

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАШУРА ГАННА ЮРІЇВНА

УДК: 616.36–003:612–008.331:616.312:546.33'131]–07–08(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА
НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ У ПОЄДНАННІ З
ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ З УРАХУВАННЯМ СМАКОВОЇ
ЧУТЛИВОСТІ ДО ХЛОРИДУ НАТРІЮ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

(222 – медицина)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії).

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Г.Ю. Машура

Науковий керівник: Ганич Тарас Михайлович, доктор медичних наук, професор

Ужгород – 2017

АНОТАЦІЯ

Машура Г.Ю. Оптимізація діагностики і лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою з урахуванням смакової чутливості до хлориду натрію. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби (222 – медицина). – Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», Ужгород, 2017.

Дисертація присвячена вивченню особливостей перебігу та ефективності застосування етіопатогенетично обґрунтованого комплексного лікування у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію.

Встановлено, що серед більшості хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. спостерігається зниження смакової чутливості до хлориду натрію, що підтверджується достовірно вищим порогом смакової чутливості до кухонної солі (ПСЧКС) у пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст. порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом НАЖХП (61,7% проти 46,8%, $p < 0,05$), підвищенням екскреції іонів натрію з сечею та вищими балами самооцінки споживання кухонної солі та сольового апетиту і свідчить про надмірне надходження в їх організм хлориду натрію.

Виявлено залежність трофологічного статусу, вуглеводного та ліпідного обмінів, показників гемодинаміки, загального кардіоваскулярного ризику та якості життя від надмірного споживання хлориду натрію.

Перебіг НАЖХП у досліджуваних нами групах характеризувався наростанням частоти виявлення астено-вегетативного синдрому у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію порівняно з пацієнтами з високою смаковою чутливістю ($p < 0,05$). У пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП та низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію астено-вегетативний синдром реєстрували

у 86,66%, а у пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ астено-вегетативний синдром зустрічається майже у всіх хворих – 95,23%, $p < 0,05$.

Уперше оцінений трофологічний статус хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію: виявлено достовірне підвищення ІМТ, показника абдомінального ожиріння, який оцінювався за об'ємом талії та коефіцієнтом співвідношення об'єму талії до об'єму стегна, загального відсотка жиру та індексу ожиріння тіла у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію ($p < 0,05$). У хворих з поєднанням НАЖХП та ГХ II ст. з низькою чутливістю до хлориду натрію усі показники були достовірно вищими за показники пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію (ІМТ становив $34,3 \pm 1,0$ проти $31,8 \pm 1,2$, $p < 0,05$; ОТ – $110,6 \pm 9,9$ проти $96,8 \pm 5,8$, $p < 0,05$; коефіцієнт ОТ/ОС – $1,15 \pm 0,05$ проти $1,03 \pm 0,02$, $p < 0,05$; відсоток жиру – $35,75 \pm 0,05$ проти $32,85 \pm 0,04$, $p < 0,05$; індекс ожиріння тіла – $32,75 \pm 0,06$ проти $29,75 \pm 0,04$, $p < 0,05$).

У пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між показником смакової чутливості до хлориду натрію та ІМТ ($r = 0,54$ при $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,59$ при $p < 0,05$), ОТ/ОС ($r = 0,51$ при $p < 0,05$), загальним відсотком жиру в організмі ($r = 0,58$ при $p < 0,05$), індексом ожиріння тіла ($r = 0,64$ при $p < 0,05$).

При дослідженні печінки (за даними УЗД, тесту ФіброМакс) у 71,96% пацієнтів виявляли стеатоз, у 28,03% хворих – стеатогепатит. Різниці у структурному ураженні печінки всередині груп залежно від смакової чутливості до хлориду натрію нами не виявлено.

При порівняльному аналізі структурних уражень печінки встановлено, що при ізольованій НАЖХП кількість пацієнтів із стеатозом була достовірно вищою, ніж у пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст. (76,56% проти 67,59%, $p < 0,05$), кількість пацієнтів із стеатогепатитом була достовірно нижчою (23,42% проти 32,04%, $p < 0,05$).

Доведено, що у хворих на ізольовану НАЖХП та НАЖХП, поєднану з ГХ II ст., показник інсулінорезистентності та гіперінсулінемія достовірно підвищуються із зниженням чутливості до хлориду натрію ($p<0,05$).

Встановлено достовірний кореляційний зв'язок слабкої інтенсивності між порогом смакової чутливості до кухонної солі та рівнем інсуліну ($r=0,36$ при $p<0,05$) і показником інсулінорезистентності у осіб з НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. ($r=0,40$ при $p<0,05$).

Аналіз ліпідного спектра крові у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. показав, що в осіб з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію спостерігається статистично достовірне підвищення рівня загального холестерину ($p<0,05$), ЛПНЩ ($p<0,05$) та коефіцієнта атерогенності ($p<0,05$) порівняно з аналогічними показниками в осіб з високою смаковою чутливістю та ізольованою НАЖХП.

При аналізі стану гемодинаміки пацієнтів з поєднанням НАЖХП та ГХ II ст. ми виявили достовірно гірші показники при низькій смаковій чутливості, ніж при високій. Рівень систолічного артеріального тиску становив $165\pm 3,5$ мм рт. ст. проти $150\pm 3,2$ мм рт. ст. ($p<0,05$); рівень діастолічного артеріального тиску – $109,1\pm 2,4$ мм рт. ст. проти $99,5\pm 2,9$ мм рт. ст. ($p<0,05$), а середній артеріальний тиск (згідно результатів добового моніторингу) становив $127,8\pm 3,6$ мм рт. ст. проти $116,46\pm 2,6$ мм рт. ст. ($p<0,05$). іММЛШ у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію на 7,76% більший, ніж у пацієнтів із високою смаковою чутливістю ($p<0,05$), та свідчить про більш виражену гіпертрофію лівого шлуночка.

Зростання вищенаведених показників у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. спричинило ріст кардіоваскулярного ризику, який у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію є дуже високим (12,24%) і на 23,20% вищим, ніж при високій смаковій чутливості до хлориду натрію.

Виявлено достовірно нижчі показники фізичного та психічного компонентів здоров'я ($p<0,05$) у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію при оцінці якості життя. Вищенаведені дані дають підстави вважати, що надмірне споживання хлориду натрію з їжею негативно впливає на фізичний стан цих пацієнтів і може значно обмежувати обсяг виконання

повсякденної роботи, вони схильні до депресії, тривожних розладів, а також негативної оцінки перспективи свого життя, здоров'я та лікування.

Обґрунтовано доцільність диференційованого лікування хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. залежно від смакової чутливості до хлориду натрію. Застосування комплексного лікування з включенням заміни кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію і збагачену калієм та прийомом індапаміду 1,5 мг 1 р/добу зранку як додатку до модифікації способу життя та основної схеми лікування (метформін 500 мг 2 рази на добу, урсодезоксихолева кислота 10 мг/кг/добу, розувастатин у дозі 10 мг/добу, лізиноприл у дозі 10 мг 1 р/добу зранку) у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію достовірно покращує їхній клінічний стан, що полягає у зменшенні частоти виявлення астено-вегетативного, диспептичного і абдомінально-больового синдромів та покращенні трофологічного статусу пацієнтів.

При оцінці ефекту лікування у пацієнтів з поєднаною патологією НАЖХП та ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію відзначається більше зниження ІМТ на 34,63% ($p<0,05$), ОТ та індексу ОТ/ОС на 39,23% та 15,64% ($p<0,05$), ВР на 19,48% та ВАІ у 2,7 рази ($p<0,05$) відповідно у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію порівняно з пацієнтами із високою смаковою чутливістю.

Схема етіопатогенетично обґрунтованого комплексного лікування пацієнтів із НАЖХП та ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію, яка додатково включає заміну кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію і збагачену калієм та прийом індапаміду здатна зменшити інсулінорезистентність та її наслідки. Зниження рівня інсуліну в крові та індексу інсулінорезистентності через 12 місяців лікування було вірогідно вище у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію. Рівень інсуліну в крові у даних пацієнтів вірогідно знизився на 19,97% більше, а індекс НОМА-ІР – на 27,41% більше, ніж у пацієнтів із високою смаковою чутливістю до хлориду натрію ($p<0,05$).

Відзначено позитивний вплив комплексного лікування на показники ліпідного профілю, а саме: зниження рівнів загального холестерину, ЛПНЩ та КА у пацієнтів

із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію при заміні кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію і збагачену калієм та прийомі індапаміду у дозі 1,5 мг/добу, як додатку до основної схеми терапії. Рівень загального холестерину знизився на 28,40% більше, ЛПНЩ на 50,91% більше та КА на 15,77% більше у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю порівняно з пацієнтами з високою смаковою чутливістю до хлориду натрію ($p < 0,05$).

Схема лікування пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію, у яку входить заміна кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм, а також індапамід, підвищує смакову чутливість до хлориду натрію, що проявляється у зменшенні ПСЧКС, середнього відсотка розчину хлориду натрію при визначенні ПСЧКС та зменшенні добової екскреції іонів натрію з сечею.

Встановлено, що застосована комплексна терапія з заміною кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію і збагачену калієм та додатковим прийомом індапаміду достовірно знижує рівні артеріального тиску та зменшує гіпертрофію лівого шлуночка (за даними Ехо-КГ) у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію.

Застосоване комплексне лікування у пацієнтів з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію сприяло суттєвішому зниженню серцево-судинного ризику, який знизився на 11,41% більше порівняно з пацієнтами із високою смаковою чутливістю, $p < 0,05$, що пояснюється достовірним зниженням рівнів загального холестерину, систолічного АТ, а також зменшенням ожиріння, в тому числі абдомінального його типу.

Виявлено достовірне покращення компонентів якості життя пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію при застосуванні комплексної терапії з заміною кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію і збагачену калієм та прийомом індапаміду.

Отже, НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. при зниженій смаковій чутливості пацієнтів до хлориду натрію, порівняно із збереженою, характеризується важчим клінічним перебігом, гіршим трофологічним статусом, суттєвішими змінами вуглеводного та ліпідного обмінів і, як наслідок, дуже високим кардіоваскулярним

ризиком та гіршою якістю життя, що потребує диференційованого підходу до лікування.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпертонічна хвороба, поєднаний перебіг, смакова чутливість до хлориду натрію, поріг смакової чутливості до кухонної солі, сольова суміш зі зниженим вмістом натрію і збагачена калієм, індапамід.

SUMMARY

Mashura H.Y. Optimization of diagnostics and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in combination with hypertensive disease considering taste sensitivity to sodium chloride. – Qualification scientific work. – Manuscript.

Thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.02 – internal diseases (222 – medicine). – State Higher Educational Establishment "Uzhhorod National University", Uzhhorod, 2017.

The thesis is devoted to the study of peculiarities of the course and effectiveness of etiopathogenetically based complex treatment in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in combination with hypertensive disease according to taste sensitivity to sodium chloride.

It has been found that the majority of patients with NAFLD in combination with hypertensive disease have the decrease in taste sensitivity to sodium chloride. This is confirmed by a significant increase of salt taste sensitivity threshold (STST) in patients with NAFLD in combination with hypertensive disease as compared to patients with isolated course of NAFLD (61,7% vs 46,8%, $p < 0,05$), the increase in excretion of sodium ions with urine and higher scores of self-assessment of sodium chloride intake and self salt appetite. These facts indicate excessive intake of sodium chloride.

The investigation has revealed the dependence of trophological status, carbohydrate and lipid metabolism, indicators of hemodynamics, total cardiovascular risk and quality of life on excessive sodium chloride intake.

The course of NAFLD in the investigated groups was characterized by the increase in the incidence of asthenic-vegetative syndrome in patients with low taste sensitivity to

sodium chloride compared to patients with high taste sensitivity ($p<0,05$). Asthenic-vegetative syndrome has been recorded at 86,66% in patients with isolated NAFLD and low taste sensitivity to sodium chloride, while in patients with a combined course of NAFLD and hypertensive disease, asthenic-vegetative syndrome has been diagnosed in 95,23%, $p<0,05$.

The present research has been the first to estimate the trophological status in patients with NAFLD in combination with hypertensive disease with different taste sensitivity to sodium chloride. Estimation of the trophological status of patients in the investigated groups has found a significant increase of BMI, abdominal obesity index, which was estimated by waist circumference and waist-hip ratio, fat percentage and body fat index in patients with low taste sensitivity to sodium chloride ($p<0,05$). In patients with combination of NAFLD and hypertensive disease with low taste sensitivity to sodium chloride all figures were significantly higher than those in the patients with isolated NAFLD with low taste sensitivity to sodium chloride (BMI was $34,3\pm1,0$ vs $31,8\pm1,2$, $p<0,05$; waist circumference – $110,6\pm9,9$ vs $96,8\pm5,8$, $p<0,05$; waist-hip ratio – $1,15\pm0,05$ vs $1,03\pm0,02$, $p<0,05$; fat percentage – $35,75\pm0,05$ vs $32,85\pm0,04$, $p<0,05$; body fat index – $32,75\pm0,06$ vs $29,75\pm0,04$, $p<0,05$).

The investigation has found a reliable direct correlation of moderate strength between salt taste sensitivity threshold and BMI ($r=0,54$, $p<0,05$), waist circumference ($r=0,59$, $p<0,05$), waist-hip ratio ($r=0,51$, $p<0,05$), fat percentage ($r=0,58$ at $p<0,05$), body fat index ($r=0,64$, $p<0,05$) in patients with NAFLD in combination with hypertensive disease.

In the structure of liver damage in the examined patients there is prevalence of the proportion of steatosis, which has been found in 71,96% of patients. Steatohepatitis has been detected in 28,03% of patients.

A comparative analysis of structural liver disease has found that in the case of isolated NAFLD the number of patients with steatosis was significantly higher than in patients with a combined course of NAFLD and hypertensive disease (76,56% vs 67,59%, $p<0,05$), while the number of patients with steatohepatitis was significantly lower (23,42% vs. 32,04%, $p<0,05$).

It has been proved that in patients with isolated NAFLD and NAFLD combined with hypertensive disease the rates of insulin resistance and hyperinsulinemia significantly increase as sensitivity to sodium chloride decreases ($p<0,05$).

The study has determined a reliable correlation between salt taste sensitivity threshold and the level of insulin ($r = 0,36$, $p<0,05$) and HOMA-IR index ($r = 0,40$, $p<0,05$) in patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with hypertensive disease.

The analysis of blood lipid spectrum in patients with NAFLD combined with hypertensive disease has showed that patients with low taste sensitivity to sodium chloride have a statistically significant increase in total cholesterol ($p<0,05$), LDL cholesterol level ($p<0,05$) and atherogenic index ($p<0,05$) compared to similar indicators for people with high taste sensitivity and isolated NAFLD.

The analysis of the state of hemodynamics of patients with a combination of NAFLD and hypertensive disease has found significantly worse indicators at low taste sensitivity than at the high one. The level of systolic blood pressure was $165 \pm 3,5$ mm Hg, compared to $150 \pm 3,2$ mm Hg ($p<0,05$); the level of diastolic blood pressure was $109,1 \pm 2,4$ mm Hg, compared to $99,5 \pm 2,9$ mm Hg ($p<0,05$), and the average arterial pressure was $127,8 \pm 3,6$ mm Hg vs $116,46 \pm 2,6$ mm Hg ($p<0,05$). Left ventricular myocardial mass index in patients with low taste sensitivity to sodium chloride at 7,76% is higher than in patients with high taste sensitivity to sodium chloride ($p<0,05$). This fact indicates a more pronounced left ventricular hypertrophy.

The increase of the above-mentioned parameters in patients with NAFLD in combination with hypertensive disease has led to the increase in cardiovascular risk, which is very high in patients with low taste sensitivity to sodium chloride (12,24%) and is 23,20% higher than in patients with high taste sensitivity to sodium chloride.

Evaluation of the life quality has revealed significantly lower rates of physical and mental health components ($p<0,05$) in patients with NAFLD combined with hypertensive disease with low taste sensitivity to sodium chloride. The above data give reasons to believe that excessive consumption of sodium chloride with food has a negative effect on the physical condition of these patients and can significantly limit the amount of daily work.

The patients may also be prone to depression, anxiety disorders, as well as to negative assessment of the life prospects, health and treatment.

The expediency of differentiated treatment of patients with NAFLD in combination with hypertensive disease depending on the taste sensitivity to sodium chloride has been substantiated. Application of complex treatment including replacement of salt to a sodium low and potassium rich salt mixture and indapamide intake 1,5 mg / day in the morning as an addition to lifestyle modification and the basic regimen of treatment (metformin 500 mg twice a day, ursodeoxycholic acid 10 mg / kg / day, rosuvastatin 10 mg / day, lisinopril 10 mg / day in the morning) in patients with low taste sensitivity to sodium chloride significantly improves the clinical status of patients, which involves the reduction of the frequency of detecting asthenic-vegetative, dyspeptic and abdominal pain syndrome and the trophological status of patients.

Assessment of the effect of treatment in patients with combined pathology NAFLD and hypertensive disease with different taste sensitivity to sodium chloride has revealed a greater decrease of BMI 34,63% ($p<0,05$), waist circumference and waist-hip ratio 39,23% and 15,64% ($p<0,05$), BF by 19,48% and BAI at 2,7 ($p<0,05$) times, respectively, in patients with low taste sensitivity to sodium chloride compared to patients with high taste sensitivity.

The scheme of etiopathogenetically grounded complex treatment of NAFLD and hypertensive disease with low taste sensitivity to sodium chloride, which additionally includes replacement of salt to a sodium low and potassium rich salt mixture and indapamide intake 1,5 mg / day, is able to reduce insulin resistance and its effects. Reduction of insulin level in blood and insulin resistance index after 12 months of treatment was significantly higher in patients with low taste sensitivity to sodium chloride. The level of insulin in these patients has significantly decreased by 19,97% more, and HOMA-IR index has decreased by 27,41% more than in patients with high taste sensitivity to sodium chloride ($p<0,05$).

A positive effect on lipid profiles has been noted. It has mainly included levels of total cholesterol, LDL cholesterol and atherogenic index in patients with NAFLD in combination with hypertensive disease with low taste sensitivity to sodium chloride including replacement of salt to a sodium low and potassium rich salt mixture and indapamide intake 1,5 mg / day in the morning as an addition to lifestyle modification and the basic regimen

of treatment. The level of total cholesterol has decreased by 28,40%, LDL values were 50,91% higher and CA was 15,77% higher in patients with low taste sensitivity compared to patients with high taste sensitivity to sodium chloride ($p<0,05$).

The scheme of treatment of patients with low taste sensitivity to sodium, which includes replacement of salt to a sodium low and potassium rich salt mixture and indapamide intake 1,5 mg / day in the morning as an addition to lifestyle modification and the basic regimen of treatment increases the taste sensitivity to sodium chloride, which is manifested in the reduction of the STST, the average percentage of sodium chloride solution, in determining the STST, and the decrease in the daily excretion of sodium ions in the urine.

The research has found that the applied complex therapy including replacement of salt to a sodium low and potassium rich salt mixture and indapamide intake 1,5 mg / day in the morning as an addition to lifestyle modification and the basic regimen of treatment significantly reduces blood pressure level. It also reduces the left ventricular hypertrophy (according to the Echo CG) in patients with low taste sensitivity to sodium chloride.

The applied complex treatment in patients with low taste sensitivity to sodium chloride has contributed to a significantly lower cardiovascular risk, which has decreased by 11,41% compared to patients with high taste sensitivity, $p<0,05$. It can be explained by a significant decrease in the level of total cholesterol, the level of systolic blood pressure, as well as the decrease in obesity, including its abdominal type.

The investigation has found a significant improvement in components of life quality in patients with NAFLD in combination with hypertensive disease with low taste sensitivity to sodium chloride by application of combined therapy with replacement of salt to a salt mixture with low sodium content and potassium enriched and indapamide.

Consequently, the course of NAFLD in combination with hypertensive disease with reduced taste sensitivity to sodium chloride is characterized by a more severe clinical course, deterioration of trophological status, more significant changes in carbohydrate and lipid metabolism, and as a result, a very high cardiovascular risk and a worse quality of life and, therefore, it requires a differentiated approach to treatment.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, hypertensive disease, combined course, taste sensitivity to sodium chloride, salt taste sensitivity threshold, salt mixture with low sodium content and potassium enriched, indapamide.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Mashura H.Y. Quality of life in patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with essential hypertension considering taste sensitivity to sodium chloride / H.Y. Mashura, T.N. Hanych, A.A. Rishko // Wiadomości Lekarskie. – 2016. – Tom LXIX, nr 2 (cz. II.) – P. 204–207 (*здобувач самостійно провела підбір хворих, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріал до друку*).
2. Фатула М.І. Артеріальна гіпертензія і хлорид натрію / М.І. Фатула, Г.Ю. Машура // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2015. – №1 (51). – С. 259–265 (*здобувач проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку*).
3. Машура Г.Ю. Роль надмірного вживання хлориду натрію у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки / Г.Ю. Машура, О.А. Рішко, Т.М. Ганич // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2015. – №2 (52). – С. 135–140 (*здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку*).
4. Машура Г.Ю. Якість життя хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич // Львівський клінічний вісник. – 2015. – №2 (10). – 3 (11). – С. 51–54 (*здобувач самостійно провела підбір хворих, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріал до друку*).
5. Спосіб оптимізації поетапного підбору індивідуальної антигіпертензивної фармакотерапії / О.А. Рішко, М.І. Фатула, В.В. Свистак, М.М. Блецкан, М.М. Шютєв, М.І. Лазорик, А.А. Трохимович, Г.Ю. Машура, О.С. Бобровник // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина».

– 2016. – №1 (53). – С. 33–39 *(здобувач проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку)*.

6. Роль надмірного вживання хлориду натрію у розвитку метаболічного синдрому та прогресуванні його асоційованих станів: неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, О.А. Рішко, Б.В. Безушко, А.С. Січка, І.М. Петрик // Проблеми клінічної педіатрії. – 2016. – №1-2 (31–32). – 2016. – С. 43–46 *(здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку)*.

7. Взаємозв'язок антропометричних показників та порогу смакової чутливості до кухонної солі у пацієнтів з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, М.І. Фатула, О.А. Рішко, Б.В. Безушко // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Том 20, №3 (79). – С. 120–123 *(здобувач самостійно провела підбір хворих, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріал до друку)*.

8. Актуальність визначення порога смакової чутливості до кухонної солі у осіб з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, О.А. Рішко, М.І. Фатула // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2017. – №1 (55). – С. 162–164 *(здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку)*.

Опубліковані праці апробаційного характеру

9. Mashura H.Y. Cechy niealkoholowego stłuszczenia wątroby w połączeniu z nadciśnieniem tętniczym / H.Y. Mashura // Wiadomości Lekarskie. – 2015. – Nr 3, cz. II. – S. 437 *(здобувач самостійно провела підбір хворих, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріал до друку)*.

