

## ВІДГУК

офіційного опонента Світлик Галини Володимирівни

про дисертаційну роботу Машури Ганни Юріївни

«Оптимізація діагностики і лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою з урахуванням смакової чутливості до хлориду натрію», подану до офіційного захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю

14.01.02 – внутрішні хвороби

**Актуальність дослідження** зумовлена значною поширеністю неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), частота виникнення якої у загальній популяції коливається в межах 20-40 %. Ця патологія найчастіше виявляється у пацієнтів з ожирінням, зокрема за наявності метаболічного синдрому. Серед цих осіб її поширеність зростає до 57-74 %.

На сьогодні встановлено, що пацієнти із НАЖХП є групою високого кардіоваскулярного ризику, в них досить часто виявляється артеріальна гіпертензія (АГ) і таке поєднання взаємообтяжує перебіг зазначених патологій, який, до того ж, може погіршуватися внаслідок надмірного споживання кухонної солі.

Саме спостереженню за такими пацієнтами присвячена дисертаційна робота, актуальність якої у великій мірі зумовлена клімато-географічними особливостями розташування Закарпаття. Багатонаціональна етнічна приналежність його жителів (українці, угорці, румуни, словаки, поляки тощо) знайшла своє відображення в особливостях харчування. Закарпатська кухня характеризується високою калорійністю, гостротою та надмірним споживанням кухонної солі. Ймовірність зниження чутливості смакового аналізатора до хлориду натрію та формування високого порога смакової чутливості до кухонної солі (ПСЧКС) із щоденним вживанням її надмірної кількості серед жителів Закарпаття є досить високою.

В той же час, чіткої діагностично-лікувальної стратегії ведення пацієнтів з НАЖХП, зокрема у поєднанні з АГ та з урахуванням смакової чутливості до хлориду натрію, на сьогодні не розроблено. Саме тому дослідження дисертанта є актуальним та цінним – як для теорії внутрішньої медицини, так і для медичної практики.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри факультетської терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» «Поєднана патологія і корекція порушень гомеостазу жителів Карпатського регіону з врахуванням дії несприятливих етіологічних чинників» (номер державної реєстрації 0116U005250), співвиконавцем якої є дисертант.

**Наукова новизна та найбільш істотні наукові результати, що містяться в дисертації.** На основі проведених досліджень дисертантом вперше з'ясована смакова чутливість до хлориду натрію у пацієнтів із НАЖХП, зокрема за наявності супутньої гіпертонічної хвороби II стадії (ГХ II ст.). Вперше оцінено трофологічний статус цих пацієнтів та встановлено, що зниження смакової чутливості до кухонної солі достовірно корелює з підвищенням індексу маси тіла (ІМТ) та зростанням показників абдомінального ожиріння – як у пацієнтів із НАЖХП, так і за наявності супутньої ГХ. Вперше доведено, що у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ в міру зниження чутливості до хлориду натрію достовірно зростають показник інсулінорезистентності та вираженість гіперінсулінемії.

Доповнено наукові дані про те, що надмірне споживання хлориду натрію підвищує кардіоваскулярний ризик та погіршує якість життя у хворих із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ.

**Практичне значення отриманих результатів** полягає в тому, що дисертантом оптимізовано діагностично-лікувальну тактику ведення пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. та з низькою чутливістю до хлориду натрію. У пацієнтів із НАЖХП, зокрема у поєднанні з ГХ, автор рекомендує визначати поріг смакової чутливості до хлориду натрію.

Автором розроблено ефективну схему лікування коморбідної патології в осіб з високим ПСЧКС із включенням до комплексної терапії індапаміду (1,5 мг 1 р/добу зранку) та корекцією сольового раціону шляхом заміни кухонної солі на збагачену калієм сольову суміш зі зниженим вмістом натрію.

Результати впровадження оптимізованої тактики ведення пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. та з низькою чутливістю до хлориду натрію у практичну діяльність закладів охорони здоров'я й позитивна оцінка запропонованого методу лікування є свідченням вагомого практичного значення виконаної роботи.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертаційна робота виконана з використанням комплексу адекватних до поставленого завдання, інформативних і сучасних методів клінічного, інструментального та лабораторного досліджень, із залученням достатньої кількості пацієнтів. Упродовж 2014-2017 рр. обстежено 132 пацієнти, які перебували в умовах стаціонару (терапевтичного, гастроентерологічного та кардіологічного відділень) або зверталися за медичною допомогою в поліклініку центральної міської клінічної лікарні м. Ужгород.

