсичного, больового синдромів та прояви зовнішньосекреторної недостатності в 5-7% випадків.

Найвпливовішим результатом комбінації симвастатину 20 мг з езетимібом 10 мг можна вважати достовірне зниження рівня ЗХС на 48 % ( $p < 0,05$ ), ЛПНЩ – на 37 % ( $p < 0,05$ ), ТГ – на 26 % ( $p < 0,05$ ), зменшення значень індексу атерогенності на 81 % ( $p < 0,05$ ), та підвищення показників ЛПВЩ на 34% ( $p < 0,05$ ). Але ефективність гіполіпідемічної терапії не мала вірогідної залежності від генотипу гена *Apo – B*.

Дисертантка доказала, що при запропонованому способі лікування вірогідно знижується рівень глюкози та інсуліну в крові натще (на 25,7 %,  $p < 0,05$  та 55,3 %,  $p < 0,05$  відповідно), індекс НОМА-IR – на 67,4 % ( $p < 0,05$ ), що засвідчує часткове відновлення чутливості периферичних тканин до інсуліну. Це заслуговує на увагу клініцистів.

Позитивним є вплив на процеси, які характеризують персистування хронічного запалення (зниження показників СРБ на 62,9 % ( $p < 0,05$ ), пероксидації ліпідів і білків, активацію діяльності глутатіонової ланки антиоксидантного захисту), що разом із поліпшенням вуглеводного та ліпідного обмінів суттєво для контролю атерогенезу і якості життя таких

пацієнтів.

У розділі «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» Катерина Вікторівна аналізує власні спостереження, переконливо доводить взаємозалежність виявлених змін, пояснює механізми впливу призначеного сумісного застосування симвастатину 20 мг з езетимібом 10 мг впродовж 2 місяців.

Характеризуючи у цілому розділи власних досліджень, необхідно констатувати, що дисертантка провела важливе у науково-практичному плані клінічне дослідження з встановлення значимості генотипу гена *Apo-B* стосовно ризику розвитку коморбідності хронічного панкреатиту, ожиріння, цукрового діабету 2 типу за наявності високого вмісту загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності та триацилгліцеролів та констатувала найвпливовішу ефективність застосування фіксованої форми симвастатину з езетимібом саме на ліпідний та вуглеводний обмін, що може опосередковано позитивно впливати на процеси інсулінорезистентності та ліпотоксичності у такої групи хворих.

Робота закінчується висновками і практичними рекомендаціями, які відображають основні наукові положення та отримані результати клінічних і обстежень та є логічним завершенням дисертаційної роботи.

Слід відмітити, що висновки і практичні рекомендації логічні і відповідають отриманим результатам роботи, її меті і задачам. Практичні рекомендації сформульовані конкретно і можуть бути рекомендованими для впровадження у лікувально-профілактичних установах України.

Дисертацію оформлено відповідно вимогам ВАК України. Матеріал викладено логічно, чітко. Таблиці та рисунки відображають цифровий матеріал і доповнюють дані, викладені в тексті. Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертації.

Результати роботи у повній мірі відображені у наукових працях, а саме в 22 наукових працях: із них 6 – статті у фахових виданнях рекомендованих ДАК України, 7 публікацій у виданнях, що входять до міжнародних науково-

метричних баз, 2 статті – у закордонних журналах, 9 тез у матеріалах міжнародних з'їздів, конгресів і конференцій, отримано 1 патент на корисну модель, 3 раціоналізаторські пропозиції.

### **Зауваження та запитання**

1. Дисертанткою опубліковані 2 статті в журналі «Вестник Клуба панкреатологов» — у 2015 р., 2016 р. Із лютого 2014 р. журнал входить до переліку фахових видань ДАК України. Тем не менш, ці статті в списку робіт за темою дисертації не вказуються, що для мене як головного редактора незрозуміло.

2. У назві дисертації мова іде про хворих із ожирінням, а серед обстежених 47,2% пацієнтів мають нормальну масу тіла.

3. На мій погляд, недостатньо уваги у лікуванні хворих із поєднаною патологією приділено модифікації харчування, особливо, виходячи з позицій сучасних поглядів на харчування при хронічному панкреатиті.

У порядку дискусії хотілося б отримати відповідь дисертантки на такі запитання:

1. Шановна, Катерино Вікторівно, Вами встановлена позитивна динаміка больового та диспепсичного синдромів у групі пацієнтів, які отримували фіксовану комбінацію симвастатину 20 мг з езетимібом 10 мг у комплексній терапії. Завдяки чому це було досягнуто? Наразі відомо, що ці препарати мають певний механізм дії, який не може бути реалізований у короткі терміни.

2. Шановна, Катерино Вікторівно, у хворих у процесі лікування значно зменшилися прояви зовнішньосекреторної недостатності, хоча показники фекальної еластази залишалися на рівні помірної панкреатичної недостатності. Така динаміка клініки панкреатичної недостатності можлива, на мій погляд, тільки при збільшенні дози ферментних препаратів. Отже, поясніть, будьте ласкаві, отримані Вами результати.

3. Шановна, Катерино Вікторівно, при лікуванні езетимібом, особливо у комбінації зі статинами, розвиваються випадки побічних реакцій. Які побічні ефекти Ви спостерігали в обстежених хворих?

4. Шановна, Катерино Вікторівно, зважаючи на наявність ожиріння в обстежених хворих можна припустити наявність у них стеатогепатиту. Як часто Ви його діагностували? Як це впливало на стан печінки при використанні в лікуванні симвастатину?

### **Висновок:**

Дисертаційна робота Ферфецької Катерини Вікторівни на тему «Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного панкреатиту, поєданого з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу з урахуванням поліморфізму генів», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02-внутрішні хвороби, є завершеною працею, виконаною під керівництвом д.мед.н. професора Федіва О.І., в якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну наукову задачу в галузі внутрішньої медицини, а саме поглиблене вивчення патогенетичних особливостей хронічного панкреатиту за поєднання з ожирінням та цукровим діабетом із урахуванням поліморфізму генів, а також ефективність лікування даної патології за допомогою фіксованої комбінації симвастатину 20 мг з езетимібом 10 мг у комплексній терапії, впливаючи в основному на ліпідний обмін та інсулінорезистентність. За актуальністю теми, об'ємом досліджень і науково-методичним підходом, науковою новизною і практичною значущістю, висновками і практичними рекомендаціями дисертація Ферфецької К.В. відповідає вимогам п. 11 постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами та доповненнями, що стосуються кандидатських дисертацій) «Про затвердження порядку присудження наукових ступенів», щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за

спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

**Офіційний опонент:**

д.мед.н., професор

кафедри внутрішньої медицини №2

Донецького національного

медичного університету

МОЗ України

Н.Б. Губергріч

Власноручний підпис *Н.Б. Губергріч*  
ПІДТВЕРДЖУЮ

« 10 » 10 20 18 р.