10. Метаболічний синдром як загальномедична проблема: роль сімейного лікаря / О.А. Рішко, М.М. Блецкан, Т.М. Ганич, Г.Ю. Машура // Міжнародна науково-практична конференція «Можливості превентивного та лікувального впливу на соціально значимі захворювання в закладах первинної медико-санітарної допомоги», 12–13 квітня 2016, м. Ужгород. – 2016. – Україна. Здоров'я нації. – №1–2

(37–38). – С. 247–249 *(здобувач проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку)*.

11. Застосування фітозборів в комплексній терапії хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з хронічними гепатитами / М.М. Блецкан, М.І. Фатула, Т.М. Ганич, Г.Ю. Машура, А.С. Січка // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць VIII міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф. / За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород, 2015. – С. 153–155 *(здобувач провела підбір хворих, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріал до друку)*.

12. Неалкогольна жирова хвороба печінки і гіпертонічна хвороба / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, А.С. Січка, Я.І. Ігнатко, А.В. Курах // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць VIII міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф. / За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород, 2015. – С. 312–316 *(здобувач самостійно провела підбір хворих, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріал до друку)*.

13. Надмірне вживання хлориду натрію, як ключовий фактор у розвитку абдомінального ожиріння, метаболічного синдрому та неалкогольної жирової хвороби печінки / Г.Ю. Машура, О.А. Рішко, Т.М. Ганич, М.І. Фатула, М.М. Блецкан, А.С. Січка // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць IX міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф. / За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород, 2016. – С. 237–241 *(здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку)*.

14. Взаємозв'язок антропометричних показників та порогу смакової чутливості до кухонної солі у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, М.І. Фатула, О.А. Рішко, Б.В. Безушко, К.М. Грецишин // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: матеріали X міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф. / За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород, 2017. – С. 226–231 *(здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку)*.

15. Якість життя пацієнтів з коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, М.М. Блецкан,

А.С. Січка, І.М. Петрик, Б.В. Безушко // Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю 5 листопада 2015 р. / За ред. Г.Д. Фадєєнко та ін. – Х., 2015. – С. 164 (*здобувач самотійно провела підбір хворих, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріал до друку*).

ЗМІСТ

	Стор
АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	12
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	19
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1. РОЛЬ НАДМІРНОГО СПОЖИВАННЯ ХЛОРИДУ НАТРІЮ У РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	
1.1. Неалкогольна жирова хвороба печінки та артеріальна гіпертензія: спільні епідеміологічні та патогенетичні аспекти.....	27
1.2. Надмірне споживання хлориду натрію з їжею – важливий фактор ризику розвитку та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки та артеріальної гіпертензії.....	34
1.3. Оцінка кардіоваскулярного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою при надлишковому поступленні в організм хлориду натрію.....	39
1.4. Комплексний підхід до лікування неалкогольної жирової хвороби печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою з урахуванням смакової чутливості до хлориду натрію.....	42
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Загальна характеристика обстежених пацієнтів.....	49
2.2. Методи дослідження хворих.....	57
2.2.1 Клінічні методи досліджень.....	57
2.2.2 Лабораторні та інструментальні методи досліджень.....	60
2.2.3. Спеціальні методи досліджень.....	65
2.2.4. Оцінка якості життя.....	66
2.3. Характеристика методів лікування.....	66
2.4. Статистична обробка результатів дослідження.....	67

2.5. Забезпечення вимог біоетики.....	67
---------------------------------------	----

РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ТРОФОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ І ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ РЕЧОВИН У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД СМАКОВОЇ ЧУТЛИВОСТІ ДО ХЛОРИДУ НАТРІЮ

3.1. Особливості клінічних проявів НАЖХП у досліджуваних групах залежно від смакової чутливості до хлориду натрію	70
3.2. Особливості трофологічного статусу у досліджуваних групах залежно від смакової чутливості до хлориду натрію.....	72
3.3. Оцінка функціонального стану та структурного ураження печінки у досліджуваних групах залежно від смакової чутливості до хлориду натрію.....	74
3.4. Оцінка вуглеводного та ліпідного обмінів у досліджуваних групах залежно від смакової чутливості до хлориду натрію.....	78
3.5. Показники електролітного обміну та оцінка смакової чутливості до хлориду натрію у досліджуваних групах.....	81

РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД СМАКОВОЇ ЧУТЛИВОСТІ ДО ХЛОРИДУ НАТРІЮ

4.1. Клінічна ефективність терапії у хворих із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною чутливістю до хлориду натрію.....	87
4.2. Динаміка трофологічного статусу у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною чутливістю до хлориду натрію на фоні лікування.....	89
4.3. Динаміка функціонального стану та структурного ураження печінки у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною чутливістю до хлориду натрію на фоні лікування.....	91

4.4. Динаміка вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію на фоні лікування..... 94

4.5. Динаміка електролітного обміну та смакової чутливості до хлориду натрію у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію на фоні лікування..... 98

РОЗДІЛ 5. ПОКАЗНИКИ ГЕМОДИНАМІКИ, КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД СМАКОВОЇ ЧУТЛИВОСТІ ДО ХЛОРИДУ НАТРІЮ

5.1. Оцінка та динаміка показників артеріального тиску та внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію..... 103

5.2. Оцінка та динаміка кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію на фоні лікування..... 107

5.3. Оцінка та динаміка показників якості життя у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію на фоні лікування..... 109

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..... 113

ВИСНОВКИ..... 125

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... 127

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... 128

ДОДАТКИ..... 150

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ:

АГ – артеріальна гіпертензія

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

АТ – артеріальний тиск

АТ II – ангіотензин II

ВЖК – вільні жирні кислоти

ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

Ехо-КГ – ехокардіографія

ЗХС – загальний холестерин

I АПФ – інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту

iММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – інсулінорезистентність

КА – коефіцієнт атерогенності

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ЛФ – лужна фосфатаза

ЛШ – лівий шлуночок

ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка

МС – метаболічний синдром

НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки

НАСГ – неалкогольний стеатогепатит

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

ОС – об'єм стегон

ОТ – об'єм талії

ПСЧКС – поріг смакової чутливості до кухонної солі

САТ – систолічний артеріальний тиск

СНС – симпатична нервова система

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ТГ – тригліцериди

УДХК – урсодезоксихолева кислота

ЦД – цукровий діабет

ЯЖ – якість життя

ВАІ – індекс ожиріння тіла

ВФ – відсоток жиру в організмі

НОМА-ІR – індекс інсулінорезистентності

ІL – інтерлейкіни

TNF- α – тумор-некротизуючий фактор альфа

ВСТУП

Актуальність теми. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є значною проблемою охорони здоров'я у всьому світі, а відокремлення її в самостійну нозологічну одиницю пов'язане із збільшенням поширеності ожиріння, цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу) та метаболічного синдрому (МС). У дослідженнях V. Ratziu (2013) [182] та Z.M. Younossi (2016) [198] показано, що на цю патологію страждає близько третини популяції. Провідна роль у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки належить абдомінальному ожирінню та інсулінорезистентності (ІР) [20, 61, 69, 111]. НАЖХП розглядається як прояв метаболічного синдрому [41, 130, 185].

Неалкогольна жирова хвороба печінки та гіпертонічна хвороба (ГХ) – найчастіша комбінація патологій, які трапляються в осіб, що страждають на метаболічний синдром та ожиріння і обтяжують перебіг одна одної [17, 28, 68].

У численних дослідженнях показано, що пацієнти із НАЖХП є групою високого кардіоваскулярного ризику (КВР), який збільшується за надмірного споживання хлориду натрію [3, 63, 84, 124, 129, 153].

Встановлений зв'язок між надлишковим споживанням хлориду натрію та підвищенням артеріального тиску (АТ) [47, 55, 66], однак недостатньо вивченим є його вплив на розвиток ожиріння, метаболічного синдрому та неалкогольної жирової хвороби печінки.

Клімато-географічне розташування Закарпаття, багатонаціональна етнічна приналежність його жителів (українці, угорці, румуни, словаки, поляки тощо) мають своє відображення і в особливостях харчового раціону. Зокрема, національна кухня характеризується високою калорійністю, гостротою та надлишком кухонної солі. Не виключено, що в сім'ях з традиційним споживанням солоної їжі знижується чутливість смакового аналізатора до хлориду натрію, що призводить до формування високого порога смакової чутливості до кухонної солі (ПСЧКС) та звички споживати надмірну кількість кухонної солі протягом життя. Саме тому роль надмірного споживання хлориду натрію в етіопатогенезі НАЖХП та ГХ може мати особливе значення.

Пацієнти із НАЖХП в поєднанні з ГХ з надмірним споживанням хлориду натрію становлять особливу групу, стан якої характеризується важкістю перебігу, раннім розвитком ускладнень, погіршенням якості життя та необхідністю дороговартісної терапії [26, 34, 52, 70, 180].

Лікувальних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ, враховуючи спільні патогенетичні ланки, недостатньо, а тактики ведення даних пацієнтів залежно від смакової чутливості до хлориду натрію практично немає. Більшість терапевтичних підходів базуються на зменшенні проявів інсулінорезистентності та нормалізації артеріального тиску, а з метою зниження ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) призначають засоби, що впливають на окремі складові метаболічного синдрому [2, 25, 28, 46, 64, 68, 165].

Одже, вивчення впливу надмірного споживання хлориду натрію у пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з ГХ дозволить отримати додаткові відомості про патогенез захворювання, особливості клінічного перебігу та розробити рекомендації щодо профілактики, лікування та покращення якості життя даної категорії хворих.

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

Методи обстеження, проведення клініко–лабораторних, інструментальних досліджень та лікування хворих відповідають вимогам норм біомедичної етики і схвалені комісією ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (протокол № 5 від 27 лютого 2017 року).

Мета роботи: оптимізувати діагностику та підвищити ефективність лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою шляхом визначення смакової чутливості до хлориду натрію.

Завдання дослідження:

1. Дослідити смакову чутливість до хлориду натрію у пацієнтів із НАЖХП у

поєднанні з ГХ II ст.

2. Оцінити трофологічний статус у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з урахуванням смакової чутливості до хлориду натрію.
3. Дослідити вуглеводний і ліпідний обміни у пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію.
4. Оцінити якість життя пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. залежно від смакової чутливості до хлориду натрію.
5. З'ясувати рівень кардіоваскулярного ризику у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різним порогом смакової чутливості до хлориду натрію.
6. Розробити оптимальну схему лікування хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з урахуванням смакової чутливості до хлориду натрію та проаналізувати її ефективність.

Об'єкт дослідження: неалкогольна жирова хвороба печінки у поєднанні із гіпертонічною хворобою II стадії з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію.

Предмет дослідження: особливості трофологічного статусу, клініко-лабораторних та інструментальних показників у пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію; ефективність запропонованого лікування.

Методи дослідження: загальноклінічне обстеження хворих із дослідженням трофологічного статусу, біохімічні методи (визначення показників функціонального стану печінки, вуглеводного обміну, ліпідного обміну), неінвазійна оцінка морфології печінки (тест ФіброМакс); визначення споживання хлориду натрію з їжею; інструментальні методи: ультразвукова діагностика органів черевної порожнини (УЗД ОЧП), комп'ютерна томографія (КТ), електрокардіографія (ЕКГ) та ехокардіографія (Ехо-КГ); аналітико-статистичний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше визначена смакова чутливість до хлориду натрію у хворих на НАЖХП ізольовану та НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст.

Уперше оцінено трофологічний статус хворих із різним порогом смакової чутливості до хлориду натрію та встановлено, що низька смакова чутливість

призводить до достовірного підвищення індексу маси тіла (ІМТ) та показників абдомінального ожиріння як у пацієнтів із НАЖХП, так і у хворих із НАЖХП, поєднаною з ГХ.

Доведено, що у хворих на НАЖХП, поєднану з ГХ II ст., показник інсулінорезистентності та гіперінсулінемія достовірно підвищуються із зниженням чутливості до хлориду натрію.

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 II ст.

Запропоновано та впроваджено в клінічну практику включення індапаміду (1,5 мг 1 р/добу зранку) до комплексної терапії хворих на НАЖХП, поєднану з ГХ II ст., з низькою чутливістю до хлориду натрію у поєднанні із заміною кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм, що сприяє підвищенню ефективності лікування цих хворих.

Практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику. Виконана робота дозволяє покращити діагностику НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. шляхом визначення чутливості до хлориду натрію. Рекомендується визначати поріг смакової чутливості до кухонної солі з метою прогнозування важкості клінічного перебігу та диференційованого лікування даної поєднаної патології.

Надмірне споживання хлориду натрію є фактором розвитку ожиріння, інсулінорезистентності, підвищує кардіоваскулярний ризик та погіршує якість життя у даній категорії пацієнтів.

Розроблено схему лікування хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою чутливістю до хлориду з включенням індапаміду (1,5 мг 1 р/добу зранку) до комплексної терапії натрію та корекцію сольового раціону шляхом заміни кухонної солі на збагачену калієм сольову суміш зі зниженим вмістом натрію.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у клінічну практику гастроентерологічного та кардіологічного відділення 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» та використовуються у 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.

Особистий внесок здобувача. Особисто здобувачем проведений патентний пошук за темою дисертації, розроблені основні теоретичні та практичні положення роботи.

Усі клінічні обстеження хворих на НАЖХП та НАЖХП у поєднанні з гіпертонічною хворобою, аналіз результатів проведених досліджень, обґрунтування методів лікування та розробка 10-річного прогнозу фатальних ускладнень у хворих на НАЖХП дисертантом виконані самостійно. Особисто дисертантом проведено статистичну обробку та аналіз результатів дослідження, написано розділи дисертації. Сформульовані висновки дисертаційної роботи та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи апробовано на розширеному міжкафедральному засіданні кафедр факультетської терапії, пропедевтики внутрішніх хвороб, госпітальної терапії, кафедри дитячих хвороб, кафедри хірургічних хвороб, кафедри анатомії людини та гістології медичного факультету, а також кафедр терапії та сімейної медицини, хірургічних дисциплін, кафедри пульмонології, фтизіатрії та фізіотерапії, кафедри громадського здоров'я факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет» від 26 вересня 2017 року.

Матеріали наукової роботи представлялись й обговорювались на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями» (5 листопада 2015 р., м. Харків), на міжнародній науковій конференції «Interdyscyplinarne oblicza medycyny» (15 жовтня 2015 р., м. Ужгород), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Можливості превентивного та лікувального впливу на соціально значимі захворювання в закладах первинної медико-санітарної допомоги»

(12-13 квітня 2016 р., м. Ужгород), на підсумкових науково-практичних конференціях професорсько-викладацького складу ДВНЗ «Ужгородський національний університет» 2015-2017 рр., на науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (2015-2017 рр, с. Солочин, Закарпатська обл.).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць, у тому числі 7 статей у фахових виданнях України, 1 стаття у закордонному фаховому журналі, індексованому в Scopus, 7 публікацій у матеріалах міжнародних з'їздів, конгресів і конференцій.

Структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 180 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 210 найменувань, у тому числі 71 кирилицею і 139 латиницею та додатків. Дисертація ілюстрована 24 таблицями і 10 рисунками.

РОЗДІЛ 1

РОЛЬ НАДМІРНОГО СПОЖИВАННЯ ХЛОРИДУ НАТРІЮ У РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Неалкогольна жирова хвороба печінки та артеріальна гіпертензія: спільні епідеміологічні та патогенетичні аспекти

Швидкі темпи розповсюдження ожиріння та пов'язаного з ним метаболічного синдрому дали підставу для посиленого вивчення станів, причиною яких є інсулінорезистентність та компенсаторна гіперінсулінемія, яка призводить до ураження печінки, прогресуючого атеросклерозу та розвитку серцево-судинних захворювань [2, 10, 21, 34, 85, 158, 196].

Метаболічний синдром – це цивілізаційна хвороба, яка виникає у генетично схильних осіб при нездоровому способі життя та харчуванні і проявляється комбінацією етіопатогенетично пов'язаних абдомінального ожиріння, підвищення артеріального тиску, порушень метаболізму (вуглеводного, ліпідного, пуринового, гемостазу), основою яких є ІР та зумовлена нею компенсаторна гіперінсулінемія [23, 24, 29, 50].

Згідно з рекомендаціями International Diabetes Federation (2005), ознаками МС є: центральне (абдомінальне) ожиріння (обвід талії понад 94 см для чоловіків і понад 80 см для жінок) у поєднанні як мінімум з двома з наступних чотирьох чинників: підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) понад 1,7 ммоль/л або специфічне лікування дисліпідемії; зниження вмісту ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) – менш ніж 1,03 ммоль/л у чоловіків і менш ніж 1,29 ммоль/л у жінок або специфічне лікування; підвищення артеріального тиску: систолічного (САТ) – понад 130 мм рт. ст. або діастолічного (ДАТ) понад 85 мм рт. ст., або антигіпертензивна терапія; підвищення рівня глюкози у венозній крові натще понад 5,6 ммоль/л або раніше виявлений цукровий діабет (ЦД) 2 типу [145].

Численні дослідження вказують на прогностичну несприятливість саме абдомінально-вісцерального ожиріння. Саме цей тип ожиріння є вірогідною ознакою розвитку метаболічного синдрому, серцево-судинної захворюваності та смертності. Маркерами абдомінального ожиріння є окружність талії та співвідношення окружності живота до окружності стегон (більше 0,9 у чоловіків та більше 0,85 у жінок). Ці антропометричні параметри є більш вірогідною ознакою ІР та розвитку МС, ніж індекс маси тіла та ступінь загального ожиріння, і є досить вірогідним критерієм діагностики інсулінорезистентності [12, 24, 45, 95, 106, 201].

Складові МС частіше діагностуються у поєднанні, ніж окремо, що особливо актуально, оскільки кожна із них є незалежним фактором розвитку кардіоваскулярної патології та патології печінки, а поєднання цих факторів значно підвищує цей ризик [21, 25, 26, 33, 44, 97]. Однак усі складові належать до факторів ризику, тобто піддаються модифікації при правильному веденні даних осіб лікарем.

Оскільки печінка є основним органом метаболізму, НАЖХП є надзвичайно важливою складовою хибного кола, що виникає при МС, адже є і наслідком, і причиною порушень чи не всіх видів обміну речовин, як у самій печінці, так і в організмі в цілому [22, 73, 88, 200].

Неалкогольна жирова хвороба печінки – одне із найбільш поширених хронічних уражень печінки невірусного та неалкогольного генезу. Це група дисметаболічних захворювань печінки, які виникають у людей при відсутності вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах (більше 20 – 40 г чистого етанолу на добу) [20, 30, 52, 70, 152].

НАЖХП включає спектр захворювань: від накопичення жиру в гепатоцитах – стеатогепатозу (неалкогольний стеатоз печінки, НАСП), накопичення в печінці більше як 5% її маси нейтральних жирів за рахунок тригліцеридів) — до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) з розвитком запальної інфільтрації печінки різного ступеня та фіброзу на тлі її жирової дистрофії без порушення цитоархітектоніки печінки та цирозу печінки (ЦП) – фінальної стадії захворювання, з вираженим фіброзом, вузлами регенерації та змінами її архітектоніки [30, 41, 58, 68, 168, 181].

Частота виникнення НАЖХП у загальній популяції індустріально розвинених країн оцінюється у 20–40%. У дослідженні Dallas Heart Study і Dyonis Study 30% популяції в США і 25% популяції в Італії мали НАЖХП [139]. Згідно з даними J.Y. Lee (2007), при гістологічному дослідженні печінки потенційних донорів НАЖХП виявлялось у 20% [179].

Оцінити реальну захворюваність та поширеність НАЖХП досить складно через те, що перебіг НАЖХП часто є безсимптомним і показники сироваткових трансаміназ можуть мати нормальні значення, а використання печінкових ферментів у якості сурогатних маркерів для оцінки поширеності НАЖХП явно недостатньо. НАЖХП виявляється у 60 % випадків підвищення печінкових ферментів. Опираючись на дані J.S Browning (2004) [96], приблизно у 80% пацієнтів із НАЖХП печінкові ферменти можуть бути у межах норми. Згідно з даними D.M. Torres (2008) [206], активність ферментів печінки у пацієнтів із НАСГ може бути нормальною у 78% випадків. А аналіз J.M. Clark (2006) [146] виявив у 23% населення підвищення активності амінотрансфераз без будь-яких уражень печінки. У більшості випадків діагноз встановлюється на підставі клінічної картини захворювання та ультразвукового дослідження печінки. За допомогою магнітно-резонансної томографії жирова дистрофія печінки виявляється у 34% дорослого населення США [51, 80, 119, 126, 132, 171, 172, 178].

Частота НАЖХП у осіб з ожирінням становить 57,5–74,0%. За даними дослідження NHANESIII (Third National Health and Nutrition Examination Survey), жирова дистрофія печінки відзначалась у 16% пацієнтів із нормальною масою тіла та у 76% пацієнтів із ожирінням. Серед пацієнтів із патологічним ожирінням, які піддаються бариатричним оперативним втручанням, частота НАЖХП перевищує 90%. Дослідження J.P. Ong (2008) [174] у пацієнтів після бариатричних операцій виявило: 96% НАЖХП, з них у 25% НАСГ. Поширеність НАЖХП у пацієнтів із ЦД 2 становить 30–50%. УЗД дослідження печінки цієї категорії хворих показало наявність жирової інфільтрації у 69%. Гіперліпідемія (гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія та/або їх поєднання) спостерігається у 20–81% випадків НАСГ. Частота НАЖХП у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) за відсутності

ожиріння і ЦД 2 типу приблизно у 3 рази вища, ніж у здорових осіб, стандартизованих за віком і статтю [4, 18, 64, 76, 90, 102, 125, 193, 207].

Ряд досліджень показав, що поширеність НАЖХП збільшується з віком. НАЖХП частіше зустрічається у пацієнтів віком від 45 років і вище. У епідеміологічному дослідженні DIREGL 01903 [54], НАЖХП частіше зустрічалася у віковій групі 50–59 років [179]. Однак, згідно з даними N.J. Barshop (2008) [184], НАЖХП є однією з найбільш частих патологій печінки у дітей і її поширеність коливається від 3 до 10%, збільшуючись до 38–53% при ожирінні. I. Molleston діагностував у 2% дітей шкільного віку цироз печінки внаслідок НАСГ [162].

Щодо гендерної поширеності НАЖХП у даних літератури не все так однозначно. Згідно з дослідженнями E.E. Powell (1990) [202], G Mancina (2007) [163] та F. Macaluso (2015) [154], захворюваність на НАЖХП переважає у жінок, тоді як C.G. Lall (2008) [168] довів переважання захворюваності серед чоловічої статі. Він встановив взаємозв'язок поєднання НАЖХП з ожирінням і МС, що було виявлено у 91% чоловіків проти 72% жінок. А у дослідженні Z.W. Chen (2008) [183] серед 26527 осіб поширеність НАЖХП становить 31% серед чоловіків і 16% серед жінок.

За етіологією НАЖХП поділяють на первинну (метаболічну), яка асоціюється з ожирінням, ЦД 2 типу та гіперліпідемією, та вторинну, причини якої можуть бути різноманітні: хронічний вірусний гепатит С, медикаментозні ураження печінки, швидке зниження маси тіла, синдром мальабсорбції, синдром надмірного росту бактерій у тонкій кишці, повне тривале парентеральне харчування, запальні захворювання кишечника, хвороба Вільсона–Коновалова тощо [20, 41, 62, 103].