Групу порівняння склали 64 хворих на НАЖХП, дослідну групу – 68 хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. Поряд з цим, у дослідження залучено 30 практично здорових осіб (контрольна група), мешканців Ужгорода.

Усім особам визначався поріг смакової чутливості до кухонної солі. Згідно отриманих результатів пацієнти усіх груп були розподілені на підгрупи, залежно від ПСЧКС: підгрупу А склали пацієнти з високою смаковою чутливістю до хлориду натрію (низький і середній ПСЧКС), підгрупу Б – пацієнти з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію (високий ПСЧКС).

Таким чином, дисертантом були сформовані наступні групи: ІА група (n=34) – пацієнти з НАЖХП та високою смаковою чутливістю до хлориду натрію; ІБ група (n=30) – пацієнти з НАЖХП та низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію; ІА група (n=26) – пацієнти з НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. та високою смаковою чутливістю до хлориду натрію; ІБ група (n=42) – пацієнти з

НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. та низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію.

Особливе значення при загальноклінічному обстеженні пацієнтів надавалось ретельному збору та аналізу анамнестичних даних щодо досолювання їжі, тобто «сольовому» анамнезу. З метою верифікації ожиріння, абдомінального розподілу жиру, характерного для метаболічного синдрому, дисертант визначала ІМТ, окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС), коефіцієнт ОТ/ОС, відсоток жиру в організмі (body fat percentage, BF %), індекс ожиріння тіла (BAI).

З метою проведення диференційної діагностики між алкогольним ураженням печінки та НАЖХП дисертантом застосований мічиганський скринінг-тест (опитувальник GAGE, україномовний варіант).

Для кількісної оцінки ступеня виразності інсулінорезистентності (IR) використано математичну модель гомеостазу (Homeostasis Model Assessment of Insulin) з визначенням індексу HOMA-IR.

Діагноз НАЖХП підтверджувався за допомогою ультразвукового дослідження печінки, 35 пацієнтам (15 з I групи та 20 з II групи) виконана комп'ютерна томографія печінки.

За допомогою тесту «ФіброМакс» 10 пацієнтам з ізольованим перебігом НАЖХП та 13 пацієнтам із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст. з метою оцінки морфології печінки виконано неінвазійну діагностику неалкогольної жирової хвороби печінки.

Друга стадія гіпертонічної хвороби визначалася дисертантом на підставі гіпертрофії лівого шлуночка серця (за даними ЕКГ, ЕхоКГ) та генералізованого звуження артерій очного дна.

Для оцінки кардіоваскулярного ризику (ризiku смерті від серцево-судинних захворювань протягом 10 років) застосована шкала SCORE (ітернет-програма – калькулятор SCORE).

Дисертант визначала добову екскрецію іонів натрію, поріг смакової чутливості до кухонної солі (за методикою R. J. Henkin і співавт.).



Оцінювалась якість життя пацієнтів – з допомогою української версії опитувальника Medical Outcomes Study Short Form 36 (MOS SF-36), який хворі заповнювали власноруч.

Дисертантом модифіковано основну схему лікування пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст. на ґрунті врахування ПСЧКС. Запропонована автором терапія пацієнтів з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію, поряд з модифікацією способу життя (зниження маси тіла, гіпокалорійна дієта, дозоване фізичне навантаження) передбачає включення до основної схеми лікування пацієнтів – з високою смаковою чутливістю до хлориду натрію (метформін, 500 мг 2 рази на добу; урсодезоксихолева кислота, 10 мг/кг/добу за дві години до нічного сну; розувастатин, 10 мг/добу; лізиноприл, 10 мг 1 р./добу зранку) індапаміду в дозі 1,5 мг 1 р./добу зранку, а також заміну кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм. Все це дозволило дисертантові оптимізувати діагностично-лікувальну тактику ведення досліджуваних пацієнтів, що було підтверджено оцінкою ефективності лікування, проведеною через 6 та 12 місяців спостереження.

Статистична обробка та аналіз одержаних результатів виконані за допомогою пакетів прикладних програм STATISTICA 10 (Stat Soft) на персональному комп'ютері на базі процесора Intel Core.

У роботі дотриманні принципи Гельсинської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, положення і накази МОЗ України, правила біоетики.

Дисертант володіє теоретичними знаннями і практичними досвідом наукової та лікувальної роботи, що дозволило йому чітко визначити мету роботи, аргументовано вибрати методи дослідження, лікувальну тактику та згідно отриманих результатів достовірно обґрунтувати основні положення дисертації, висновки і практичні рекомендації.

**Значення для науки і практики отриманих автором результатів.** Отримані дисертантом результати знайшли своє застосування в навчальному процесі ДВНЗ «Ужгородський національний університет», ВДНЗ України

«Буковинський державний медичний університет» та ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», що підтверджено відповідними актами впровадження. Автор рекомендує надмірне вживання хлориду натрію вважати одним із факторів ризику розвитку ожиріння, особливо його абдомінальної форми, а також фактором кардіоваскулярного ризику.

Значення отриманих дисертантом результатів для практичної медицини визначається їх широким впровадженням у клінічну діяльність гастроентерологічного та кардіологічного відділень Ужгородської центральної міської клінічної лікарні, гастроентерологічного відділення Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака, КП «Обласний госпіталь ветеранів війни», ОКУ «Обласна клінічна лікарня м. Чернівці», КЗ «Ужгородська районна лікарня, поліклінічне відділення», що підтверджено відповідними актами впровадження. Автор рекомендує пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. та з низькою чутливістю до хлориду натрію розглядати як осіб із дуже високим кардіоваскулярним ризиком та застосовувати в даному випадку модифіковану ним лікувально-діагностичну тактику.

**Рекомендації щодо використання результатів і висновків дисертації.** Результати дослідження можуть служити теоретичним підґрунтям для подальшого вдосконалення фармакотерапії НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. та з низькою чутливістю до хлориду натрію. З метою диференційованого лікування хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. рекомендовано визначати смакову чутливість до хлориду натрію шляхом встановлення порога смакової чутливості до кухонної солі. Запропонований діагностично-лікувальний алгоритм доцільно ввести в існуючий уніфікований клінічний протокол надання медичної допомоги пацієнтам із НАЖХП.

Практичним лікарям надмірне вживання хлориду натрію рекомендовано вважати модифікованим фактором ризику розвитку ожиріння, зокрема його абдомінальної форми, а також модифікованим фактором кардіоваскулярного ризику. Таких пацієнтів слід розглядати як осіб із дуже високим

кардіоваскулярним ризиком та застосовувати при їх веденні запропоновану автором модифіковану схему лікування, яка передусім має включати заміну кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм.

**Оцінка змісту дисертації та її завершеність.** Дисертаційна робота оформлена згідно сучасних вимог (Наказ Міністерства освіти і науки України, 12.01.2017, № 40), викладена літературною українською мовою на 180 сторінках друкованого тексту, з яких 120 сторінки займає основний зміст, і містить всі основні структурні елементи: анотації (подані державною та англійською мовами), вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, три розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, що містить 210 найменувань, у тому числі 71 кирилицею і 139 латиницею, та додатки. Дисертація ілюстрована 24 таблицями і 10 рисунками.

В анотації представлено короткий виклад основного змісту дисертації із зазначенням наукової новизни та практичного значення результатів дослідження.

У Вступі визначена актуальність обраної теми, сформульовані мета та завдання дослідження, розкрита його наукова цінність та практична спрямованість, представлено особистий внесок дисертанта у виконану роботу, повноту відображення результатів дослідження у наукових працях та їх апробацію на медичних форумах.