Патогенез первинної НАЖХП найбільш точно відображає теорія "двох ударів". Під час "першого удару" при ожирінні, особливо вісцеральному, МС, ЦД 2 типу в печінку надходить величезна кількість вільних жирних кислот (ВЖК), внаслідок чого розвивається стеатоз печінки. Під час "другого удару" на тлі існуючого НАСГ розвивається оксидативний стрес внаслідок утворення активних форм кисню (АФК) через взаємодію клітин імунної системи, макрофагів та гепатоцитів. Це призводить до ушкоджень клітин печінки, формування НАСГ, фіброзу, а в подальшому і цирозу печінки [166, 167].

На сучасному етапі поєднання неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби – найбільш вдалий приклад поєднання коморбідної патології, викликаної одним патогенетичним початком. В основі розвитку НАЖХП та ССЗ лежать механізми, які розгортаються у збільшеній в об'ємі вісцеральній жировій тканині на фоні ІР, при цьому печінка виступає в якості органу-мішені, де запускається каскад запальних реакцій з секрецією прозапальних цитокінів з формуванням системного запалення [73, 100, 161].

У дослідженнях М. Hamaguchi (2012) [137], С.У. Chang (2006) [207], F. Fallo (2008) [170], показано, що інсулінорезистентність та компенсаторна гіперінсулінемія є ключовими факторами у розвитку МС та ведучими механізмами в патогенезі НАЖХП.

Генетична схильність та спосіб життя призводять до надмірного утворення вісцеральної жирової клітковини. Жирова тканина функціонує ще як ендокринний орган, який секретує адипоцитокіни: лептин, адипонектин, ангіотензиноген, резистин, тумор-некротизуючий фактор альфа (TNF- α), вільні жирні кислоти, компоненти комплементу 3, інгібітор активатора плазміногену 1 типу, інтерлейкіни (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18). Ці речовини регулюють відкладення жиру в печінці та судинний тонус [27, 82, 99, 140, 109].

ІР та гіперінсулінемія призводять до дисбалансу ліпідного обміну. Активуються ферменти, розщеплюються тригліцериди в жировій клітині, у надмірній кількості вивільняються вільні жирні кислоти, які ферментна система печінки не здатна метаболізувати. Відбувається накопичення ТГ у гепатоцитах і формування ліпідних вакуоль, розвивається стеатогепатоз печінки [68, 144, 196, 200].

ВЖК шкідливо діють на гепатоцити, стимулюючи пероксидне окислення ліпідів (ПОЛ), індукують оксидативний стрес із виникненням запалення та розвитком НАСГ. Наявність великої кількості ліпідів відіграє роль пускового чинника ПОЛ у клітинах печінки через індукцію цитохрому Р-450 2E1, основного генератора АФК, які ушкоджують гепатоцити, а продукти прозапальних цитокінів стимулюють процеси апоптозу, запалення та фіброгенезу [70, 110, 144].

Високі концентрації ВЖК стають субстратом для формування атерогенних ліпопротеїдів, перешкоджають зв'язуванню інсуліну з гепатоцитами, а також продукують так звані адипоцитокіни, що призводить до гіперінсулінемії і потенціює ІР. Найбільш вивченими, в рамках НАЖХП, є лептин і адипонектин [81].

На тлі надлишкової маси тіла відзначається зниження активності адипонектину та його кількості, що зворотно пропорційне масі жирової тканини і показнику ОТ/ОС. Адипонектин є антиатерогенним фактором, який покращує утилізацію глюкози тканинами та підвищує чутливість тканин до інсуліну, зменшує апоптоз і некроз гепатоцитів за рахунок зниження вироблення $\text{TNF-}\alpha$, стимулює синтез протизапальних цитокінів. При гіпоадипонектинемії знижується утилізація ВЖК, порушується ліпідний обмін, що розглядається як один із механізмів розвитку неалкогольного стеатозу печінки [77, 170, 203, 205].

Лептин відіграє важливу роль у процесі фіброгенезу в печінці. При підвищенні рівня лептину спостерігається суттєве посилення вироблення проколагену I типу і профіброгенного цитокіну трансформуючого фактора росту-1 (TGF-1), який стимулює фіброз [205]. Крім того, лептин стимулює активність симпатичної нервової системи (СНС) і спричиняє підвищення артеріального тиску [68, 81, 113].

Також при абдомінальному ожирінні виявлено підвищення ще одного адипокіну – резистину, який пригнічує захоплення глюкози тканинами-мішенями, тобто він є антагоністом інсуліну. Встановлено кореляційний зв'язок між рівнем резистину, АТ у хворих на ЦД 2 типу, а підвищення рівня резистину розглядається як незалежний чинник ризику артеріальної гіпертензії у хворих на ЦД 2 типу [17, 68, 81].

Відомо, що у пацієнтів з ожирінням спостерігається підвищений рівень прозапальних цитокінів ($\text{TNF-}\alpha$ та інтерлейкінів). Цитокіни відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні НАЖХП, викликаючи запалення, некроз, апоптоз гепатоцитів та індукцію фіброзу. $\text{TNF-}\alpha$ володіє ауто- та паракринними ефектами щодо підвищення ІР у жировій тканині. $\text{TNF-}\alpha$ активує ядерний транскрипційний фактор каппа В (NF-kB) в адипоцитах і гепатоцитах, що веде до зниження захоплення та утилізації глюкози, наростання гіперглікемії та ІР. Активація NF-kB спричиняє

розвиток запальної реакції в судинній стінці, опосередковує механізми, що викликають тромбогенну трансформацію судинної стінки [91, 109, 205].

Вплив на різні органи системи $\text{TNF-}\alpha$ відбувається разом з $\text{IL-1}\beta$, IL-6 . IL-6 володіє плеiotропними ефектами, що асоційовані з проєктивною дією щодо стеатозу печінки, знижує експресію ліпопротеїніпази, підвищує рівень ТГ у печінці та спричиняє розвиток ІР. Розвиток запалення печінки, спричинений прозапальними цитокінами, є прогностичним маркером розвитку фіброзу печінки [91, 109, 205].

Гіперінсулінемія стимулює вироблення факторів росту (тромбоцитарного, інсуліноподібного, фактора росту фібробластів), що викликає проліферацію гладких м'язів та розвиток вазоконстрикції. Підвищений синтез ендотеліну-1 при гіперінсулінемії стимулює фіброгенез у печінці через дію на рецептори А типу [144, 169, 170, 177, 195]. Також через підвищений синтез ендотеліну-1 активується симпатoadреналова система з розвитком центральної симпатикотонії та активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Надлишково секретуються як класичні компоненти РААС (АПФ, АТ-II, АТ1-рецептори), так і компоненти альтернативної РААС – АПФ2, АТ1–7, мас–рецептори. Вважають, що класичні компоненти РААС спричиняють розвиток фіброзу, тоді як альтернативні викликають підтримку нормального гомеостазу [3, 17, 26].

Під дією ангіотензину II (АТ-II) відбувається активація зірчастих клітин печінки, їх диференціювання у міофібробласти, скорочення міофібробластів з їх проліферацією та вивільненням прозапальних цитокінів із накопиченням екстрацелюлярного матриксу [28, 169, 194].

При наявності гіперглікемії, гіперінсулінемії, тригліцеридемії АТ-II стимулює синтез інгібітора активатора плазміногену-1 (РАІ-I), який прискорює розвиток атеросклерозу та стимулює тромбоутворення [144].

Також АТ-II індукує оксидативний стрес та посилює ІР. Продукти оксидативного стресу знижують активність оксиду азоту (NO), який інгібує адгезію і агрегацію тромбоцитів, проліферацію гладком'язових клітин судин, відіграє ключову роль у взаємодії клітин ендотелію і циркулюючих у крові лейкоцитів, а також впливає на проникність ендотеліальних клітин для ліпопротеїдів та інших атерогенних

молекул, стимулює релаксацію активованих зірчастих клітин. NO є основним фактором, який визначає судинний тонус, регулює та розподіляє кровоплин у різних судинних басейнах, змінює діаметр крупних та мілких артерій і артеріол. Вищевказані зміни призводять до вазоконстрикції з розвитком АГ та появи фіброзних змін печінки [170, 195].

Гіперактивація РААС запускає і альдостероновий механізм підвищення АТ. Тригером є затримка в організмі натрію і води, а також стимуляція симпатичної нервової системи. Також ці механізми призводять до виникнення асцити, периферичних набряків, гепаторенального синдрому та гіпердинамічного кровообігу.

Зміни цитоархітекτονіки печінки внаслідок запалення і фіброзу призводять до капіляризації синусоїдів гепатоцитів, підвищеного формування екстрацелюлярного матриксу і підвищеної резистентності гепатоцитів. Усе це утруднює печінковий кровоплин і зумовлює розвиток портальної гіпертензії та цирозу печінки [47, 58, 61, 167].

1.2. Надмірне споживання хлориду натрію з їжею – важливий фактор ризику розвитку та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки та артеріальної гіпертензії

Генетичну схильність, спосіб життя, нераціональне та надмірне харчування, в тому числі надмірне споживання хлориду натрію, відносять до етіологічних чинників розвитку як неалкогольної жирової хвороби печінки, так і гіпертонічної хвороби. Проблема споживання хлориду натрію, його вплив на серцево-судинні захворювання цікавить наукову медичну спільноту вже більше 100 років. За даними МОЗ, українці вживають 10-15 грамів солі в день, а, згідно з рекомендацією ВООЗ, добова норма споживання хлориду натрію для людини становить 2 грами, що еквівалентно 5 грамам кухонної солі. Необхідність дотримуватись споживання певної добової дози хлориду натрію практично визнають у всьому світі незалежно від країн, етнічної приналежності тощо. Відрізняються тільки підходи до реалізації цих питань, оскільки дуже велика соціальна значимість цієї проблеми [37, 42, 147, 148, 187, 188, 208].

У США вивчили 12 різних дієт, способів життя, метаболічних факторів і підрахували, що надмірне споживання кухонної солі відповідає за 102 000 смертей на рік [143, 192].

Із терапевтичної точки зору важливо оцінити вплив різних добових доз кухонної солі на організм людини. Виділяють дві категорії досліджень, які виконуються за цією темою [66].

До першої категорії відносять дослідження, у яких оцінюється вплив споживання натрію на захворюваність, смертність, рівень артеріального тиску, ризик розвитку серцево-судинних захворювань на тлі природного харчування, в природних екологічних умовах [191]. Дослідження носять узагальнюючий характер та використовуються для визначення стратегічних підходів до формування галузевої і державної політики щодо профілактики [143].

До другої категорії досліджень відносять роботи щодо визначення індивідуальних особливостей впливу споживання натрію на рівень артеріального тиску і ризику розвитку серцево-судинних та інших захворювань, а також оцінки ефективності регульованого прийому солі [47, 173].

Більшість людей із надмірною масою тіла вживають підвищену кількість калорій, а з ними і хлориду натрію. Вживання їжі з надмірним вмістом натрію збуджує смакові рецептори, тим самим викликаючи хибне відчуття голоду та надмірне відчуття спраги, внаслідок чого споживається більше їжі, ніж потрібно, що призводить до надмірного утворення вісцеральної жирової клітковини з розвитком абдомінального ожиріння, яке є вірогідною ознакою розвитку метаболічного синдрому [31, 35, 124, 148, 173].

Хлорид натрію (NaCl) є хімічною сполукою, яка має солоний смак. Іон натрій (Na^+) виконує ряд життєво важливих функцій в організмі людини: підтримує об'єм позаклітинної рідини, осмотичний тиск, кислотно-лужну рівновагу та передачу нервових імпульсів (J. Geerling, A. Loewy) [127], а також регулює функцію нирок, впливає на серцевий викид та скорочення кардіоміоцитів. Хоча натрій необхідний для нормального функціонування людського організму, його споживання у десятки разів перевищує рекомендовані дози (Brown et al, 2009) [187]. Всесвітня організація

охорони здоров'я рекомендує дорослим споживання натрію менше 87 ммоль/добу (до 5 г) (World Health Organization, 2003) [208]. У США середнє споживання натрію становить 140–160 мм/добу (8–9,5 г /добу) (Cordain et al., 2005; Cook et al., 2007) [151, 175], у Великобританії – 161 мм/добу (9,5 г/добу) [187]. Проведені епідеміологічні дослідження показали, що чоловіки в індустріально розвинутих країнах (США, Великобританія, Японія, Китай) за добу споживають у середньому $12,3 \pm 3$ грама кухонної солі, жінки – $0,9 \pm 3$ грама [187].

Найбільша кількість кухонної солі в організм людини потрапляє з продуктами харчування: напівфабрикатами, хлібом, соусами тощо. Приблизно 92% спожитої людиною солі міститься в готових продуктах (від хліба – в шматочку білого хліба міститься близько 150 мг солі, ковбаси – в 100 грамах ковбаси міститься близько 1,3 г солі, до майонезу та печива), і лише 8% солі ми отримуємо внаслідок досолоювання страв [6, 15, 37, 148].

Тому виникає питання, чому в деяких людей є жадоба до кухонної солі. А.К. Джонсон вважає, що для окремої групи людей сіль є до певної міри антидепресантом і наркотиком [164].

Існують дві теорії потягу людини до кухонної солі: генетична (згідно з якою людство, яке розвивалося у жаркому африканському кліматі, втрачало натрій шляхом сильного потовиділення, а вижити було легше тим, у кого нирки регулювали водно-сольовий баланс, зберігаючи для організму натрій) та пов'язана зі звичкою (багато людей знають, що шкідливо вживати багато солоного, але їм подобається така їжа, а страви з невисоким вмістом солі здаються надто прісними і несмачними) [107, 149, 164].

Численні дослідження показують, що надмірне надходження в організм хлориду натрію спричиняє розвиток ожиріння, серцево-судинних захворювань, обмінних порушень. Це створює значну проблему для сучасного людства, оскільки існує сильний прямопропорційний взаємозв'язок між споживанням натрію і рівнем артеріального тиску. Вважають, що хлорид натрію є фактором, який додатково ушкоджує нирки, котрі вже мають спадкові генетичні дефекти. Ці дефекти не

проявляються при щадному сольовому режимі. Такі пацієнти є солечутливими [5, 14, 87, 188].

Надмірне споживання натрію викликає затримку натрію нирками (у генетично схильних осіб). Надлишок натрію призводить до підвищення позаклітинного об'єму рідини, активації дигоксиноподібного фактора (EDLF), що інгібує або послаблює функцію Na^+/K^+ -АТФ-ази. Внаслідок цього відбувається підвищення внутрішньоклітинної концентрації натрію, що обумовлює набухання стінки артерій, спричиняючи цим звуження просвіту артеріол, і викликає збільшення загального периферійного опору та підвищення артеріального тиску [87, 189, 190].

Г. Не надмірне споживання натрію пов'язує з ожирінням, яке є одним із провідних механізмів у розвитку метаболічного синдрому та неалкогольної жирової хвороби печінки [133].

Наявні дані, що при надмірному споживанні хлориду натрію знижується чутливість тканин до інсуліну, викликаючи інсулінорезистентність та компенсаторну гіперінсулінемію, які запускають каскад спільних для розвитку НАЖХП та ГХ реакцій [5, 14, 26, 65]. Також для осіб з надмірним споживанням хлориду натрію характерна дисрегуляція вегетативної нервової системи з переважанням впливу симпатичної нервової системи. Це, в свою чергу, призводить до посилення вже наявної ІР та гіперінсулінемії і створює хибне коло з розвитком як НАЖХП, так і ГХ [15].

Велика кількість солі в раціоні здатна прискорити процес клітинного старіння, за яке відповідають теломери. Теломерами називаються кінцеві ділянки хромосом, головна функція яких полягає у захисті ДНК від пошкоджень. У міру старіння теломери скорочуються. Якщо теломери досягають критичної довжини, то клітина вмирає. Дослідження показують, що довші теломери пов'язані з меншою кількістю захворювань і довшою тривалістю життя. Коротші теломери були пов'язані з різними віковими захворюваннями, включаючи рак, інсульт, судинну деменцію, серцево-судинні захворювання, ожиріння, остеопороз і діабет. Експериментальним шляхом з'ясувалося, що велика кількість солі призводить до укорочення теломер у підлітків із надмірною вагою [79, 93, 98].

Згідно з даними Н. Zhu [210], поєднання надмірного споживання натрію і ожиріння може прискорити старіння клітин. Також ожиріння пов'язане з високим рівнем запалення, що також пришвидшує скорочення теломер і збільшує чутливість до солі.

Надмірне споживання хлориду натрію призводить до зниження смакової чутливості рецепторів язика до кухонної солі, що спричиняє його підвищене споживання з їжею [6, 15, 55, 173].

До методів визначення споживання хлориду натрію відносять вимірювання добового натрійурезу, визначення порога смакової чутливості до кухонної солі та опитування [108].

Рівень спожитого натрію можна вирахувати як за кількістю його в їжі, так і за екскрецією з сечею. Через те, що вирахувати кількість хлориду натрію, спожиту пацієнтом, відносно складно, одним із методів визначення кількості спожитого натрію є вимірювання добового натрійурезу. Доведено, що виділення іонів натрію з сечею чітко відповідає його споживанню напередодні. Однак, враховуючи паралелізм між ПСЧКС та добовим натрійурезом, для практичного визначення смакової чутливості до хлориду натрію використовують показник ПСЧКС. Зниження смакової чутливості до хлориду натрію може спричиняти підвищене його споживання з їжею. За допомогою визначення ПСЧКС можна судити про схильність до споживання хлориду натрію та звичку вживати їжу з надмірним його вмістом, а за допомогою добової екскреції натрію з сечею – про кількість вживаного хлориду натрію з їжею напередодні дослідження. У здорових людей ПСЧКС залежить від ряду чинників, у тому числі віку, статі, смакових звичок у сім'ї тощо. Низька смакова чутливість до хлориду натрію частіше зустрічається у чоловіків, висока – у жінок, хоча з віком вона знижується у обох [1, 6, 15, 47, 108].

У деяких дослідженнях доведено, що негативний вплив хлориду натрію на організм зростає з віком, тому доцільно проводити визначення ПСЧКС в сім'ях, де традиційно досолюють їжу, адже звичка надмірного споживання хлориду натрію та високий ПСЧКС формуються в дитинстві. Ця категорія населення є у групі підвищеного ризику розвитку НАЖХП та ГХ. Ряд вчених вважає, що діти при

штучному вигодовуванні є більш схильними до надмірного споживання хлориду натрію у дорослому віці через те, що у різних сумішах вміст натрію є значно вищим, ніж у грудному молоці (6 ммоль/кг) [55, 89].

Із віком смакова чутливість до кухонної солі поступово знижується, тому старші люди споживають більше солі, ніж у молодому віці [47]. Не виключено, що для розвитку патологічних реакцій, пов'язаних із надмірним споживанням хлориду натрію, має значення не лише кількість вжитого хлориду натрію, але і тривалість його споживання.

Встановлено, що паління також знижує смакову чутливість до кухонної солі. При цьому найбільший вплив на смаковий аналізатор має тривалість паління, а не кількість випалених цигарок за день [55].

Високий ПСЧКС та надмірне споживання хлориду натрію відзначено у осіб з інсулінорезистентністю та гіперінсулінемією, які є спільними патогенетичними механізмами розвитку НАЖХП та ГХ. Вважають, що інсулінорезистентність, гіперінсулінемія та солечутливість АГ є асоційованими станами [5, 6, 111, 133].

Надмірне споживання хлориду натрію з їжею та високий ПСЧКС є незалежним і коригуючим фактором ризику ожиріння, неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби [84, 124, 153].

При опитуванні пацієнтів про звичку досоловати їжу виявлено, що пацієнти з високим ПСЧКС частіше досолоють готову їжу після її куштування або досолоють, навіть не спробувавши, порівняно з пацієнтами з низьким ПСЧКС. Це підтверджує, що між ПСЧКС та звичкою досоловати їжу є зв'язок [9].

1.3. Оцінка кардіоваскулярного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою при надлишковому поступленні в організм хлориду натрію

На сучасному етапі серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності та інвалідності населення у більшості країн світу, а в Україні ССЗ займають лідируючу позицію серед первинної інвалідності дорослого населення.

Понад 80% серцево-судинної смертності в світі зустрічається в країнах із низьким і середнім доходом. В Україні смертність від них становить 67% і є найвищим показником серед країн Європи. За даними ВООЗ, 30% випадків смерті від ССЗ у світі є передчасними. При тому, що 2/3 таких випадків можна уникнути завдяки первинній профілактиці, ще 1/3 — шляхом удосконалення системи охорони здоров'я [3, 27, 122, 209].

Серед захворювань печінки на перший план із позиції кардіоваскулярного ризику виступає НАЖХП [100, 141]. Згідно з даними V.L. Misra (2009) [161], НАЖХП розглядається як незалежний фактор розвитку і прогресування ССЗ, які є головною причиною смерті пацієнтів із даною патологією.

Згідно з даними M.H. Alderman, надмірне споживання хлориду натрію асоціюється з підвищеним серцево-судинним ризиком [84].

Аналізуючи дані епідеміологічних досліджень, робимо висновок, що первинна і вторинна профілактика ССЗ шляхом впливу на фактори ризику дасть змогу попередити до 80% смертей [8, 121, 122].

Концепція профілактики ССЗ ґрунтується на контролі різних факторів ризику атеросклерозу для попередження першої серйозної серцево-судинної події – інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, гострого коронарного синдрому, раптової смерті. Фактори ризику розвитку ССЗ поділяють на: поведінкові (тютюнопаління, низька фізична активність, незбалансоване харчування, надмірне споживання хлориду натрію, вживання алкоголю), метаболічні (підвищення артеріального тиску, цукровий діабет, метаболічний синдром, гіперхолестеринемія, надмірна вага та ожиріння), інші фактори (обтяжена спадковість, похилий вік, соціально-економічний статус, психологічні чинники — депресія, стрес тощо) [8, 16, 122].

Також фактори ризику ділять на: немодифіковані, впливати на які неможливо, і модифіковані, які піддаються як немедикаментозній, так і медикаментозній корекції [8, 16, 122].

Науково доведено, що ключовими є поведінкові та метаболічні фактори, а вони в Україні дуже поширені, що й призводить до значних медико-соціальних втрат та економічних збитків [16].

Серцево-судинний ризик визначається як вірогідність для конкретного індивідуума розвитку серцево-судинної події або ускладнення протягом певного періоду часу (як правило, 10 років) внаслідок поєднання тих чи інших факторів ризику [8, 16].

Модель розрахунку сумарного ризику стала невід'ємною частиною стратегії, спрямованої на попередження виникнення нових випадків ССЗ, тобто програм первинної профілактики та визначення адекватного лікування. На сьогодні широко використовується шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation, Системна Оцінка Коронарного Ризику – з англійської), відповідно до якої особою високого ризику вважається будь-який суб'єкт із 5% ризиком смерті внаслідок ССЗ протягом найближчих 10 років [121].