В розділі «Огляд літератури» подано детальний аналітичний огляд наукової літератури за темою дисертації, який складається з чотирьох підрозділів. У першому підрозділі подані спільні епідеміологічні та патогенетичні аспекти НАЖХП та артеріальної гіпертензії. У другому підрозділі розкрита концепція факторів ризику НАЖХП та АГ. Особливу увагу звернено на надмірне споживання хлориду натрію з їжею як суттєвий модифікований фактор ризику розвитку та прогресування НАЖХП та АГ. У третьому підрозділі подана характеристика кардіоваскулярного ризику у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ за умови надлишкового поступлення в організм хлориду натрію. Четвертий підрозділ присвячений аналізу лікувальної тактики в осіб з НАЖХП у поєднанні з

ГХ, з урахуванням смакової чутливості до хлориду натрію. При викладі даних літератури дисертант не тільки наводить результати, отримані іншими авторами, але й глибоко аналізує й узагальнює опрацьований матеріал. Ретельний аналіз даних літератури дав можливість автору визначити шляхи реалізації поставленої мети. Глибокий аналіз багатьох літературних джерел свідчить про високу ерудицію автора, вміння критично оцінювати та узагальнювати досягнення медичної науки та практики.

Другий розділ дисертації «Матеріал та методи дослідження» створює чітку уяву про особливості дослідження пацієнтів. Дисертантом детально описані всі етапи дослідження: відбір пацієнтів відповідно до критеріїв включення, верифікація діагнозу НАЖХП та ГХ II ст. за допомогою клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження, інформована письмова згода пацієнта на участь у дослідженні; ретельний збір анамнезу та анкетування хворих; розподіл пацієнтів на групи та підгрупи, із врахуванням смакової чутливості до хлориду натрію; оцінка ефективності лікування упродовж 6 та 12 місяців. В розділі детально описані методики проведених клінічних (в т. ч. антропометричних), лабораторних та інструментальних методів дослідження (ультразвукове дослідження та комп'ютерна томографія печінки, ехокардіографія), включаючи специфічні для дослідження методики (тест «ФіброМакс», визначення добової екскреції іонів натрію з сечею та порога смакової чутливості до кухонної солі), які адекватно обрані автором для досягнення мети роботи. Дизайн обстеження та лікування хворих наглядно представлений у вигляді логістичного ланцюжка.

Статистична обробка результатів дослідження проведена з використанням інформативних методів варіаційної статистики, що робить основні положення дисертації, висновки та практичні рекомендації науково-обґрунтованими та достовірними.

Третій розділ дисертації «Особливості клінічного перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки, трофологічного статусу і порушень обміну речовин у обстежених хворих» присвячений клінічній оцінці досліджуваних пацієнтів. Дисертант аналізує відмінності між пацієнтами з НАЖХП залежно від наявності



супутньої АГ та рівня смакової чутливості до хлориду натрію. Встановлено, що в пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію, порівняно з пацієнтами з високою смаковою чутливістю, достовірно вища частота астено-вегетативного синдрому, яка зростає за наявності АГ.

Зниження чутливості до хлориду натрію достовірно корелює із зростанням ІМТ та погіршенням інших показників трофологічного статусу. Встановлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між ПСЧКС та рівнем інсуліну, а також значенням показника інсулінорезистентності (НОМА-IR). Зниження смакової чутливості до хлориду натрію статистично значимо корелює також із підвищенням рівня загального холестерину та ЛПНЩ.

Дисертантом відмічено, що у пацієнтів із НАЖХП за наявності АГ поріг смакової чутливості до кухонної солі достовірно вищий, ніж у пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП.

У четвертому розділі «Результати лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії в залежності від смакової чутливості до хлориду натрію» представлено ефективність модифікованої автором схеми лікування НАЖХП, поєднаної з ГХ II ст., із врахуванням смакової чутливості до хлориду натрію.

Результати лікування пацієнтів із зниженою смаковою чутливістю до хлориду натрію при заміні кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм, а також додатковому застосуванню індапаміду в дозі 1,5 мг/добу виявились кращими, ніж очікувані дисертантом: більшість досліджуваних автором параметрів через 12 міс. лікування були не лише не гіршими, ніж аналогічні в пацієнтів із збереженою смаковою чутливістю, які лікувались за загальноприйнятою методикою, а достовірно кращими.

Отже, можна стверджувати, що оптимізований дисертантом алгоритм ведення пацієнтів із зниженою смаковою чутливістю до кухонної солі заслуговує уваги з боку як наукової медицини, так і практичних лікарів.