Шкала SCORE була розроблена у 2003 р. групою експертів Європейського товариства кардіологів на підставі результатів проспективних досліджень, проведених у 12 європейських країнах для оцінки фатального ризику серцево-судинних захворювань протягом 10 років. Урахування лише фатальних випадків значно підвищує достовірність оцінки ризику. Через розбіжності щодо серцево-судинної смертності в країнах Європи існують два варіанти таблиць SCORE – для країн із високим (куди входить Україна) і низьким рівнем ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [16, 121, 122].

У шкалі SCORE враховано п'ять факторів ризику, два з них не підлягають модифікації: це вік (від 40 до 65 років) і стать, три – належать до категорії тих, що модифікуються: це систолічний артеріальний тиск, статус куріння і по горизонталі — рівень холестерину в крові [121].

Шкала SCORE надає можливість не тільки швидко й легко визначити рівень ризику, а й спрогнозувати його динаміку в майбутньому та визначити конкретні шляхи щодо його зменшення шляхом дії на той чи інший фактор ризику, що надзвичайно важливо для молодих людей, у яких абсолютна вірогідність смерті від серцево-судинних захворювань низька, але визначається несприятливий профіль факторів ризику, що погіршується з віком [121, 122].

Однак, проводячи оцінку серцево-судинного ризику, ми не повинні обмежуватись визначенням лише тих факторів ризику, які враховує шкала SCORE, а доповнювати її іншими факторами ризику, характерними для нашої української популяції.

Оцінюючи ризик, ми повинні пам'ятати, що він може бути значно вищим, ніж за шкалою SCORE, в осіб із гіподинамією або ожирінням, у осіб, які вживають надмірну кількість хлориду натрію з їжею, у людей з несприятливим щодо серцево-судинних захворювань сімейним анамнезом, в осіб із низьким соціальним статусом, у хворих на цукровий діабет і в людей із низьким умістом холестерину ліпопротеїдів високої щільності або з високим рівнем тригліцеридів [16].

1.4. Комплексний підхід до лікування неалкогольної жирової хвороби печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою з урахуванням смакової чутливості до хлориду натрію

На сучасному етапі активно розвивається стратегія лікування НАЖХП та ГХ. Існуючі стратегії лікування даних пацієнтів спрямовані на усунення синдрому IP, оскільки це не тільки знижує ризик кардіоваскулярних захворювань, але є ефективним при патології печінки. Зміна способу життя є першим кроком для пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ, оскільки вони мають спільні модифікуючі фактори ризику [4, 56, 74, 104, 160].

Найвищою ефективністю володіють профілактичні заходи, спрямовані на поступове зниження надмірної маси тіла шляхом дотримання низькокалорійної дієти, обмежене споживання кухонної солі у поєднанні з фізичною активністю [2, 72, 112, 115].

Дієта з обмеженим споживанням хлориду натрію дозволяє зменшити масу тіла, об'єм плазми та позаклітинної рідини, зменшити чутливість стінок артеріол до судинозвужуючих препаратів, що потенціює дію гіпотензивної терапії [5]. Незважаючи на це, досягти поставлених цілей у сучасного пацієнта з НАЖХП у поєднанні з ГХ надзвичайно важко. Вважають, що досить складно досягнути

довготривалого обмеження у вживанні хлориду натрію в якості немедикаментозного методу лікування, саме через небажання пацієнтів змінювати свої харчові звички. Існують дані, що при обмеженні споживання хлориду натрію у хворих на ГХ нарастають симптоми невротизації, саме тому доцільно замінити звичайну кухонну сіль на сіль з обмеженим вмістом натрію і підвищеним вмістом калію. Зміну харчової поведінки, в тому числі обмеження споживання хлориду натрію, необхідно розпочинати з дитинства [47, 150, 151, 190, 192].

Згідно з даними багатьох досліджень, дотримання режиму харчування у поєднанні з заняттями інтенсивними фізичними вправами призводить до зниження рівнів ферментів печінки, рівня ВЖК, оксидативного та цитокінопоередкованого стресу, індексу НОМА-IR, ступеня вираженості стеатозу на тлі зниження маси тіла хворих із достовірним зменшенням проявів стеатозу печінки, лобулярного запалення і навіть неалкогольного стеатогепатиту [83, 112, 123, 160].

Тому модифікація способу життя у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ дозволяє досягти не тільки поліпшення функціонального стану печінки, метаболічного профілю, а також є важливим фундаментом первинної та вторинної профілактики ССЗ у цієї категорії хворих [27, 46, 64, 138, 154].

Враховуючи, що ІР є одним із ключових факторів розвитку НАЖХП та ГХ, а надмірне споживання хлориду натрію та високий ПСЧКС відзначено у осіб з інсулінорезистентністю та гіперінсулінемією, велику увагу приділяють препаратам, що збільшують чутливість до інсуліну (сенсibilізатори інсуліну, інсулінсинтетайзери) [56, 67, 118, 197, 204].

У даний час також проводиться кілька контрольованих досліджень із вивчення ефективності при НАЖХП тіазолідиндіонів (TZD), які сприяють окисленню ВЖК печінкою, знижують печінковий ліпогенез та збільшують периферичну та печінкову чутливість до інсуліну. Дослідження показали ефективність TZD другої генерації (розиглїтазону, піоглїтазону) у підвищенні чутливості до інсуліну, поліпшенні біохімічних та гістологічних показників [176]. Проте терапія цими препаратами часто не ефективна при відсутності модифікації способу життя та НАСГ часто рецидивує після припинення терапії.

Найменше побічних ефектів відзначено при застосуванні препарату метформіну (група бігуанідів). Саме через це він є препаратом першої лінії для корекції ІР у пацієнтів з НАЖХП. Метформін знижує глюконеогенез у печінці, ліпогенез та окислення ВЖК, збільшує периферичну і печінкову чутливість до інсуліну, знижує абсорбцію глюкози в кишечнику та концентрацію ліпідів у сироватці крові, пригнічує експресію TNF- α в печінці. Однак терапія метформіном не має суттєвого впливу на рівень амінотрансфераз та гістологічну картину печінки [78, 106, 114, 159, 199].

Оскільки дисліпідемія та гіпертригліцеридемія відзначаються у більшості хворих на НАЖХП, корекція дисліпідемії є важливою й обов'язковою складовою загальної стратегії терапії. У дослідженні серцево-судинних ризиків GREACE [118] доведено, що статини значно поліпшили біохімічні показники печінки і серцево-судинні прогнози у пацієнтів із НАЖХП. Застосування статинів зменшує ступінь стеатозу печінки і позитивно впливає на маркери цитолізу, а також вони володіють плеiotропними ефектами на ендотелій судин, стабілізуючи діють на атеросклеротичні бляшки і знижують ризик ССЗ у даних пацієнтів. Серед гіполіпідемічних препаратів для лікування НАЖХП останнім часом широко використовується розувастатин [186]. Застосування розувастатину у дозі 10 мг/д протягом 8 місяців у хворих із гіперліпідемією та гістологічно підтвердженим НАСГ приводило до нормалізації рівня трансаміназ [7, 86, 117].

Що стосується фібратів, то їх застосування призводить до збільшення вмісту ХС ЛПВЩ та зниження рівня ТГ, ХС ЛПНЩ. Омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) мають здатність знижувати рівень ТГ, тому їх можна розглядати в якості препаратів першої лінії для лікування гіпертригліцеридемії у пацієнтів із НАЖХП. Однак необхідно враховувати можливість потенційних гепатотоксичних ефектів від гіполіпідемічних препаратів (статини, фібрати) [75, 86].

Оскільки оксидативний стрес вважають одним із ключових патогенетичних ланок розвитку НАЖХП, то призначення антиоксидантів є виправдане. Найбільш вивченим антиоксидантом є вітамін Е. Численні дослідження показали, що вітамін Е

знижує рівень амінотрансфераз, зменшує прояви стеатозу печінки, запалення і балонної дегенерації [101, 112, 114, 128, 157].

З метою оптимізації терапії НАЖХП доцільним є використання гепатопротекторних препаратів. Зокрема призначення урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) пояснюється не тільки відсутністю у неї побічної дії, але і цитопротекторною та імуномодуючою дією. УДХК володіє властивостями пригнічувати продукцію холестерину в печінці, гальмуючи фермент його синтезу – ГМК-КоА-редуктазу, і позитивно впливає на ліпідний спектр сироватки крові. Також УДХК має здатність до підвищення ефективності статинотерапії та нівелює побічні ефекти останньої. Прийом УДХК протягом 6 місяців нормалізує біохімічні показники (рівні АСТ, АЛТ) та вираженість стеатозу печінки, однак вплив її на гістологічні показники повністю не доведено [11, 59, 116, 136].

З метою корекції артеріальної гіпертензії показано призначення антигіпертензивної терапії. Головними вимогами до антигіпертензивних препаратів у пацієнтів із МС та НАЖХП є висока антигіпертензивна ефективність, метаболічна нейтральність, органопротективний ефект. Було доведено, що для осіб із високим споживанням хлориду натрію для нормалізації АТ необхідно призначити більшу кількість препаратів, ніж особам із низьким споживанням хлориду натрію [5, 15, 19, 34, 47, 57, 68].

Позаяк РААС бере участь у патогенезі інсулінорезистентності, НАЖХП та ГХ, доцільно застосовувати інгібітори ангіотензин перетворюючого ферменту (І АПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II). Застосування даної групи препаратів зменшує запалення, знижує активність зірчастих клітин печінки та фіброзоутворення. Серед І АПФ перевагу слід надати препаратам із нирковим виведенням, як лізиноприл, фозиноприл. Серед препаратів з групи БРА II певні переваги має телмісартан – єдиний препарат цієї групи, який може знизити ІР шляхом активації PPAR- γ [5, 15, 27, 34, 49, 67, 120, 190].

Для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів із МС можна використовувати і антагоністи кальцію пролонгованої дії (амлодипін). Доведена його

метаболічно нейтральна дія на вуглеводний і ліпідний обмін, а також кардіопротективний ефект [5, 15, 49, 120].

Серед діуретиків перевага може надаватися засобу тіазиноподібної дії, індапаміду, який не порушує вуглеводний і ліпідний обмін, зменшує гіпертрофію лівого шлуночка, зменшує реабсорбцію іонів натрію, хлору і води у проксимальних і дистальних канальцях нирок, а також у ділянці висхідного відділу петлі Генле, чим саме збільшує натрійурез. При застосуванні його у дозі 2,5 мг на добу він є метаболічно нейтральний, а найбільш безпечним вважається індапамід-ретард у дозі 1,5 мг. Ряд досліджень показав, що ПСЧКС може зменшуватися під впливом діуретиків [60].

Підвищена активність симпатичної нервової системи у осіб із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ при надмірному споживанні хлориду натрію потребує призначення блокаторів β -адренорецепторів (β -блокаторів). Перевагу надають селективним β -блокаторам: небівололу, карведілолу. Небіволлол, окрім високої β_1 селективності, стимулює вироблення ендогенного оксиду азоту – сильного вазодилататора [6, 40, 53, 190].

Також гальмування центральної гіперсимпатикотонії можна досягнути шляхом застосування препаратів центральної дії – агоністів І-імідазолінових рецепторів (фізіотенс, моксонідин). Вони сприяють зниженню гідролізу жирів, зменшенню вмісту ВЖК у крові, посилюють метаболізм глюкози і підвищують чутливість тканин до інсуліну, можуть знижувати рівень ТГ, підвищувати рівень ХС ЛПВЩ [5, 14, 28, 40].

Резюме: таким чином, роль надмірного споживання хлориду натрію і, як наслідок, зниження смакової чутливості у розвитку та прогресуванні НАЖХП залишається відкритим і потребує подальших досліджень. А лікування НАЖХП в поєднанні з ГХ, особливо при надмірному надходженні в організм хлориду натрію, є надзвичайно складним процесом і вивчене недостатньо. Необхідним є удосконалення діагностики та лікування НАЖХП у поєднанні з ГХ, враховуючи смакову чутливість до хлориду натрію, з метою прогресування перебігу, покращення якості життя та зниження загального кардіоваскулярного ризику в даній категорії пацієнтів.

Примітка. у тексті залежно від змістової будови речення використовуються назви "кухонна сіль" та "хлорид натрію". У даній роботі вони ідентичні і мають однакове значення.

Даний розділ викладений у публікаціях:

1. Фатула М.І. Артеріальна гіпертензія і хлорид натрію / М.І. Фатула, Г.Ю. Машура // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2015. – №1 (51). – С. 259–265 (*здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку*).
2. Машура Г.Ю. Роль надмірного вживання хлориду натрію у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки / Г.Ю. Машура, О.А. Рішко, Т.М. Ганич // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2015. – Вип. 2 (52). – С. 135–140 (*здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку*).
3. Роль надмірного вживання хлориду натрію у розвитку метаболічного синдрому та прогресуванні його асоційованих станів: неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, О.А. Рішко, Б.В. Безушко, А.С. Січка, І.М. Петрик // Проблеми клінічної педіатрії. – 2016. – №1 – 2 (31–32). – С. 43–46 (*здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку*).
4. Спосіб оптимізації поетапного підбору індивідуальної антигіпертензивної фармакотерапії / О.А. Рішко, М.І. Фатула, В.В. Свистак, М.М. Блецкан, М.М. Шютєв, М.І. Лазорик, А.А. Трохимович, Г.Ю. Машура, О.С. Бобровник // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2016. – №1 (53). – С. 33–39 (*здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку*).
5. Застосування фітозборів в комплексній терапії хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з хронічними гепатитами / М.М. Блецкан, М.І. Фатула, Т.М. Ганич, Г.Ю. Машура, А.С. Січка // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць VIII міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф. / За ред. проф. Т.М.

Ганича. – Ужгород, 2015. – С. 153–155 (*здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, написала та підготувала тези до друку*).

6. Метаболічний синдром як загальномедична проблема: роль сімейного лікаря / О.А. Рішко, М.М. Блецкан, Т.М. Ганич, Г.Ю. Машура // Міжнародна наук.-практ. конф. «Можливості превентивного та лікувального впливу на соціально значимі захворювання в закладах первинної медико-санітарної допомоги», 12–13 квітня 2016, м. Ужгород // Здоров'я нації. – 2016. – №1–2 (37–38). – С. 247–249 (*здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, написала та підготувала тези до друку*).
7. Надмірне вживання хлориду натрію, як ключовий фактор у розвитку абдомінального ожиріння, метаболічного синдрому та неалкогольної жирової хвороби печінки / Г.Ю. Машура, О.А. Рішко, Т.М. Ганич, М.І. Фатула, М.М. Блецкан, А.С. Січка // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць ІХ міжнародної міждисциплінарної наук.–практ. конф. / За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород, 2016. – С. 237–241 (*здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку*).

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Це проспективне відкрите дослідження проведене на кафедрі факультетської терапії та в умовах стаціонару (терапевтичного, гастроентерологічного та кардіологічного відділень) та поліклініки центральної міської клінічної лікарні м. Ужгород за період 2014-2017 рр. Усі дослідження виконані за згодою хворих, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. і її перегляду 1983 р. Дослідження схвалені локальною етичною комісією, усі учасники його ознайомилися та підписали погоджувальний лист, структура якого відповідала офіційно прийнятій.

2.1. Загальна характеристика обстежених пацієнтів

Для виконання поставлених завдань у дослідження залучено 132 пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки та неалкогольною жировою хворобою печінки, поєднаною з гіпертонічною хворобою II стадії. Окрім того, у дослідження залучено 30 клініко-анамнестично здорових донорів (контрольна група), мешканців Ужгорода.

Спостереження та лікування осіб, включених у дослідження, тривало 12 місяців.

Пацієнти відбиралися відповідно до критеріїв включення: встановлений діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки, у тому числі із супровідною гіпертонічною хворобою II стадії, віком від 18 до 75 років, верифікований за допомогою клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження, інформована письмова згода пацієнта на участь у дослідженні.

У дослідження не включали пацієнтів віком до 18 років і старше 75 років, а також, хворих, що мали інші причини розвитку стеатозу печінки: асоційовані зі зловживанням алкоголем (споживання >50 г етанолу/тиждень для чоловіків, >30 г етанолу/тиждень для жінок протягом останнього року), хронічним вірусним

гепатитом В, С, D, автоімунним та медикаментозним гепатитом. У дослідження не включали хворих за наявності супровідної патології: цукрового діабету I та II типу, хронічної дихальної недостатності II–III ступеня, хронічної печінкової і ниркової недостатності, ІХС: гострого коронарного синдрому, перенесеного інфаркту міокарда; клапанних вад серця, хронічної серцевої недостатності II-III стадії (III-IV ФК), гострого порушення мозкового кровообігу, ревматологічної патології (ревматичної лихоманки, дифузних захворювань сполучної тканини тощо), неопластичних процесів, хворих із психічними розладами, осіб у період вагітності чи лактації, осіб із гострими запальними процесами будь-якої етіології, іншими декомпенсованими захворюваннями або станами, здатними вплинути на результати дослідження.

Критерії вилучення хворих із дослідження: рішення хворого припинити свою участь у дослідженні, недотримання хворим режиму прийому лікувальних препаратів, поява у процесі спостереження загострень яких-небудь захворювань.

Діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки встановлювали за клініко-лабораторними показниками та результатами ультразвукового дослідження згідно із наказом МОЗ України від 06. 11 2014 р. №826 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» [62].

Діагноз гіпертонічної хвороби II стадії було встановлено згідно з наказом МОЗ України від 24.05.2012 р. №384 «Артеріальна гіпертензія. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної медичної допомоги» після ретельного клініко-інструментального обстеження [40].

Пацієнти були розподілені наступним чином:

- I – група порівняння: 64 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП);
- II – дослідна група: 68 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою II ст. (НАЖХП+ГХ);
- контрольну групу становили 30 практично здорових осіб.

Усім особам визначався поріг смакової чутливості до кухонної солі за методикою R. Henkin et al. (рис. 2.1) [135].

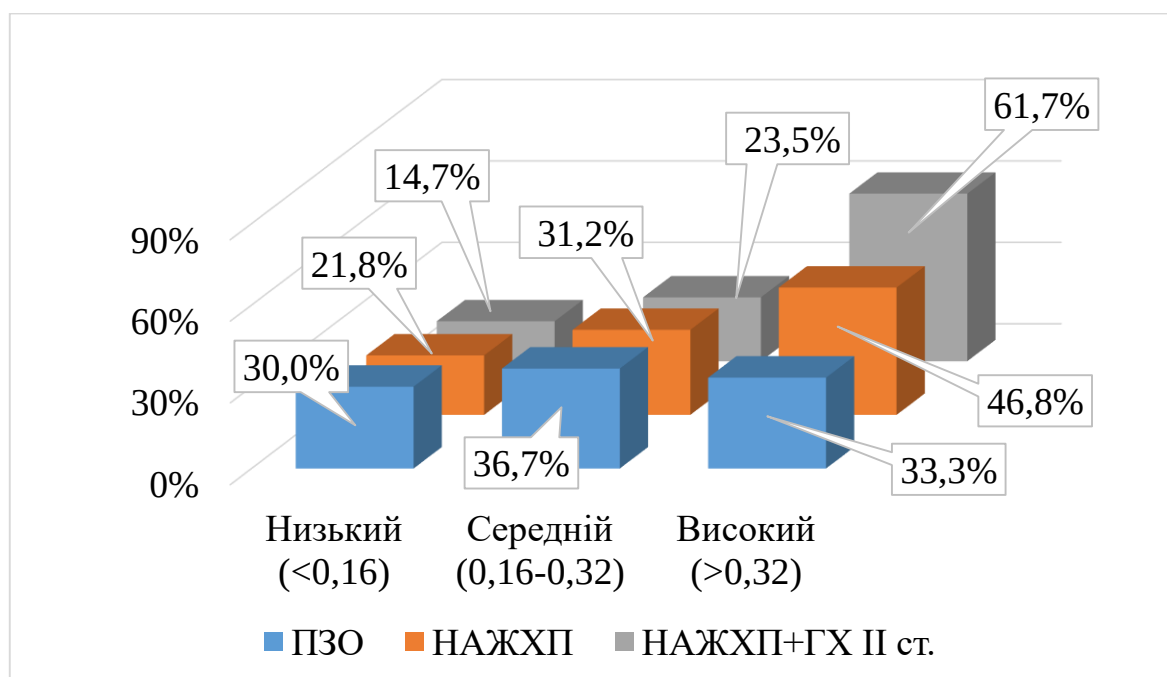


Рис. 2.1. Поріг смакової чутливості до кухонної солі у хворих різних груп

Після визначення ПСЧКС ми розділили хворих усіх груп на підгрупи залежно від порога смакової чутливості до кухонної солі таким чином: пацієнти з високою смаковою чутливістю до хлориду натрію, куди належить низький і середній ПСЧКС (підгрупа А), та пацієнти з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію, куди належить високий ПСЧКС (підгрупа Б). Розподіл пацієнтів залежно від порогу смакової чутливості до хлориду натрію подано в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

**Розподіл пацієнтів залежно від порога смакової чутливості
до хлориду натрію (n; %)**

ПСЧКС	ПЗО (n=30)	НАЖХП (n=64)	НАЖХП + ГХ II ст. (n=68)
Низький (<0,16)	9 (30%)	14 (21,8%)	10 (14,7%)
Середній (0,16–0,32)	11 (36,6%)	20 (31,2%)	16 (23,5%)
Високий (>0,32)	10 (33,3%),	30 (46,8%), $p<0,05$	42 (61,7%), $p_1<0,05$

Примітки: p – різниця між ПЗО та НАЖХП достовірна,

p_1 – різниця між НАЖХП та НАЖХП + ГХ II ст. достовірна.

Розподіл пацієнтів на підгрупи залежно від чутливості до хлориду натрію подано в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл пацієнтів на підгрупи залежно від смакової чутливості до хлориду натрію (n, %)

група \ підгрупа	А	Б
ПЗО (n=30)	20 (66,66%)	10 (33,33%)
I (НАЖХП) (n=64)	34 (53,1%)	30 (46,8%), $p < 0,05$
II (НАЖХП + ГХ II ст.) (n=68)	26 (38,2%)	42 (61,7%) $p_1 < 0,05$

Примітки: p – різниця між ПЗО та НАЖХП достовірна,

p_1 – різниця між НАЖХП та НАЖХП + ГХ II ст. достовірна.

Таким чином ми сформували наступні групи (табл. 2.2):

- 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;
- ІІА група (n=26) – пацієнти з НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. та високою смаковою чутливістю до хлориду натрію;
- ІІБ група (n=42) – пацієнти з НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. та низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію.

Дизайн обстеження та лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою II ст. (логістичний ланцюжок) подано на рисунку 2.2.

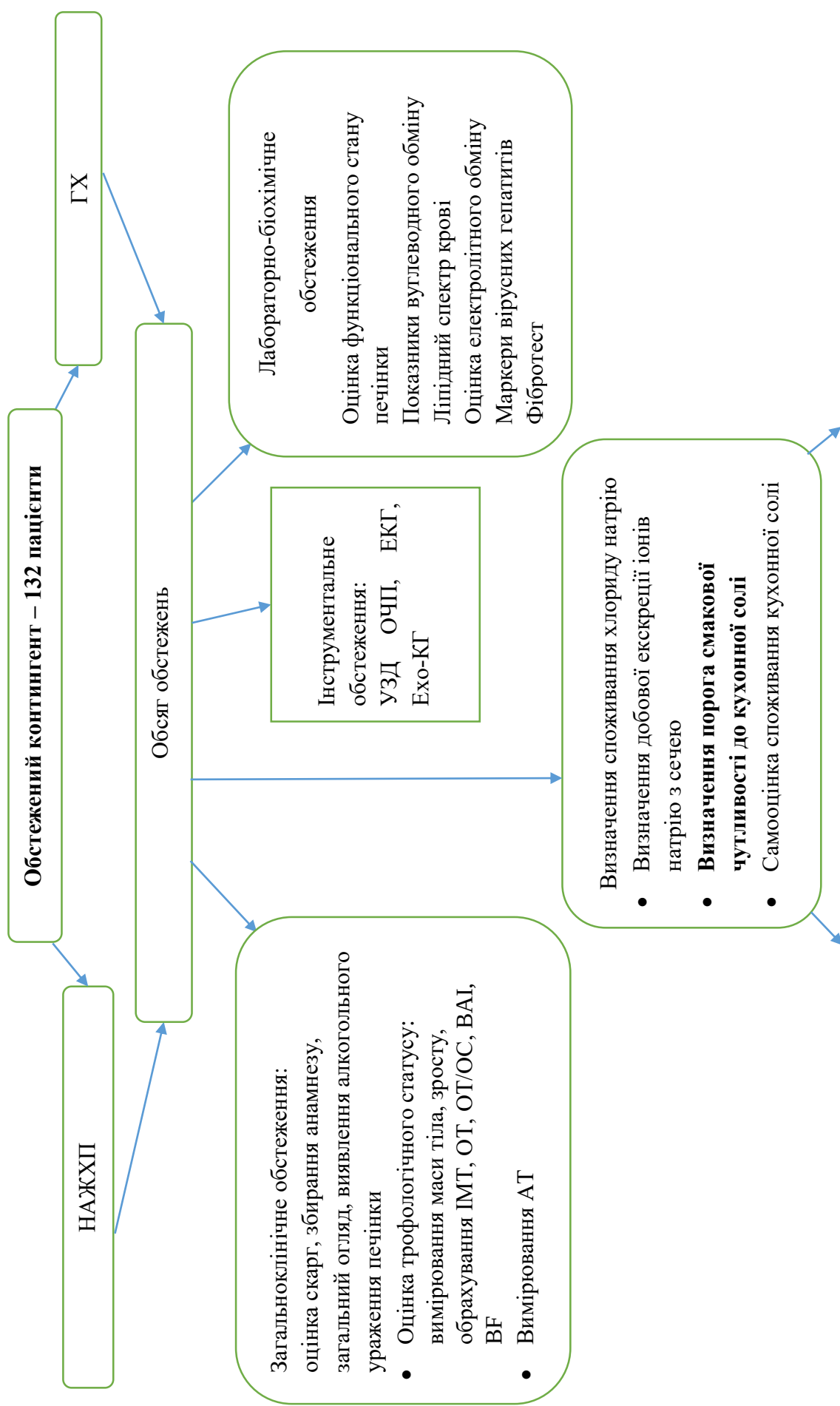
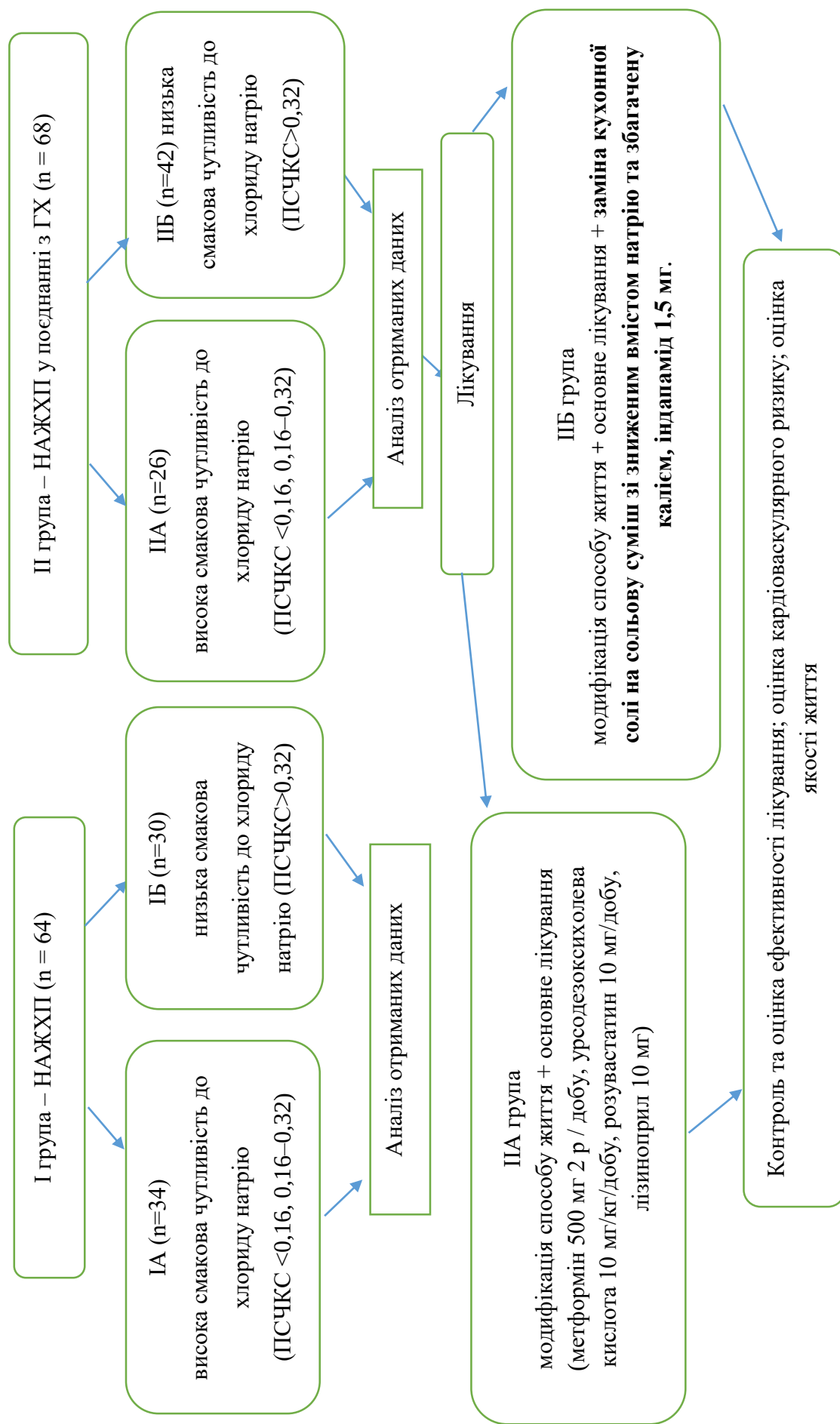


Рис. 2.2. Дизайн обстеження та лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою II ст. (логістичний ланцюжок).



Продовження рисунку 2.2. Дизайн обстеження та лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою II ст. (логістичний ланцюжок).

Розподіл пацієнтів на підгрупи залежно від статі, віку та чутливості до хлориду натрію подано в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Розподіл пацієнтів на підгрупи залежно від статі, віку та чутливості до хлориду натрію (n, %)

Показник	Група обстежених пацієнтів											
	ПЗО (n=30)				I (n=64)				II (n=68)			
	A (n=20)		Б (n=10)		A (n=34)		Б (n=30)		A (n=26)		Б (n=42)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Чоловіки	8	40	3	30	14	41,1	12	40	12	46,1	19	45,2
Жінки	12	60	7	70	20	58,8	18	60	14	53,8	23	54,7
40–49 років	12	60	4	40	12	35,2	10	33,3	9	34,6	14	33,3
50–59 років	5	25	5	50	14	41,1	12	40	11	42,3	18	42,8
60–69 років	3	15	1	10	7	20,5	6	20	5	19,2	8	19
70 та вище	0	0	0	0	1	2,9	2	6,6	1	3,8	2	4,7
Середній вік:												
Чоловіки	50,1±6,8		49,9±6,6		51,8±7,4		51,9±7,2		52,8±6,8		53,9±7,2	
Жінки	48,9±7,0		49,2±7,2		52,9±6,9		53,2±6,7		54,1±7,1		54,5±7,4	
Всього	49,5±6,9		49,5±6,9		52,3±7,1		52,5±6,9		53,4±6,9		54,2±7,2	

Таким чином, із таблиці 2.3 видно, що вік пацієнтів, включених у дослідження, коливався від 40 до 72 років (середній вік становив $53,3 \pm 7,0$ року). Серед хворих було 57 (43,18%) чоловіків і 75 (56,81%) жінок. Найбільша кількість пацієнтів обох груп знаходилась у віковому діапазоні від 50 до 59 років (41,66%). Середній вік осіб контрольної групи становив $49,5 \pm 6,9$ року.

Гендерний і віковий склад пацієнтів обох дослідних груп та контрольної групи практично здорових осіб достовірно не відрізнявся ($p < 0,05$).

Тривалість захворювання становила від 3 до 15 років, у середньому $6,9 \pm 4,5$ року (рис. 2.3).

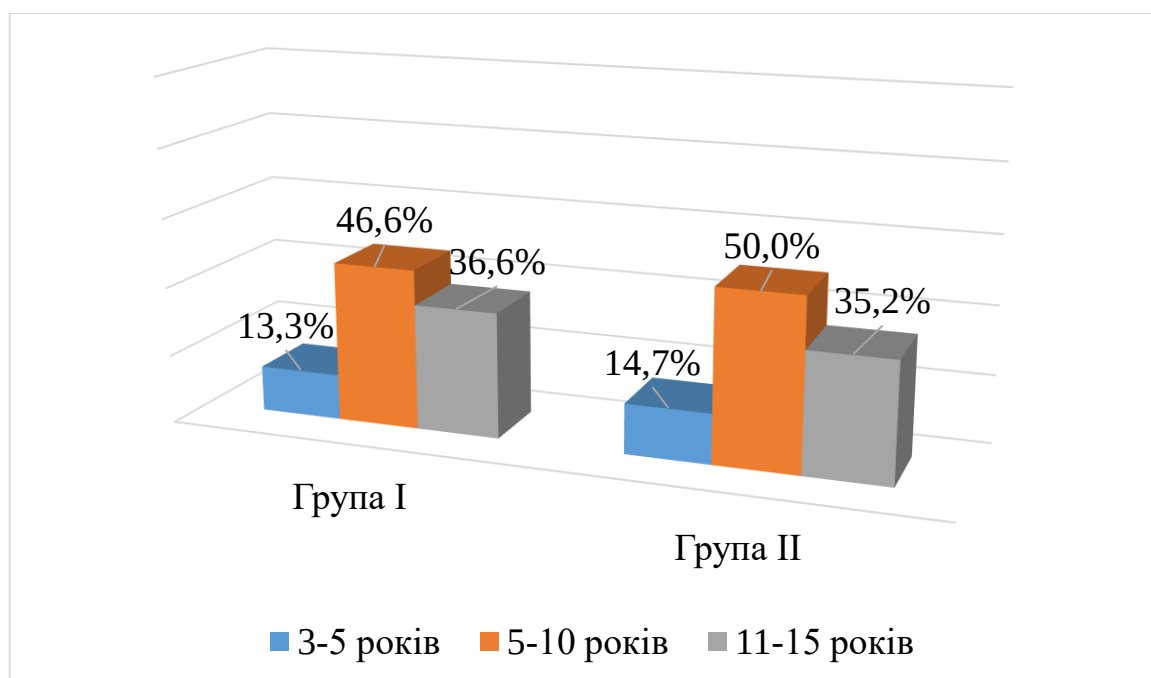


Рис. 2.3. Тривалість захворювання на НАЖХП у обстежених пацієнтів по групах (%)

Частота та структура супутньої патології у обстежених хворих подана на рисунку 2.4.



Рис. 2.4. Частота та структура супутньої патології у обстежених пацієнтів (%)

Із даних рисунка 2.4 видно, що серед обстежених пацієнтів у структурі частоти супутньої соматичної патології переважала гастроезофагальна рефлюксна хвороба

(ГЕРХ) - 27,27%. Порушення толерантності до глюкози зустрічалося у 26,51% хворих. Хронічний холецистит зустрічався у 15,90%, виразкова хвороба шлунка та/або 12-палої кишки у 14,39%, хронічний панкреатит у 9,09%, хронічний простатит – 4,54%, фіброміома матки – 2,27% пацієнтів.

2.2. Методи дослідження хворих

Обстеження хворих проводилося на основі розробленого нами алгоритму (додаток А), який включав крім загально-прийнятих клінічних та лабораторно-інструментальних показників додатково визначення добового діурезу, добової екскреції іонів натрію з сечею та порога смакової чутливості до кухонної солі. Обстеження хворих проводили на початку включення в дослідження та через 6 та 12 місяців лікування. У вказані терміни проводили весь встановлений комплекс клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень.

2.2.1. Клінічні методи досліджень

Загальноклінічне обстеження полягало в оцінці скарг та виділення їх у синдроми (астено-вегетативний, диспептичний, абдомінально-больовий, гепатомегалію), даних анамнезу захворювання (виявлення факторів ризику, сімейний анамнез, наявність сімейної гіперхолестеринемії, артеріальної гіпертензії, перенесених супутніх захворювань) і об'єктивних даних (пальпація, перкусія, аускультация).

Особливе значення надавалося ретельному збору та аналізу анамнестичних даних про досолювання їжі (сольовий анамнез), у зв'язку з чим, усі хворі відповідали на питання щодо досолювання їжі (не досолює готову їжу після проби, досолює після проби, досолює завжди до проби їжі).

Проведене загальноклінічне дослідження відігравало важливу роль у постановці остаточного діагнозу і диференціальної діагностики захворювань печінки.

Антропометричне дослідження проводилося з визначенням таких показників: вимірювання зросту; визначення маси тіла.

Вирахування індексу маси тіла (ІМТ) проводилося за формулою Кетле.

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$$

ІМТ від 18,5 до 24, 99 кг/м² розцінювали як нормальну масу тіла, від 25 до 29, 99 кг/м² – як надмірну масу тіла, від 30,1 до 35,0 кг/м² – як ожиріння першого ступеня, від 35,1 до 40,0 кг/м² – як ожиріння другого ступеня, від 40,1 кг/м² та більше – як ожиріння третього ступеня.

Вимірювання окружності талії (ОТ) проводилося гнучкою стрічкою на рівні пупка, окружності стегон (ОС) – на рівні трохантерних відростків із точністю до 1 см. Коефіцієнт співвідношення окружності живота до окружності стегон вираховували за формулою: ОТ/ОС.

Коефіцієнт ОТ/ОС >0,9 свідчить про абдомінальний розподіл жиру, який характерний для метаболічного синдрому. Коефіцієнт ОТ/ОС <0,9, свідчить про глутеофеморальний розподіл жиру, який є характерним для ожиріння без значно вираженої гіперінсулінемії.

Діагноз ожиріння встановлювали за збільшенням ІМТ понад 30 кг/м², збільшенням окружності живота понад 94 см для чоловіків і понад 80 см для жінок та співвідношенням окружності живота до окружності стегон (більше 0,9 у чоловіків та більше 0,85 у жінок).

Відсоток жиру в організмі (body fat percentage, BF %) [94] розраховували за формулою:

$$\text{BF (\%)} = (1,2 * \text{ІМТ}) + (0,23 * \text{вік}) - 5,4$$

де ІМТ – індекс маси тіла.

Оцінка відсотку жиру в організмі представлена у таблиці 2.4

Таблиця 2.4

Оцінка показника відсотка жиру в організмі

Показник	Жінки	Чоловіки
Недостатня вага	10% – 13%	2% – 5%
Атлетичний тип	14% – 20%	6% – 13%

Продовження табл. 2.4

Фітнес тип	21% – 24%	14% – 17%
Надмірна вага	25% – 31%	18% – 24%
Ожиріння	Більше 32%	Більше 25%

Індекс ожиріння тіла (BAI) показує відсоток жиру в тілі. Його вирахування не потребує вимірювання ваги [134].

Індекс ожиріння тіла розраховується за формулою:

$$BAI = OC \text{ (см)} / (\text{зріст (м)}^{1.5}) - 18,$$

де OC – об'єм стегна.

Діапазон ризиків від процентного вмісту жиру в організмі на основі гендерної приналежності представлено у таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Діапазон ризиків від процентного вмісту жиру в організмі на основі гендерної приналежності

Відсоток вмісту жиру в організмі у європейців			
Вік	Чоловіки	Жінки	Рівень ризику
20–39	Менше 8%	Менше 21%	Недостатня вага
	8% – 21%	21% – 33%	Нормальна вага
	21% – 26%	33% – 39%	Надмірна вага
	Більше 26%	Більше 39%	Ожиріння
40–59	Менше 11%	Менше 23%	Недостатня вага
	11% – 23%	21% – 35%	Нормальна вага
	23% – 29%	35% – 41%	Надмірна вага
	Більше 29%	Більше 41%	Ожиріння
60–69	Менше 13%	Менше 25%	Недостатня вага
	13% – 25%	25% – 38%	Нормальна вага
	25% – 31%	38% – 43%	Надмірна вага
	Більше 31%	Більше 43%	Ожиріння

Розрахунки відсотка жиру в організмі та індекса ожиріння тіла здійснювались за допомогою інтернет-програми BF calculator, BAI calculator.

Для виявлення осіб, які зловживають алкоголем, та проведення диференційної діагностики між алкогольним ураженням печінки та неалкогольною жирковою хворобою печінки проводили мічиганський скринінг-тест (опитувальник GAGE, україномовний варіант), згідно із яким 2 бали та більше свідчили про наявність клінічно значимих проблем, які обумовлені вживанням алкоголю, та опитування за опитувальником AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), за яким 8 балів та більше для чоловіків до 60 років та 4 бали й більше для жінок та чоловіків після 60 років розцінюється як позитивний результат (подано у додатку Б).

2.2.2. Лабораторні та інструментальні методи досліджень

Біохімічні показники крові визначалися за уніфікованими загальноприйнятими методиками, які є найбільш інформативними для неалкогольного стеатозу печінки.

Показники функціонального стану печінки – активність аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) у сироватці крові визначали методом Ройтмана-Френкеля за допомогою аналізатора ФП "LabLin" (Австрія), лужну фосфатазу (ЛФ) – спектрофотометричним методом, білірубін і його фракції визначали на спектрофотометрі PV 1251С (Республіка Білорусь) за методом Ієндрашика.

Показники вуглеводного обміну: глюкозу в крові визначали натще – біохімічним аналізатором LabLin-010 (Австрія), інсулін – імуноферментним методом із використанням набору «ELISA» (США). Порушення толерантності до глюкози визначали за допомогою тесту толерантності до глюкози, який проводили у два етапи. Спочатку визначали рівень цукру крові натще, після чого пацієнт випивав 75 г сухої глюкози, розчиненої в 250 мл питної води. Після цього визначали рівень цукру крові через 120 хв після навантаження глюкозою.

Для кількісної оцінки ступеня виразності інсулінорезистентності (IR) використовували математичну модель гомеостазу (Homeostasis Model Assessment of Insulin) з визначенням індексу HOMA-IR за формулою:

$$\text{HOMA-IR} = \text{інсулін сироватки (мкМО/мл)} \times \text{глюкоза плазми (ммоль/л)} / 22,5$$

Чим вищий індекс HOMA-IR, тим нижча чутливість до інсуліну та відповідно більша ІР. Норма HOMA-IR для осіб від 20 до 60 років: 0-2,7.

Показники ліпідного обміну – рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) – визначали ферментативним методом на автоаналізаторі "Humalyzer 2000" (Human GmbH, Німеччина) з використанням реактивів виробництва "Human" (Німеччина). Вміст ХС ЛПНЩ розраховували за формулою:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22).$$

За формулою А.М. Клімова обчислювали коефіцієнт атерогенності (КА):

$$\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ})/\text{ХС ЛПВЩ}. \text{ (Норма: 3-,3,5).}$$

Показники електролітного обміну: концентрацію натрію і калію у сироватці крові визначали колориметричним методом.

Частина лабораторних обстежень виконувалася в комерційній лабораторії «Synevo».

Діагноз НАЖХП підтверджувався за допомогою ультразвукового дослідження печінки, яке виконувалося всім пацієнтам за допомогою апарату Caris plus, модель № 93325, фірми Siemens (Німеччина), з лінійним датчиком LA 523 5-10 мГц та конвексним датчиком СА 421 2-5 мГц. Дослідження проводилось натщесерце за загальноприйнятою методикою. Оцінювали розміри печінки, її ехоструктуру, судинний малюнок. Діагностика гіперехогенності печінки як основної сонографічної ознаки жирової інфільтрації її паренхіми базувалася на порівнянні ехогенності печінки та коркового шару нирок, селезінки та поперекового м'яза. Так, при стеатозі печінки виявляється збільшення розмірів печінки, дифузне, однорідне підвищення ехогенності печінки («біла печінка»), ефект дистального затінювання, а також гіпоехогенність порталних судин.

Комп'ютерна томографія виконувалася 35 пацієнтам (15 з I групи та 20 з II групи). Діагноз стеатозу печінки підтверджувався такими ознаками, як зниження рентген-щільності печінки (норма 50-75 одиниць), менша її рентген-щільність порівняно з рентген-щільністю селезінки, а також візуалізація внутрішньопечінкових судин, ворітної і нижньої порожнистої вен як більш щільних структур порівняно з печінковою тканиною.

Неінвазивну діагностику неалкогольної жирової хвороби печінки виконували 10 пацієнтам з ізольованим перебігом НАЖХП та 13 пацієнтам із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст. з метою оцінки морфології печінки за допомогою тесту ФіброМакс, для виконання якого забиралася венозна кров із наступним визначенням: АЛТ, АСТ, аполіпропротеїну А1, гама-глютамілтранспептидази, глюкози, загального білірубіну, загального холестерину тригліцеридів, загального холестерину, гаптоглобіну та альфа-2-макроглобуліну та з урахуванням ІМТ, віку та статі пацієнта.

За допомогою п'яти шкал оцінюється: наявність жирового гепатозу (шкала SteatoTest) та алкогольного або неалкогольного стеатогепатиту (шкали NashTest і AshTest), ступінь фіброзу (шкала FibroTest) та ступінь запалення (шкала ActiTest).

Пацієнтів із ознаками фіброзу (F1-F4) та алкогольним ураженням печінки (N1-N3) в дослідження не включали.

Хворі з ознаками жирового гепатозу (S1-S3), відсутністю ознак фіброзу (F0), алкогольного (N0) або неалкогольного стеатогепатиту (N0), запалення (A0) та нормальним рівнем сироваткових трансаміназ трактувалися як пацієнти з неалкогольним стеатозом.

Хворі з ознаками стеатогепатиту (N1-N2) та запалення (A1-A2), відсутністю ознак фіброзу (F0) і алкогольного стеатогепатиту (N0), а також збільшенням сироваткових трансаміназ (вираженість біохімічного синдрому цитолізу) трактувалися як пацієнти з неалкогольним стеатогепатитом.