Результати спостережень, викладені в п'ятому розділі «Показники гемодинаміки, кардіоваскулярного ризику та якості життя у хворих на

неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії в залежності від смакової чутливості до хлориду натрію», підтверджують позитивний ефект застосованого комплексного лікування пацієнтів, продемонстрований у попередньому розділі. Так, за наявності достовірно гірших вихідних значень аналізованих показників у пацієнтів із зниженою смаковою чутливістю до хлориду натрію результати лікування у цих осіб (впродовж 12 місяців), згідно динаміки показників гемодинаміки (таких, як систолічний, діастолічний та середній артеріальний тиск, iММЛШ), кардіоваскулярного ризику та якості життя (таких, як показники фізичного та рольового функціонування, індекс загального стану здоров'я, показник інтенсивності болю, показник психічного здоров'я) виявились теж достовірно кращими.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертант підсумовує результати проведеного дослідження, аналізує отримані дані з точки зору їх новизни та практичної цінності, а також порівнює власні результати з результатами інших дослідників. Матеріал розділу викладений послідовно і логічно, що свідчить про наукову зрілість дисертанта.

Наукові положення, висновки і практичні рекомендації достатньо аргументовані автором, ґрунтуються на достатньому за об'ємом клінічному матеріалі та інформативних методах дослідження, відповідають поставленій меті та завданням дослідження і повністю відображають отримані дисертантом результати.

Дисертаційна робота написана грамотною українською мовою, із дотриманням наукового стилю викладу матеріалу.

Автореферат оформлений згідно відповідних вимог, його структура і зміст ідентичні основним положенням дисертації.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць, у тому числі 7 статей у фахових виданнях України, 1 стаття у закордонному фаховому журналі, індексованому в наукометричній базі «Scopus», 7 публікацій у матеріалах міжнародних з'їздів, конгресів і конференцій.

**Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації.** При рецензуванні дисертації не виявлено суттєвих недоліків, які б зменшували загальну високу оцінку роботи.

Зауваження:

1. Наявні окремі стилістичні та орфографічні помилки.
2. У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» можна було б дещо ширше викласти переваги запропонованої схеми ведення пацієнтів із НАЖХП, поєднаною з АГ, зі зниженою смаковою чутливістю до кухонної солі.

Зауваження мають рекомендаційний характер і не зменшують наукової і практичної значимості роботи.

У порядку дискусії хотілося б почути відповіді дисертанта на деякі запитання:

1. Чому для оптимізації лікування НАЖХП, поєднаної з АГ, у пацієнтів із зниженою смаковою чутливістю до кухонної солі, поряд із заміною кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм, Ви застосували діуретик і чому саме обрали індапамід?
2. У Вашому дослідженні через 12 міс. запропонованої терапії спостерігалось достовірне зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка: у ПБ групі – на 8,46%, у ПА групі – на 5,52% ( $p < 0,05$ ), з тенденцією до кращих значень у пацієнтів із зниженою смаковою чутливістю до кухонної солі. Чим Ви можете обґрунтувати отримані результати?

**Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до робіт на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.** Дисертаційна робота Машури Г.Ю. «Оптимізація діагностики і лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою з урахуванням смакової чутливості до хлориду натрію» є завершеною науковою працею, в якій отримано нові обґрунтовані дані щодо ведення хворих на неалкогольну жирову

хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою з урахуванням смакової чутливості до кухонної солі. Дисертаційне дослідження має суттєве значення як для теоретичної, так і для практичної медицини.

За своєю актуальністю, науковою новизною і практичною значимістю дисертаційна робота Машури Г.Ю. «Оптимізація діагностики і лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою з урахуванням смакової чутливості до хлориду натрію» повністю відповідає спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби та вимогам п. п. 9, 11, 12 «Порядку присудження наукових ступенів» (затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р. та № 567 від 27.07.2016 р.) щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, а дисертант заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

**Офіційний опонент:**

Д.мед.н., професор кафедри сімейної  
медицини ФПДО  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького



**Світлик Г.В.**

Підпис д.мед.н., проф. Світлик Г.В. засвідчую:

Вчений секретар Львівського національного  
медичного університету імені Данила Галицького



**Ягело С.П.**