Інтерпретація результатів тесту ФіброМакс представлена у таблиці 2.6.

Інтерпретація результатів тесту ФіброМакс

FibroTest (ступінь фіброзу за шкалою Metavir):	F0 відсутність фіброзу F1 портальний фіброз без утворення септ F2 портальний фіброз з поодинокими септами F3 множинні порто-центральні септи F4 цироз
ActiTest:	A0 активність відсутня A1 мінімальна активність A2 помірна активність A3 висока активність
SteatoTest	S0 стеатоз відсутній (<1%) S1 мінімальний стеатоз (1-5%) S2 помірний стеатоз (6-32%) S3 виражений стеатоз (>32%)
NashTest	N0 немає НАСГ N1 можливий НАСГ N2 НАСГ
AshTest	H0 немає АСГ H1 мінімальний АСГ H2 помірний АСГ H3 виражений АСГ

Результати даних ультразвукового дослідження, КТ печінки та тесту ФіброМакс не відрізнялися між собою. Контроль ефективності лікування базувався згідно даних УЗД печінки.

Вимірювання артеріального тиску проводили на обох руках тричі з 5-хвилинним інтервалом у сидячому положенні хворого за допомогою сфінгоманометра. Середній із двох останніх вимірювань приймали у якості рівня систолічного та діастолічного артеріального тиску.

Для оцінки рівня артеріального тиску використали Рекомендації української асоціації кардіологів із профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2008) [49].

Середній артеріальний тиск вираховували за формулою:

$$\text{САТ} = \text{діастолічний артеріальний тиск} - (\text{систолічний артеріальний тиск} - \text{діастолічний артеріальний тиск}) / 3.$$

Нормальним значенням середнього АТ вважається 80-95 мм рт. ст.

Для встановлення стадії артеріальної гіпертензії застосовували класифікацію за ураженнями органів-мішеней. Друга стадія гіпертонічної хвороби встановлювалася на підставі гіпертрофії лівого шлуночка серця за даними ЕКГ, Ехо-КГ та генералізованого звуження артерій очного дна [53].

Стратифікацію ризику в хворих визначали відповідно до Європейських рекомендацій 2007 року [53].

Зняття ЕКГ проводили всім хворим. Гіпертрофію лівого шлуночка визначали за допомогою критеріїв Sokolov-Lyon >38 мм [53].

Ехо-КГ проводилося за стандартною методикою на апараті Vivid-3 з вимірюванням кінцево-діастолічного (КДР) і кінцево-сistolічного розміру (КСР) лівого шлуночка, кінцево-сistolічного об'єму (КСО) і кінцево-діастолічного об'єму (КДО) лівого шлуночка, товщини його задньої стінки (ТЗСЛШ), міжшлуночкової перетинки (ТМШП), фракції викиду лівого шлуночка, передньо-заднього розміру правого шлуночка, лівого і правого передсердь із наступним розрахунком відносної товщини стінки лівого шлуночка (ВТСЛШ), маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) та індекс маси міокарда лівого шлуночка (іММЛШ). Гіпертрофію лівого шлуночка визначали за $i\text{ММЛШ} \geq 125 \text{ г/м}^2$ у чоловіків і $\geq 110 \text{ г/м}^2$ – у жінок.

Для оцінки кардіоваскулярного ризику використовували інтернет-програму калькулятор SCORE. Використання програми є безкоштовним і доступним у мережі «Internet». Для оцінювання ризику смерті від серцево-судинних захворювань протягом 10 років застосовували наступну градацію [53]:

- <1 розцінювався як низький;
- 1-5 – як помірний;
- 5-10 – як високий;
- >10 – як дуже високий.

2.2.3. Спеціальні методи досліджень

Для визначення добової екскреції іонів натрію сеча збиралася протягом доби, потім 100 мл отриманої сечі брали на дослідження. Концентрацію натрію у сироватці

крові та сечі визначали за допомогою електролітного аналізатора PL 1000 В Electrolyte Analyzer фірми Perlong (Китай). Добова екскреція іонів натрію в грамах розраховувалася за формулою:

$$\text{Добова екскреція натрію (г/добу)} = n \text{ Na}^+ \times \text{Mr}/1000,$$

де n – кількість натрію за добу (ммоль),

Mr – атомна маса натрію (22,9).

Визначення порога смакової чутливості до кухонної солі здійснювали за методикою R. J. Henkin і співавт. [135].

Для тестування використовували набір із 12 розведень хлориду натрію в дистильованій воді в концентраціях від 0,0025 до 5,12% з дворазовим збільшенням концентрації у кожній наступній пробі. Дослідження проводили з 8 до 12 години дня не раніше ніж через півтори години після прийому їжі і куріння. Розчин наносили на передню третину язика по 1 краплі в порядку зростання концентрації. Тест повторювали 2 або 3 рази до отримання двох однакових відповідей. Поріг смакової чутливості встановлювали за найменшою концентрацією, при якій обстежуваний починає відчувати солоний смак.

Поріг смакової чутливості до кухонної солі, який відповідає концентрації хлориду натрію 0,16-0,32%, визначали як середній, менше 0,16% –низький, вище 0,32% –високий. Визначення порога смакової чутливості до кухонної солі не дає конкретних величин споживання хлориду натрію (в грамах або міліграмах), але відображає довгострокову смакову прихильність людини до нього.

Самооцінку споживання кухонної солі визначали за відповідями обстежуваного на такі запитання: "Чи досолюєте Ви їжу?". Можливі відповіді: 1) їжу не досолюю ніколи (0 балів); 2) їжу досолюю нерегулярно (1 бал); 3) їжу досолюю регулярно, але після того, як її спробую (2 бали); 4) їжу досолюю регулярно, не пробуваючи її (3 бали).

Самооцінку сольового апетиту проводили за такими критеріями: 1) відсутність потреби у солі (0 балів); 2) вкрай мала потреба у солі (1 бал); 3) мала потреба у солі (2 бали); 4) помірна потреба у солі (3 бали); 5) виражена потреба у солі (4 бали); 6) максимальна потреба у солі, тобто "усі думки лише про сіль" (5 балів) [9].

2.2.4. Оцінка якості життя

Оцінку якості життя (ЯЖ) проводили за допомогою української версії опитувальника Medical Outcomes Study Short Form 36 (MOS SF-36), який хворі заповнювали власноруч.

Опитувальник SF-36 складається з 36 питань, розподілених на 8 шкал: фізичне функціонування (PF), рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (RP), інтенсивність болю (BP), загальний стан здоров'я (GH), життєва активність (VT), соціальне функціонування (SF), рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (RE), та психічне здоров'я (MH). Показники кожної шкали оцінювалися в балах від 0 до 100: вища оцінка вказувала на вищий рівень якості життя. Всі вищеперераховані шкали формували два показники: фізичний (1–4 шкали) і психічний (5–8 шкали) компоненти здоров'я [43].

Хворі відповідали на запитання анкети, яка їм була запропонована (додаток Б). Відповіді на питання оцінювали за номінальною шкалою від 0 до 5, а потім виводили загальний показник для кожного пункту за формулою:

обчислене значення = (реальне значення показника – мінімально можливе значення показника): можливий діапазон значень x 100.

2.3. Характеристика методів лікування

Пацієнти із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. отримували лікування враховуючи смакову чутливість до хлориду натрію.

Лікування пацієнтів ПА групи включало модифікацію способу життя (зниження маси тіла, гіпокалорійну дієту, дозоване фізичне навантаження) та призначення основної схеми терапії: метформін, 500 мг 2 рази на добу (для усунення проявів інсулінорезистентності); урсодезоксихолева кислота, 10 мг/кг/добу за дві години до нічного сну (з цитопротекторною, імуномодулюючою метою, а також для посилення гіполіпідемічної дії та нівелювання побічних ефектів від неї); розувастатин в дозі 10 мг/добу (в якості гіполіпідемічного препарату); лізиноприл у дозі 10 мг 1

р/добу зранку, із врахуванням його подвійного механізму виведення (нирки і печінка; застосування лізіноприлу не вимагає контролю їх функціонального стану).

Лікування ІІБ групи передбачало на тлі модифікації способу життя та основної схеми лікування (застосування метформіну 500 мг 2 рази на добу, урсодезоксихолевої кислоти 10 мг/кг/добу за дві години до нічного сну, розувастатину в дозі 10 мг/добу та лізіноприлу у дозі 10 мг 1 р/добу зранку) додатково заміну кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм та прийом індапаміду 1,5 мг 1 р/добу зранку, який є метаболічно нейтральним, з метою зменшення реабсорбції натрію в каналцях нирок та зниження ПСЧКС.

Контроль та ефективність лікування оцінювали через 6 та 12 місяців.

2.4. Статистична обробка результатів дослідження

Статистичну обробку та аналіз одержаних результатів виконували за допомогою пакетів прикладних програм STATISTICA 10 (Stat Soft) на персональному комп'ютері на базі процесора Intel Core. Статистичний аналіз даних виконано методом варіаційної статистики з урахуванням середніх величин: моди, медіани, середньої похибки ($M \pm m$). Достовірність відмінностей між двома незалежними групами оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента. Показник $p < 0,05$ приймали за мінімальний поріг вірогідності. Для виявлення зв'язку між отриманими даними визначали коефіцієнт кореляції за допомогою парного методу Пірсона. Для оцінки сили кореляційного зв'язку застосовували наступну градацію: $|r| \leq 0,20$ – дуже слабка кореляція; $0,21 < |r| < 0,49$ – слабка кореляція; $0,50 < |r| < 0,69$ – середня кореляція; $0,70 < |r| < 0,89$ – висока кореляція; $|r| \geq 0,90$ – дуже висока кореляція [48].

2.5. Забезпечення вимог біоетики

При проведенні обстеження та лікування хворих керувались міжнародними та вітчизняними нормативно-правовими документами з біометричної етики, а саме: Женевською декларацією; Міжнародною клятвою лікаря; Гельсінською декларацією;

ВМА, Генеральна Асамблея 1964, 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002 рр; Міжнародним Кодексом медичної етики. ВМА, Генеральна Асамблея 1949, 1968, 1983 рр. Міжнародним керівництвом з етики біомедичних досліджень за участю людини. CIOMS, Женева, 1993 р. Декларацією з відстоювання прав пацієнтів у Європі. ВООЗ, 1994 р. Керівництвом з належної клінічної практики, яке підготовлене Міжнародною конференцією з гармонізації. ICH GCP, 1996 р. Конвенцією про захист прав і гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини, яка прийнята Радою Європи (1997 р.) з наступними «Додатковими протоколами». Наказами МОЗ України № 66 від 13.02. 2006 р. "Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і нового положення про комісію з питань етики", № 690 від 23.09. 2009 р. "Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісію з питань етики" та № 110 від 14.02. 2012 р. "Інформована добровільна згода пацієнта на обробку персональних даних" [36, 38, 39].

Даний розділ викладений у публікаціях:

1. Якість життя пацієнтів з коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, М.М. Блецкан, А.С. Січка, І.М. Петрик, Б.В. Безушко // Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю 5 листопада 2015 р. / За ред. Г.Д. Фадєєнко та ін. – Х., 2015. – С. 164.
2. Актуальність визначення порога смакової чутливості до кухонної солі у осіб з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, О.А. Рішко, М.І. Фатула // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2017. – №1 (55). – С. 162–164 *(здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку).*

3. Взаємозв'язок антропометричних показників та порогу смакової чутливості до кухонної солі у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, М.І. Фатула, О.А. Рішко, Б.В. Безушко, К.М. Грецишин // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: матеріали X міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф. / За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород, 2017. – С. 226–231 *(здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку)*.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ТРОФОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ І ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ РЕЧОВИН У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД СМАКОВОЇ ЧУТЛИВОСТІ ДО ХЛОРИДУ НАТРІЮ

3.1. Особливості клінічних проявів НАЖХП у досліджуваних групах залежно від смакової чутливості до хлориду натрію

Найчастіше перебіг НАЖХП є безсимптомний. У більшості випадків хвороба виявляється випадково при обстеженні пацієнтів. Симптоми НАЖХП є неспецифічні, у зв'язку з чим чітко віддиференціювати її від інших захворювань шлунково-кишкового тракту є досить складно. Саме тому необхідне всебічне обстеження пацієнтів для верифікації НАЖХП [20, 61, 76, 166, 197].

Клінічна картина НАЖХП у обстежених хворих проявлялася наступними синдромами:

- астено-вегетативним (загальна слабкість, нездужання, підвищена втомлюваність, зниження фізичної та розумової працездатності, підвищена дратівливість, психо-емоційна лабільність, порушення сну) – у 79,61% пацієнтів I групи та 91,17% пацієнтів II групи ($p < 0,05$);
- диспептичним (нудота, здуття живота, немотивоване зниження або втрата апетиту, відчуття гіркоти в роті, закрепи) – у 96,87% пацієнтів I групи та 97,05% пацієнтів II групи;
- абдомінально-больовим (дискомфорт у черевній порожнині, болючість при пальпації у правій підреберній та епігастральній ділянках) – у 82,81% пацієнтів I групи та 86,76% пацієнтів II групи;
- гепатомегалією – у 100% пацієнтів I групи та 100% пацієнтів II групи.

При аналізі клінічних синдромів встановлено, що астено-вегетативний синдром присутній у 73,52% хворих IA групи, а в пацієнтів із низькою смаковою чутливістю

до хлориду натрію (ІБ група) він виявляється вірогідно частіше (86,66%, $p<0,05$). Поєднаний перебіг НАЖХП та гіпертонічної хвороби II ст. підвищує частоту виявлення астено-вегетативного синдрому. Так, у ІА групі він становить 84,61%, а у ІБ групі – 95,23%, $p<0,05$, порівняно з групами ІБ і ІА.

Диспептичний синдром зустрічався у 97,05% пацієнтів ІА групи проти 96,66% пацієнтів ІБ групи. У хворих ІА і ІБ груп – 96,15% та 97,61% відповідно, $p>0,05$.

Абдомінально-больовий синдром був присутнім у 82,35% та 83,33% пацієнтів ІА і ІБ груп та у 84,61% і 88,09% у ІА та ІБ групах, $p>0,05$. Із однаковою частотою виявляли гепатомегалію у хворих усіх груп.

Клінічні синдроми НАЖХП у досліджуваних групах залежно від смакової чутливості до хлориду натрію представлено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл клінічних синдромів НАЖХП при різній смаковій чутливості до хлориду натрію у досліджуваних групах (n, %)

Синдроми	Групи обстежених хворих							
	НАЖХП I (n=64)				НАЖХП+ГХ II (n=68)			
	А (n=34)		Б (n=30)		А (n=26)		Б (n=42)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Астено- вегетативний	25	73,52	26	86,66 ₁	22	84,61	40	95,23 _{2,3}
Диспептичний	33	97,05	29	96,66	25	96,15	41	97,61
Абдомінально- больовий	28	82,35	25	83,33	22	84,61	37	88,09
Гепатомегалія	34	100	30	100	26	100	42	100

Примітки: ₁ – різниця між показниками ІА і ІБ груп достовірна ($p<0,05$);

₂ – різниця між показниками ІА і ІБ груп достовірна ($p<0,05$);

₃ – різниця між показниками ІБ і ІБ груп достовірна ($p<0,05$).

Таким чином, особливістю клінічної картини НАЖХП при надмірному споживанні хлориду натрію є достовірне підвищення частоти виявлення астено-вегетативного синдрому як у осіб з ізольованою НАЖХП, так і у пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст. Однак, астено-вегетативний синдром при поєднаному перебігу НАЖХП та ГХ II ст. зустрічається майже у всіх пацієнтів. Частота виявлення диспептичного, абдомінально-больового синдромів та гепатомегалії достовірно не відрізнялася у досліджуваних групах.

3.2. Особливості трофологічного статусу у досліджуваних групах залежно від смакової чутливості до хлориду натрію

При оцінці показників трофологічного статусу у досліджуваних групах (табл. 3.2) виявлено, що ІМТ статистично вірогідно відрізнявся ($p < 0,05$) як у групі НАЖХП з різною чутливістю до хлориду натрію, тобто між ІА ($29,5 \pm 1,0$) і ІБ ($31,8 \pm 1,2$) групами, так і всередині групи НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. (ІА – $32,2 \pm 0,8$ та ІБ – $34,3 \pm 1,0$).

Таблиця 3.2

Трофологічний статус у досліджуваних групах залежно від чутливості до хлориду натрію ($M \pm m$; p)

Показники, од	ПЗО		І		ІІ	
	А	Б	А	Б	А	Б
ІМТ, кг/м ²	$25,9 \pm 1,4$	$26,4 \pm 1,6$	$29,5 \pm 1,0$	$31,8 \pm 1,2$ 1,3	$32,2 \pm 0,8$	$34,3 \pm 1,0$ 2,4
ОТ, см	$79,3 \pm 2,5$	$80,2 \pm 2,2$	$96,8 \pm 5,8$	$102,5 \pm 8,8$ 1,3	$103,8 \pm 6,7$	$110,6 \pm 9,9$ 2,4
ОТ/ОС, од.	$0,84 \pm 0,02$	$0,84 \pm 0,1$	$0,98 \pm 0,04$	$1,03 \pm 0,02$ 1,3	$1,09 \pm 0,06$	$1,15 \pm 0,05$ 2,4
BF %	$24,45 \pm 0,01$	$24,85 \pm 0,01$	$30,50 \pm 0,02$	$32,85 \pm 0,04$ 1,3	$34,25 \pm 0,04$	$35,75 \pm 0,05$ 2,4
BAI	$24,95 \pm 0,01$	$24,95 \pm 0,01$	$26,20 \pm 0,02$	$29,75 \pm 0,04$ 1,3	$30,10 \pm 0,04$	$32,75 \pm 0,06$ 2,4

Примітки: $_1$ – показники між ІА та ІБ групами статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$);

$_2$ – показники між ІА та ІБ групами статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$);

$_3$ – показники між Б групою ПЗО та ІБ групою статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,01$);

$_4$ – показники між ІБ та ІБ групами статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

Також відзначалося достовірне збільшення ІМТ у пацієнтів групи НАЖХП із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію, група ІБ ($31,8 \pm 1,2$) відносно осіб контрольної групи з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію (ПЗО Б) – $26,4 \pm 1,6$, $p < 0,01$. При поєднаному перебігу НАЖХП та гіпертонічної хвороби II ст. у осіб з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію спостерігається збільшення ІМТ – $34,3 \pm 1,0$ у ІБ групі проти $31,8 \pm 1,2$ у ІБ групі.

Показник абдомінального ожиріння оцінювався за об'ємом талії та коефіцієнтом співвідношення об'єму талії до об'єму стегна. Об'єм талії був більшим у пацієнтів ІБ ($102,5 \pm 8,8$) групи порівняно з ІА групою ($96,8 \pm 5,8$, $p < 0,05$) та ПЗО з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію ($80,2 \pm 2,2$, $p < 0,01$). У пацієнтів II групи ОТ статистично відрізнявся між А ($103,8 \pm 6,7$) та Б ($110,6 \pm 9,9$) групами, а також при порівнянні II та I груп з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію ($110,6 \pm 9,9$ проти $96,8 \pm 5,8$, $p < 0,05$).

Коефіцієнт ОТ/ОС у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію був вірогідно вищим при порівнянні всередині обох груп ($p < 0,05$) та при порівнянні ІБ і ІБ груп ($p < 0,05$) та ІБ групи з практично здоровими особами Б групи ($p < 0,01$).

Розрахунок загального відсотка жиру в організмі свідчить про переважання ожиріння у групах із низькою чутливістю до хлориду натрію ($p < 0,05$). Найвищий відсоток жиру спостерігався у пацієнтів ІБ групи і становив $35,75 \pm 0,05$, ($p < 0,05$) при порівнянні з ІБ групою ($32,85 \pm 0,04$).

При аналізі індексу ожиріння тіла (BAI) відзначається достовірне підвищення показників між групами ІА ($26,20 \pm 0,02$) та ІБ ($29,75 \pm 0,04$, $p < 0,05$); групами ІА ($30,10 \pm 0,04$) і ІБ ($32,75 \pm 0,06$, $p < 0,05$), а також між ПЗО Б ($24,95 \pm 0,01$) та ІБ ($29,75 \pm 0,04$, $p < 0,01$) і ІБ та ІБ ($p < 0,01$).

За результатами кореляційного аналізу (Додаток В) виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між показником смакової чутливості до хлориду натрію та ІМТ ($r=0,53$ при $p < 0,05$), ОТ ($r=0,51$ при $p < 0,05$), ОТ/ОС ($r=0,51$ при $p < 0,05$), загальним відсотком жиру в організмі ($r=0,55$ при $p < 0,05$), індексом ожиріння тіла ($r=0,56$ при $p < 0,05$) у осіб з ізольованим перебігом НАЖХП.

У осіб з НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між показником смакової чутливості до хлориду натрію та ІМТ ($r=0,54$ при $p < 0,05$), ОТ ($r=0,59$ при $p < 0,05$), ОТ/ОС ($r=0,51$ при $p < 0,05$), загальним відсотком жиру в організмі ($r=0,58$ при $p < 0,05$), індексом ожиріння тіла ($r=0,64$ при $p < 0,05$).

Таким чином, надмірне споживання хлориду натрію спричинює достовірне погіршення трофологічного статусу у пацієнтів з ізольованою НАЖХП та поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст., про що свідчить наявність ожиріння (за показниками ІМТ, BF та BAI) з переважанням саме абдомінального його типу (за показниками ОТ та співвідношенням ОТ/ОС), що розглядається як вірогідна ознака інсулінорезистентності.

3.3. Оцінка функціонального стану та структурного ураження печінки у досліджуваних групах залежно від смакової чутливості до хлориду натрію

При аналізі показників функціонального стану печінки всередині I та II груп з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію статистично вірогідних відмінностей не виявлено, $p > 0,05$. Проте мало місце достовірне підвищення рівня загального білірубіну (як прямої, так і непрямої його фракції) у групі хворих на НАЖХП з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію порівняно з практично здоровими особами з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію, $p < 0,05$, а при

поєднаному перебігу НАЖХП та гіпертонічної хвороби II ст. у осіб із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію рівень загального білірубіну достовірно збільшився на 8,84%, прямого білірубіну – на 7,27%, непрямого білірубіну – на 9,11%, $p < 0,05$.

Також у ІБ групі виявляли збільшення середніх показників активності АСТ, які перевищували показники ПЗО Б у 1,8 раза ($p < 0,05$), та АЛТ – у 2 рази ($p < 0,05$). Найвищі показники цитолітичного синдрому спостерігалися у ІІБ групі: рівні АСТ та АЛТ були вищими на 1,2 та 1,3 раза порівняно з ІБ групою ($p > 0,05$).

Відзначалося зниження коефіцієнта де Рітиса у ІБ групі порівняно з групою Б практично здорових осіб ($p < 0,05$) та у ІІБ групі порівняно з ІБ групою ($p < 0,05$), що, за відсутності позитивних маркерів вірусних гепатитів у сироватці крові та даних про вживання алкоголю, вказує на дисметаболічне, неалкогольне та запальне ураження печінки.

Наявність біохімічних проявів синдрому холестазу визначалися у хворих ІБ групи за збільшенням активності лужної фосфатази до $1,52 \pm 0,013$ ммоль/л*год, тоді як у практично здорових групи Б рівень ЛФ становив $1,21 \pm 0,011$ ммоль/л*год, що є на 25,61% більше ($p < 0,05$). У групі ІІБ показники лужної фосфатази збільшилися до рівня $1,61 \pm 0,021$ ммоль/л*год, що є на 5,95% більше, ніж у групі з ізольованою НАЖХП із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію ($p < 0,05$).

Показник тимолової проби у групі НАЖХП із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію становив $3,35 \pm 0,122$ у.о., що у 1,2 раза вище, ніж у аналогічній групі практично здорових осіб ($p < 0,05$). У осіб з поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію тимолова проба була $4,02 \pm 0,135$ у.о., що є у 1,2 раза більше за показник групи з ізольованим перебігом НАЖХП із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію ($3,35 \pm 0,122$ у.о.), $p < 0,05$.

Показники функціонального стану печінки у досліджуваних групах залежно від смакової чутливості до хлориду натрію представлені у таблиці 3.3.

Показники функціонального стану печінки у досліджуваних групах залежно від смакової чутливості до хлориду натрію ($M \pm m$; p)

Показники, од.	ПЗО		I		II	
	A	Б	A	Б	A	Б
Білірубін заг, мкмоль/л	19,30±1,10	19,12±1,13	20,51±1,25	20,55±1,30 ₁	21,5±1,17	22,5±1,15 ₂
Білірубін прямий, мкмоль/л	4,48±0,25	4,52±0,25	5,0±0,25	5,1±0,23 ₁	5,2±0,40	5,5±0,42 ₂
Білірубін непрямий, мкмоль/л	14,82±0,39	14,6±0,45	15,51±1,0	15,45±1,07 ₁	16,3±1,15	17,0±1,10 ₂
АСТ, ммоль/л*год	0,42±0,014	0,42±0,013	0,76±0,025	0,77±0,023 ₁	0,86±0,0025	0,86±0,0025 ₂
АЛТ ммоль/л*год	0,40±0,016	0,40±0,017	0,84±0,012	0,84±0,014 ₁	0,95±0,0012	0,99±0,0011 ₂
Коеф. де Рітіса	1,05±0,021	1,05±0,020	0,90±0,006	0,91±0,007 ₁	0,90±0,005	0,87±0,004 ₂
ЛФ, ммоль/л*год	1,19±0,012	1,21±0,011	1,50±0,015	1,52±0,013 ₁	1,60±0,018	1,61±0,021 ₂
Тимолова проба, у.о.	2,81±0,132	2,79±0,134	3,33±0,119	3,35±0,122 ₁	4,01±0,133	4,02±0,135 ₂

Примітки: ₁ – показники між Б групою ПЗО та ІБ групою статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$);

₂ – показники між ІБ та ІІБ групами статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

Таким чином, показники функціонального стану печінки у пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію статистично не відрізнялися. Проте мало місце збільшення рівня загального білірубіну, більш виражені синдроми цитолізу та холестазу і вищий показник тимолової проби у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом НАЖХП та низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію ($p < 0,05$).

При дослідженні печінки (за даними УЗД, тесту ФіброМакс) у 71,96% пацієнтів виявляли стеатоз, у 28,03% хворих – стеатогепатит.

При порівняльному аналізі структурних уражень печінки у обстежених пацієнтів IB групи кількість хворих із стеатозом була достовірно вищою, ніж у пацієнтів IIB групи (76,66% проти 66,66%, $p < 0,05$), у IIB групі кількість пацієнтів із стеатогепатитом була більшою, ніж у IB групі (33,33% проти 23,33%, $p < 0,05$). Різниця у структурному ураженні печінки всередині груп, залежно від смакової чутливості до хлориду натрію нами не виявлено.

Структуру уражень печінки у обстежених хворих залежно від смакової чутливості до хлориду натрію (за даними УЗД, тесту ФіброМакс) представлено у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Структура уражень печінки у обстежених хворих залежно від смакової чутливості до хлориду натрію (n, %)

Рівень структурного ураження печінки	I				II			
	A (n=34)		Б (n=30)		A (n=26)		Б (n=42)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Стеатоз	26	76,47	23	76,66	18	69,23	28	66,66*
Стеатогепатит	8	23,52	7	23,33	8	30,76	14	33,33*

Примітка. * – показники між IB та IIB групами статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

Таким чином, достовірного впливу надмірного споживання хлориду натрію внаслідок зниження смакової чутливості на структуру ураження печінки (за даними УЗД, тесту ФіброМакс) у обстежених пацієнтів нами виявлено не було.

3.4. Оцінка вуглеводного та ліпідного обмінів у досліджуваних групах залежно від смакової чутливості до хлориду натрію

Аналіз глікемії натще не виявив достовірної різниці у показниках всередині досліджуваних груп ($p > 0,05$). Проте нами виявлено збільшення рівня інсуліну на 4,76% та індексу НОМА-IR на 8,16% при порівнянні ІА та ІБ груп, та на 4,36% та 8,70% відповідно між ІА та ІБ групами ($p < 0,05$).

Дослідження рівня глюкози натще виявило підвищення її рівня при наявності НАЖХП на 24,07% порівняно з ПЗО та на 7,69% при поєднаному перебігу НАЖХП та ГХ II ст. порівняно з ізольованим перебігом НАЖХП ($p < 0,05$). Рівень інсуліну при НАЖХП перевищував рівень у ПЗО у 2,2 рази. При НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. гіперінсулінемія становила $23,85 \pm 0,30$ мкОД/мл, що на 14,25% більше, ніж при НАЖХП ($p < 0,05$). Спостерігалось підвищення індексу НОМА-IR на 63,26% у групі хворих із НАЖХП порівняно з ПЗО ($p < 0,01$). Поєднаний перебіг НАЖХП та гіпертонічної хвороби має вищий індекс НОМА-IR на 20,96% порівняно з НАЖХП ($p < 0,05$).

Встановлено достовірний прямий кореляційний зв'язок слабкої сили між показником смакової чутливості до кухонної солі та інсуліном у пацієнтів із НАЖХП ($r = 0,38$ при $p < 0,05$). Виявлена достовірна слабка кореляційна залежність між порогом смакової чутливості до кухонної солі та показником інсулінорезистентності у осіб із НАЖХП ($r = 0,45$ при $p < 0,05$).

Наявний достовірний кореляційний зв'язок слабкої інтенсивності між порогом смакової чутливості до кухонної солі, рівнем інсуліну ($r = 0,36$ при $p < 0,05$) та показником інсулінорезистентності у осіб із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. ($r = 0,40$ при $p < 0,05$) (Додаток В).

Результати показників глікемії, інсулінемії та показника інсулінорезистентності у обстежених хворих залежно від чутливості до хлориду натрію представлені у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Показники ступеня інсулінорезистентності у досліджуваних групах залежно від смакової чутливості до хлориду натрію ($M \pm m$; p)

Показники, од	ПЗО		I		II	
	A	Б	A	Б	A	Б
Глюкоза натще, ммоль/л	4,0±0,55	4,1±0,58	5,2±0,52	5,4±0,54 ₃	5,65±0,55	5,85±0,58 ₄
Інсулін, мкОД/мл	9,85±0,25	9,90±0,24	19,48±0,25	20,45±0,29 _{1,3}	22,55±0,26	23,85±0,30 _{2,4}
НОМА-IR	1,75±0,24	1,80±0,26	4,50±0,22	4,90±0,25 _{1,3}	5,66±0,30	6,2±0,29 _{2,4}

Примітки: ₁ – показники між ІА та ІБ групами статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$);

₂ – показники між ІІА та ІІБ групами статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$);

₃ – показники між Б групою ПЗО та ІБ групою статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$);

₄ – показники між ІБ та ІІБ групами статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

Таким чином, у осіб обох груп із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію спостерігається зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну та компенсаторна гіперінсулінемія. Причому в пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ ІІ ст. мають місце достовірно вищі показники інсулінорезистентності та гіперінсулінемії, ніж у хворих з ізольованою НАЖХП.

Аналіз ліпідного спектра крові у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. залежно від смакової чутливості до хлориду натрію показав, що у осіб із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію більші відхилення від норми показників ліпідного обміну за аналогічні показники осіб із високою смаковою чутливістю до хлориду натрію як в I, так і в II групі, проте статистично вони не відрізняються ($p>0,05$). Статистично достовірним є вищий рівень загального холестерину ($6,80\pm0,09$ ммоль/л у ІБ групі, ніж у ІА групі, – $6,05\pm0,11$, $p<0,05$), рівень ЛПНЩ ($4,56\pm0,03$ ммоль/л у ІБ групі проти $3,81\pm0,04$ ммоль/л у ІА групі, $p<0,05$). Коефіцієнт атерогенності (КА) у ІБ групі становив $6,98\pm0,14$, а у ІА групі – $5,95\pm0,15$, $p<0,05$.

Показники ліпідного спектра крові у досліджуваних групах залежно від чутливості до хлориду натрію представлені у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Показники ліпідного спектра крові у досліджуваних групах залежно від смакової чутливості до хлориду натрію ($M \pm m$; p)

Показники, од		ЗХС, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	Тригліцериди (ТГ), ммоль/л	Коефіцієнт атерогенності (КА)
ПЗО	А	$3,95\pm0,66$	$1,30\pm1,64$	$2,7\pm0,11$	$1,49\pm0,1$	$2,03\pm0,22$
	Б	$4,0\pm0,67$	$1,31\pm1,72$	$2,74\pm0,15$	$1,50\pm0,1$	$2,05\pm0,22$
I	А	$5,25\pm0,18$	$0,95\pm0,10$	$2,92\pm0,12$	$2,85\pm0,13$	$4,52\pm0,18$
	Б	$5,35\pm0,13$	$0,94\pm0,11$	$3,11\pm0,11$	$2,90\pm0,15$	$4,69\pm0,18$
		2	2	2	2	2
II	А	$6,05\pm0,11$	$0,87\pm0,12$	$3,81\pm0,04$	$3,05\pm0,13$	$5,95\pm0,15$
	Б	$6,80\pm0,09$	$0,85\pm0,11$	$4,56\pm0,03$	$3,10\pm0,11$	$6,98\pm0,14$
		1,3	3	1,3	3	1,3

Примітки: 1 – різниця між показниками ІА та ІБ групами статистично вірогідна ($p<0,05$);

2 – показники між Б групою ПЗО та ІБ групою статистично вірогідно відрізняються ($p<0,05$);

з – показники між ІБ та ІІБ групами статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$)

У ІБ групі мало місце погіршення ліпідограми порівняно з практично здоровими особами Б групи: рівень загального холестерину збільшився більш ніж у 1,3 раза, зменшений рівень ЛПВЩ на 1,4 раза, а рівень ЛПНЩ зріс у 1,2 раза, рівень ТГ – у 1,9 раза ($p < 0,05$). Внаслідок зазначених змін істотно зріс коефіцієнт атерогенності – у 2,3 раза ($p < 0,01$).

Однак найбільш виражені порушення ліпідограми виявили у осіб із НАЖХП у поєднанні з ГХ ІІ ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію. Нами виявлено зростання показника загального холестерину до $6,80 \pm 0,09$ ммоль/л порівняно з $5,35 \pm 0,09$ ммоль/л у осіб із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію при ізольованому перебігу НАЖХП ($p < 0,05$). Рівні ліпопротеїдів високої щільності, ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів у хворих ІІБ групи були вищими за аналогічні показники у ІБ групі на 9,57%, 31,79% та 6,45% ($p < 0,05$). Коефіцієнт атерогенності зріс у 1,5 раза порівняно з ІБ групою ($p < 0,05$).

3.5. Показники електролітного обміну та оцінка смакової чутливості до хлориду натрію у досліджуваних групах

Добове виділення іонів натрію з сечею залежить від кількості його споживання з їжею [15].

Проведений аналіз даних електролітного обміну встановив достовірне підвищення рівня натрію плазми у осіб із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію порівняно з особами з високою смаковою чутливістю до хлориду натрію в групі пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ ІІ ст. ($p < 0,05$). У досліджуваних групах концентрація калію плазми знаходиться в межах норми і статистично не відрізняється.

Має місце збільшення добового діурезу та достовірне підвищення добової екскреції іонів натрію з сечею у осіб із низькою смаковою чутливістю до хлориду

натрію – як у практично здорових, так і у пацієнтів із НАЖХП та НАЖХП у поєднанні з ГХ II стадії порівняно з особами з високою смаковою чутливістю до хлориду натрію в аналогічних групах. Добова екскреція іонів натрію з сечею у групі ІБ вища, ніж у Б групі ПЗО ($p<0,05$) та у ІА групі ($p<0,05$). Найвищий показник добової екскреції іонів натрію з сечею виявлено у ІБ групі порівняно з ІБ групою ($p<0,05$) та ІІ А групою ($p<0,05$), таблиця 3.7.

Таблиця 3.7

Показники електролітного обміну в обстежених хворих залежно від чутливості до хлориду натрію ($M \pm m$; p)

Показники	ПЗО		І		ІІ	
	А	Б	А	Б	А	Б
Натрій плазми, ммоль/л	139,6 $\pm$ 2,3	140,4 $\pm$ 2,2	140,3 $\pm$ 2,8	141,2 $\pm$ 1,9 3	142,2 $\pm$ 1,1	149,6 $\pm$ 2,0 2,4
Калій плазми, ммоль/л	4,4 $\pm$ 0,4	4,4 $\pm$ 0,2	4,2 $\pm$ 0,1	4,2 $\pm$ 0,3 3	4,1 $\pm$ 0,3	4,0 $\pm$ 0,3
Добовий діурез, мл	1394 $\pm$ 35	1395 $\pm$ 35	1459 $\pm$ 20	1464 $\pm$ 30 3	1598 $\pm$ 22	1874 $\pm$ 26 2,4
Добова екскреція іонів натрію з сечею, ммоль/л	190 $\pm$ 13,0	215 $\pm$ 10,0	245 $\pm$ 5,2	280 $\pm$ 4,5 1,3	252 $\pm$ 5,2	300 $\pm$ 5,1 2,4

Примітки: 1 – показники між ІА та ІБ групами статистично вірогідно відрізняються ($p<0,05$);

2 – показники між ІІА та ІІБ групами статистично вірогідно відрізняються ($p<0,05$);

3 – показники між Б групою ПЗО та ІБ групою статистично вірогідно відрізняються ($p<0,05$);

4 – показники між ІБ та ІІБ групами статистично вірогідно відрізняються ($p<0,05$).

Розподіл пацієнтів залежно від ПСЧКС представлений у таблиці 3.8. та показує збільшення відсотка пацієнтів із високим показником смакової чутливості до кухонної солі з поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст.

Таблиця 3.8

**Розподіл пацієнтів залежно від показника смакової чутливості до кухонної солі
(n, %)**

% хлориду натрію	ПЗО				I				II			
	А		Б		А		Б		А		Б	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
0,0025	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,005	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,01	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,02	1	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,04	3	15	—	—	5	14,70	—	—	2	7,69	—	—
0,08	5	25	—	—	9	26,47	—	—	8	30,76	—	—
0,16	9	45	—	—	12	35,29	—	—	6	23,07	—	—
0,32	2	10	—	—	8	23,52	—	—	10	38,46	—	—
0,64	—	—	5	50	—	—	12	40,00	—	—	5	11,90
1,28	—	—	4	40	—	—	8	26,66	—	—	20	47,61*
2,56	—	—	1	10	—	—	6	20,00	—	—	10	23,80*
5,12	—	—			—	—	4	13,33	—	—	7	16,66*

Примітка. * — показники між I та II групами статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

При розрахунку середнього відсотка розчину хлориду натрію при визначенні показника смакової чутливості до кухонної солі у досліджуваних групах виявлено, що при поєднаному перебігу НАЖХП та ГХ II ст. середній відсоток хлориду натрію є найвищим і становить 2,14%, що на 35,04% більше, ніж у I Б групі ($p < 0,01$).

Середній відсоток розчину хлориду натрію при визначенні показника смакової чутливості до кухонної солі у досліджуваних групах представлено на рисунку 3.1.

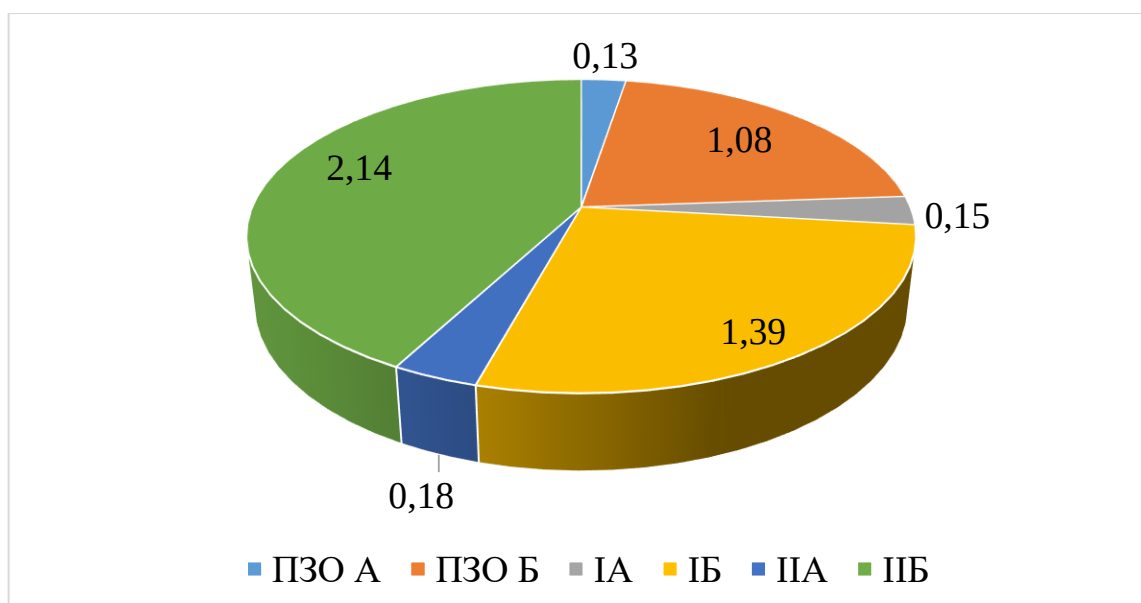


Рис. 3.1. Середній відсоток розчину хлориду натрію при визначенні показника смакової чутливості до кухонної солі у обстежених хворих

При опитуванні пацієнтів про споживання хлориду натрію виявлено вищі бали при самооцінці споживання кухонної солі та самооцінці сольового апетиту в осіб із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Бали при визначенні самооцінки споживання кухонної солі та самооцінки сольового апетиту в обстежуваних хворих

Група обстежуваних хворих	Самооцінка споживання кухонної солі, бали	Самооцінка сольового апетиту в осіб, бали
ПЗО А	1,12±0,01	1,55±0,02
ПЗО Б	1,87±0,02	2,15±0,01
І А	1,67±0,01	1,98±0,02
І Б	2,44±0,03 _{1,3}	3,48±0,03 _{1,3}
ІІ А	1,79±0,02	2,13±0,02
ІІ Б	2,78±0,01 _{2,4}	3,85 ±0,02 _{2,4}

Примітки: ₁ – показники між ІА та ІБ групами статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$);

- 2 – показники між ПА та ПБ групами статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$);
- 3 – показники між Б групою ПЗО та ІБ групою статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$);
- 4 – показники між ІБ та ПБ групами статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

Таким чином, у осіб із НАЖХП та ГХ II ст. має місце зниження смакової чутливості до хлориду натрію, про що свідчить підвищення рівня натрію в крові, збільшення відсотка пацієнтів із високим показником смакової чутливості до кухонної солі та високий середній відсоток хлориду натрію, підвищення добової екскреції іонів натрію з сечею, та відзначаються вищі бали при опитуванні хворих щодо споживання хлориду натрію.

Резюме: у клінічній картині відзначається переважання астено-вегетативного синдрому, погіршення трофологічного статусу (має місце ожиріння, з переважанням абдомінального типу), що розцінюється нами як вірогідний прояв інсулінорезистентності, спостерігається гіперінсулінемія та підвищення індексу НОМА-IR, достовірно вищі рівні загального холестерину, ЛПНЩ та значення КА у осіб із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію.

Даний розділ викладений у публікаціях:

1. Взаємозв'язок антропометричних показників та порогу смакової чутливості до кухонної солі у пацієнтів з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, М.І. Фатула, О.А. Рішко, Б.В. Безушко // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Том 20, №3 (79). – С. 120–123 (*здобувач самостійно провела підбір хворих, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріал до друку*).
2. Mashura H.Y. Cechy niealkoholowego stłuszczenia wątroby w połączeniu z nadciśnieniem tętniczym / H.Y. Mashura // Wiadomości Lekarskie. – 2015. –

Nr 3, cz. II. – S. 437 (*здобувач самотійно проводила огляд та аналіз даних літератури, написала та підготувала тези до друку*).

3. Неалкогольна жирова хвороба печінки і гіпертонічна хвороба / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, А.С. Січка, Я.І. Ігнатко, А.В. Курах // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць VIII міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф. / За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород, 2015. – С. 312–316 (*здобувач самотійно провела підбір хворих, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріал до друку*).

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ІІ СТАДІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД СМАКОВОЇ ЧУТЛИВОСТІ ДО ХЛОРИДУ НАТРІЮ

Для оптимізації та індивідуалізації лікування пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ ІІ ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію хворі були поділені наступним чином: ПА група (n=26) – пацієнти із НАЖХП у поєднанні з ГХ ІІ ст. та високою смаковою чутливістю до хлориду натрію (ПСЧКС >0,16 та 0,16-0,32), лікування якої включало: модифікацію способу життя та основну терапію (метформін 500 мг 2 рази на добу, урсодезоксихолева кислота 10 мг/кг/добу, розувастатин у дозі 10 мг/добу, лізиноприл у дозі 10 мг 1 р/добу зранку) та ІІБ група (n=42) – пацієнти з НАЖХП у поєднанні з ГХ ІІ ст. та низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію (ПСЧКС <0,32), лікування якої окрім модифікації способу життя та основної схеми терапії додатково включало заміну кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм та прийом індапаміду 1,5 мг 1 р/добу зранку. Контроль та ефективність лікування оцінювали через 6 та 12 місяців.

4.1. Клінічна ефективність терапії у хворих із НАЖХП у поєднанні з ГХ ІІ ст. з різною чутливістю до хлориду натрію

За результатами вивчення ефективності комплексного лікування хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ ІІ ст. з різною чутливістю до хлориду натрію була виявлена наступна динаміка клінічних синдромів неалкогольної жирової хвороби печінки (рис. 4.1), зокрема після курсу лікування покращення самопочуття відзначили – 23 (88,46%) хворих ПА групи і 41 (97,61%) хворий ІІБ групи.

При аналізі клінічної ефективності комплексної терапії у хворих ПА групи відзначається позитивний ефект, що проявляється у зменшенні астено-вегетативного синдрому на 13,63% через 6 місяців та на 22,72% через 12 місяців ($p<0,05$),

диспептичного синдрому – на 16,00% через 6 місяців та на 36,00% через 12 місяців ($p<0,01$). Абдомінально-больовий синдром зменшився на 13,63% через 6 місяців та 40,90% через 12 місяців ($p<0,01$). Гепатомегалія зменшилася лише через 12 місяців на 7,7% ($p>0,05$).

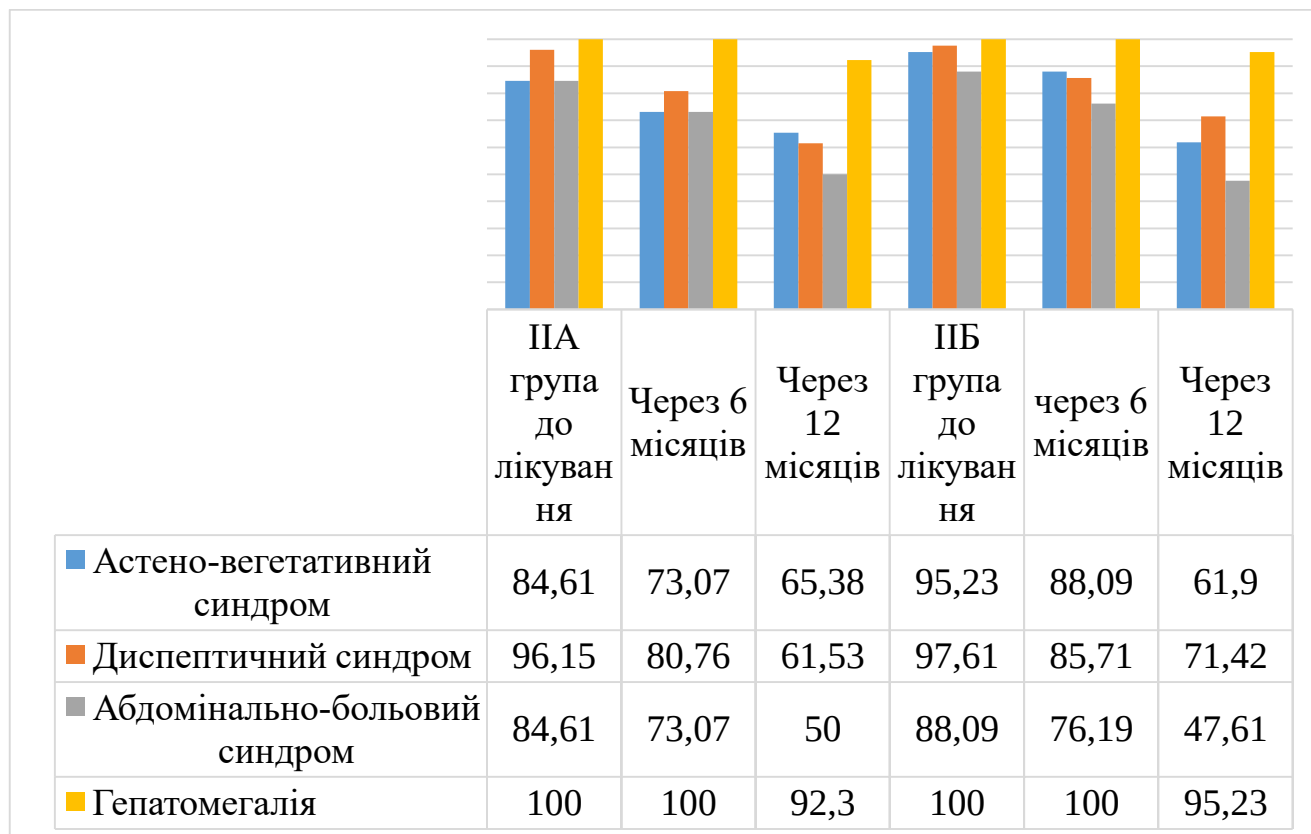


Рис. 4.1. Динаміка клінічних синдромів НАЖХП у пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію під впливом комплексного лікування

Оцінюючи ефективність проведеної терапії у пацієнтів ПБ групи, ми встановили, що частота проявів астено-вегетативного синдрому зменшилася на 7,49% через 6 місяців та на 34,99% через 12 місяців ($p<0,01$), диспептичного синдрому – на 12,19% та 26,83% відповідно ($p<0,05$). Абдомінально-больовий синдром зменшився на 13,50% через 6 місяців та 45,95% через 12 місяців ($p<0,01$). Гепатомегалія зменшилася лише через 12 місяців на 4,77% ($p>0,05$).

Вірогідним є зменшення прояву астено-вегетативного синдрому у пацієнтів ПБ групи порівняно з пацієнтами ПА групи на 35,06% через 12 місяців лікування ($p>0,01$).

Отже, рекомендації щодо заміни кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм та додавання до схеми лікування індапаміду зменшують частоту виявлення астено-вегетативного синдрому у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію.

4.2. Динаміка трофологічного статусу у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною чутливістю до хлориду натрію на фоні лікування

Застосоване лікування сприяло вірогідному зменшенню антропометричних показників та покращенню трофологічного статусу пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст. через 12 місяців ($p < 0,05$). Результати лікування через 6 місяців виявилися статистично не достовірними ($p > 0,05$). За даними статистичного аналізу, у пацієнтів ПА групи через 12 місяців лікування мало місце зменшення ІМТ на 8,38% ($p < 0,05$), ОТ на 7,03% ($p < 0,05$), індексу ОТ/ОС – на 14,67% ($p < 0,05$). Відзначене зниження вмісту жиру в організмі на 11,82% ($p < 0,05$) та зниження індексу ожиріння тіла на 4,15% ($p < 0,05$).

У хворих ПБ групи через 12 місяців лікування виявлене достовірне зниження ІМТ на 12,82% ($p < 0,05$). ОТ та індекс ОТ/ОС зменшилися на 11,57% та 17,39% відповідно ($p < 0,05$). На 14,68% після лікування зменшився відсоток жиру в організмі та на 11,29% знизився індекс ожиріння тіла ($p < 0,05$).

При оцінці ефекту лікування на антропометричні показники хворих ПА та ПБ груп відзначається зниження ІМТ на 34,63% в ПБ групі порівняно з ПА групою ($p < 0,05$). Показник ОТ та індекс ОТ/ОС у ПБ групі покращився на 39,23% та на 15,64% порівняно з ПА групою ($p < 0,05$). Також є більш суттєвим зниження показників ВФ у ПБ групі на 19,48% та ВАІ у 2,7 ($p < 0,05$) рази відповідно порівняно з ПА групою.

У таблиці 4.1 представлено динаміку показників трофологічного статусу на фоні лікування пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію.

Зміна показників трофологічного статусу у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію залежно від лікування ($M \pm m$; p)

Показники, од	ПА			ПБ		
	До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування	
		Через 6 місяців	Через 12 місяців		Через 6 місяців	Через 12 місяців
ІМТ, кг/м ²	32,2±0,8	31,90±0,8	29,5±0,9 ₁	34,3±1,0	33,20±0,9	29,9±1,1 ₂
ОТ, см	103,8±6,7	100,4±5,8	96,5±4,2 ₁	110,6±10,1	104,3±6,8	97,8±5,1 ₂
ОТ/ОС, од	1,09±0,06	1,01±0,05	0,93±0,03 ₁	1,15±0,05	1,08±0,04	0,95±0,02 ₂
BF %	34,25±0,04	33,45±0,08	30,20±0,06 ₁	35,75±0,05	33,90±0,0 ₅	30,50±0,04 ₂
BAI	30,10±0,04	29,50±0,04	28,85±0,04 ₁	32,75±0,06	31,15±0,0 ₅	29,05±0,05 ₂

Примітки: ₁ – показники ПА групи до та через 12 місяців лікування статистично вірогідно відрізняються (p<0,05);

₂ – показники ПБ групи до та через 12 місяців лікування статистично вірогідно відрізняються (p<0,05).

Враховуючи вищенаведені дані, можна стверджувати, що етіопатогенетично обґрунтоване комплексне лікування пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію сприяло зниженню маси тіла, зменшенню ожиріння, в тому числі абдомінального його типу, у даної категорії пацієнтів. Тому доцільно рекомендувати заміну кухонної солі на сольову суміш з зниженим вмістом натрію та збагачену калієм та застосування індапаміду при лікуванні пацієнтів з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію у пацієнтів з поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст.

4.3. Динаміка функціонального стану та структурного ураження печінки у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною чутливістю до хлориду натрію на фоні лікування

При оцінці впливу лікування на функціональні показники печінки (табл. 4.2) результати через 6 місяців виявилися статистично не достовірними ($p > 0,05$). Через 12 місяців лікування має місце достовірне зниження рівня загального білірубіну у пацієнтів ПА групи на 15,90%, рівень прямого білірубіну знизився на 12,5%, а рівень непрямого – на 16,99% ($p < 0,05$). Рівень АСТ знизився у 1,5 раза, рівень АЛТ – у 2,1 раза ($p < 0,05$). Коефіцієнт де Рітиса наближується до норми і становить $1,22 \pm 0,005$ ($p < 0,05$).

Відзначено позитивний ефект терапії і на синдром холестазу: рівень лужної фосфатази знизився у 1,3 раза ($p < 0,05$). Тимолова проба після лікування становила $3,0 \pm 0,133$ у.о. проти $4,01 \pm 0,133$ у.о. до лікування ($p < 0,05$).

У пацієнтів ПБ групи після 12 місяців лікування рівень загального білірубіну знизився на 15,11%, прямого – на 12,36%, непрямого – на 16,00%. Позитивно впливало лікування і на цитолітичний синдром. Рівень АСТ знизився у 1,9 раза, АЛТ – майже у 1,4 раза ($p < 0,05$). Коефіцієнт де Рітиса збільшився у 1,4 раза ($p < 0,05$). Рівень лужної фосфатази знизився у 1,3 раза ($p < 0,05$). Тимолова проба становила $3,01 \pm 0,134$ у.о. після лікування проти $4,02 \pm 0,135$ у.о. до лікування ($p < 0,05$).

Показники функціонального стану печінки у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною чутливістю до хлориду натрію на фоні лікування ($M \pm m$; p)

Показники, од	ПА			ПБ		
	До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування	
		Через 6 місяців	Через 12 місяців		Через 6 місяців	Через 12 місяців
Білірубін заг., мкмоль/л	21,5±1,17	20,5±1,09	18,08±1,02 ₁	22,5±1,15 ₂	21,3±1,12	19,1±1,01 ₂
Білірубін прямий, мкмоль/л	5,2±0,40	4,9±0,43	4,55±0,44 ₁	5,5±0,42 ₂	5,1±0,38	4,82±0,35 ₂
Білірубін непрямий, мкмоль/л	16,3±1,15	15,6±1,1	13,53±1,04 ₁	17,0±1,10 ₂	16,2±1,05	14,28±1,01 ₂
АСТ, ммоль/л*год	0,86±0,0025	0,72±0,0025	0,55±0,0025 ₁	0,86±0,0025 ₂	0,78±0,0025	0,60±0,00025 ₂
АЛТ, ммоль/л*год	0,95±0,0012	0,65±0,0012	0,45±0,0013 ₁	0,99±0,0011 ₂	0,72±0,0010	0,50±0,0012 ₂
Коеф. де Рітиса	0,90±0,005	1,10±0,005	1,22±0,005 ₁	0,87±0,004 ₂	1,08±0,005	1,2±0,05 ₂
ЛФ, ммоль/л*год	1,60±0,018	1,48±0,016	1,25±0,015 ₁	1,61±0,021	1,50±0,120	1,26±0,018 ₂
Тимолова проба, у.о.	4,01±0,133	3,59±0,133	3,0±0,133 ₁	4,02±0,135	3,68±0,135	3,01±0,134 ₂

Примітки: ₁ – показники ПА групи до та через 12 місяців лікування статистично вірогідно відрізняються (p<0,05);

₂ – показники ПБ групи до та через 12 місяців лікування статистично вірогідно відрізняються (p<0,05).

Проте відмінності показників між ПА та ПБ групами після лікування є статистично не вірогідні ($p < 0,05$).

Враховуючи це, можна зробити висновок, що додавання до схеми лікування пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію індапаміду та заміна кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм вірогідно не впливає на функціональні показники печінки.

У пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. через 12 місяців лікування зафіксовано перерозподіл пацієнтів у сторону покращення (за даними УЗД).

Показники структурного ураження печінки у пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. на фоні лікування представлені у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Динаміка структурного ураження печінки (за даними УЗД) у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію на фоні лікування (n, %)

Рівень структурного ураження печінки			Стеатоз	Стеатогепатит
ПА (n=26)	До лікування	n	18	8
		%	69,23	30,76
	Через 6 місяців	n	20	6
		%	76,92	23,07
	Через 12 місяців	n	23	3
		%	88,46 ₁	11,53 ₁
ПБ (n=42)	До лікування	n	28	14
		%	66,66	33,33
	Через 6 місяців	n	30	12
		%	71,42	28,57
	Через 12 місяців	n	36	6
		%	85,71 ₂	14,28 ₂

Примітки: χ^2_1 – показники ПА групи до та через 12 місяців лікування статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$);

χ^2_2 – показники ПБ групи до та через 12 місяців лікування статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

У ПА групі кількість пацієнтів із стеатозом через 12 місяців лікування достовірно збільшилася на 19,23% ($p < 0,05$), кількість пацієнтів із стеатогепатитом зменшилася на 19,23% ($p < 0,05$). У ПБ групі кількість пацієнтів зі стеатозом збільшилася на 19,05% ($p < 0,05$), відповідно кількість пацієнтів зі стеатогепатитом зменшилася на 19,05% ($p < 0,05$).

Статистично достовірної різниці рівня структурного ураження печінки між ПА та ПБ групами після 12 місяців лікування не спостерігалось ($p > 0,05$).

Враховуючи наявність позитивних змін даних УЗД печінки у пацієнтів обох груп, можна вважати, що застосування запропонованої схеми лікування мало позитивний ефект на рівень структурного ураження печінки, проте заміна кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм і додатковий прийом індапаміду вірогідно не впливають на зменшення стеатогепатиту у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію.

4.4. Динаміка вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію на фоні лікування

Оцінюючи вплив комплексного лікування на вуглеводний обмін у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію ми виявили, що рівень глюкози натще достовірно знизився в обох групах.

Показники вуглеводного обміну у пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. на фоні лікування представлено на рисунку 4.2.

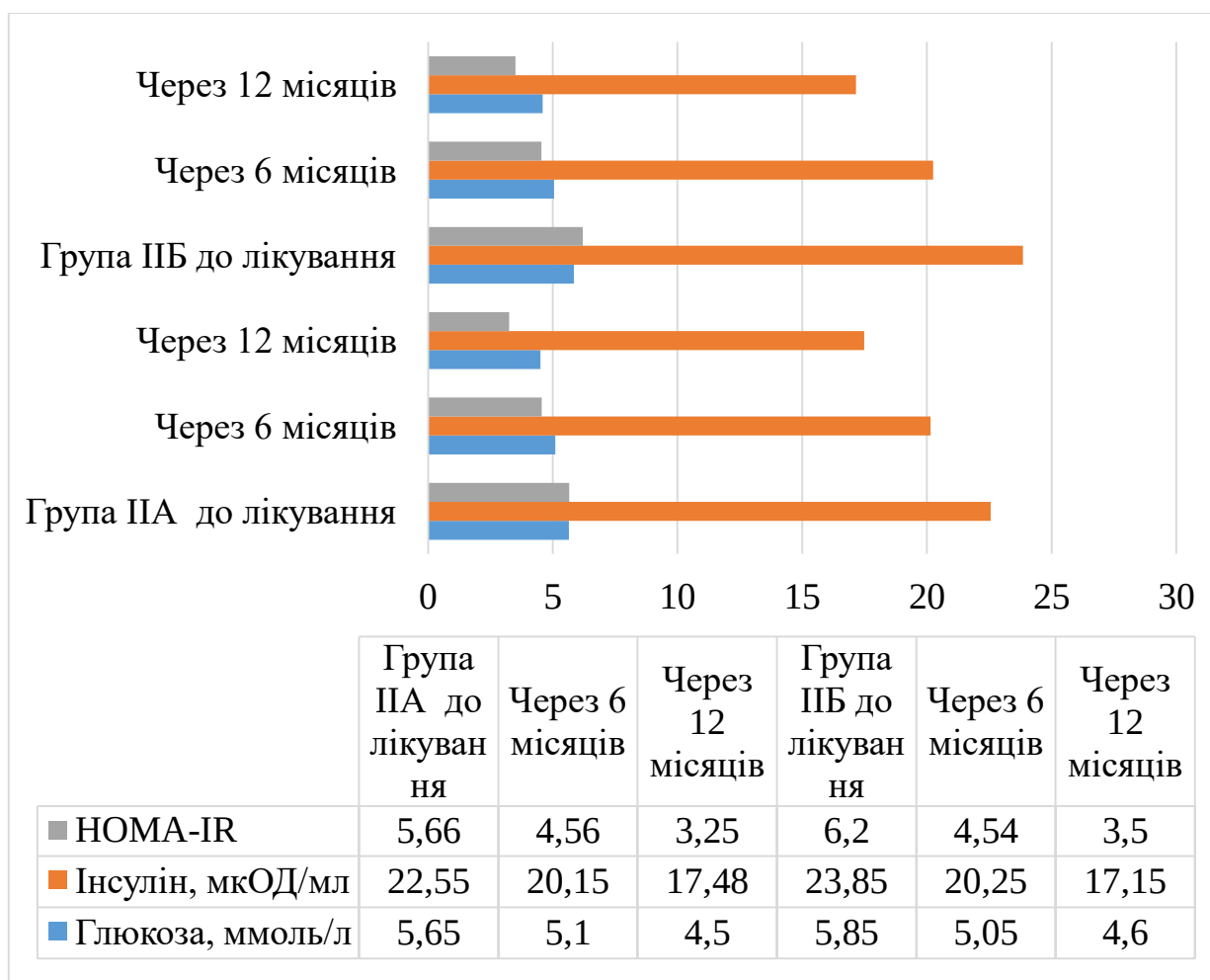


Рис. 4.2. Динаміка показників вуглеводного обміну у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію залежно від лікування

Рівень глюкози у ІА групі знизився на 9,73% ($p < 0,05$) через 6 місяців та на 20,35% ($p < 0,05$) через 12 місяців, а в ІБ групі на 13,67% ($p < 0,05$) через 6 місяців та на 21,36% ($p < 0,05$) через 12 місяців. Вірогідно знизився і рівень інсуліну в крові – у ІА групі на 10,64% ($p < 0,05$) через 6 місяців та на 22,48% ($p < 0,05$) через 12 місяців, тоді як у ІБ групі на 15,09% ($p < 0,05$) через 6 місяців та на 28,09% ($p < 0,01$) через 12 місяців. Індекс інсулінорезистентності також покращився в обох групах після проведеного лікування: у ІА групі НОМА-IR знизився на 19,43% ($p < 0,05$) через 6 місяців та на 42,57% ($p < 0,01$) через 12 місяців, а у ІБ – на 26,77% ($p < 0,05$) через 6 місяців та на 43,54% ($p < 0,01$) через 12 місяців.

Цікавим виявилось те, що зниження рівня інсуліну в крові та індексу інсулінорезистентності через 12 місяців лікування було вірогідно вище у ІІБ групі хворих, що, на нашу думку, було пов'язано з заміною кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм та додатковим прийомом індапаміду. Так, рівень інсуліну в крові хворих ІІБ групи вірогідно знизився на 19,97% більше, ніж у ІА групі ($p < 0,05$), а індекс НОМА-ІR у пацієнтів ІІБ групи знизився на 27,41% більше, ніж у ІА групі ($p < 0,05$).

Таким чином, схема етіопатогенетично обґрунтованого комплексного лікування пацієнтів із НАЖХП та ГХ ІІ ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію, яка включає заміну кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм та прийом індапаміду, ймовірно, здатна зменшити інсулінорезистентність та її наслідки.

Нами проаналізовано вплив комплексної терапії на показники ліпідного профілю пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ ІІ ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію

Пацієнти обох груп мали достовірне покращення показників на фоні лікування. Результати лікування через 6 місяців виявилися статистично не достовірними ($p > 0,05$). Через 12 місяців лікування у пацієнтів ІА групи має місце зниження рівня загального холестерину на 17,37% ($p < 0,05$), підвищення рівня ЛПВЩ на 26,68% ($p < 0,05$), зниження рівня ЛПНЩ на 14,96%, ($p < 0,05$), нормалізувався коефіцієнт атерогенності до рівня $3,38 \pm 0,11$, що нижче на 43,19% рівня до лікування ($p < 0,05$). Рівень тригліцеридів наблизився до оптимального і становив $1,83 \pm 0,011$ ммоль/л, на 40% нижче рівня до лікування ($p < 0,05$).

У пацієнтів ІІБ групи через 12 місяців лікування рівень загального холестерину зменшився на 24,26% ($p < 0,05$), рівень ЛПВЩ зріс на 27,35% ($p < 0,05$), а рівень ЛПНЩ знизився на 30,48%, ($p < 0,05$), що призвело до нормалізації КА, який став $3,40 \pm 0,09$, що нижче на 51,28% рівня до лікування ($p < 0,05$). Рівень ТГ знизився на 39,67% ($p < 0,05$).

Показники ліпідного обміну у пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з ГХ ІІ ст. на фоні лікування представлено у таблиці 4.4.

Показники ліпідного профілю у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію на фоні лікування ($M \pm m$; p)

Показники, од	ПА			ІІБ		
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Загальний холестерин, мкмоль/л	6,05±0,11	5,45±0,9	5,0±0,08 1	6,8±0,09	5,95±0,10	5,15±0,10 2
ЛПВЩ, ммоль/л	0,87±0,12	1,0±0,05	1,14±0,02 1	0,85±0,11	1,02±0,08	1,17±0,03 2
ЛПНЩ, ммоль/л	3,81±0,04	3,46±0,04	3,24±0,03 1	4,56±0,05	3,92±0,04	3,17±0,04 2
Тригліцериди (ТГ), ммоль/л	3,05±0,13	2,20±0,13	1,83±0,11 1	3,10±0,11	2,25±0,11	1,87±0,10 2
Коефіцієнт атерогенності (КА)	5,95±0,15	4,45±0,12	3,38±0,11 1	6,98±0,14	4,83±0,12	3,40±0,11 2

Примітки: 1 – показники ПА групи до та через 12 місяців лікування статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$);

2 – показники ІІБ групи до та через 12 місяців лікування статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

У пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію спостерігається суттєвіший ефект від проведеного лікування, що проявляється статистично достовірним зниженням рівнів загального холестерину на 28,40%, ЛПНЩ на 50,91% та значення КА на 15,77% порівняно з пацієнтами із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з високою смаковою чутливістю до хлориду натрію ($p < 0,05$).

Аналізуючи вищевикладені дані, можемо відзначити позитивний ефект через 12 місяців лікування на показники ліпідного профілю, а саме, достовірне зниження рівнів загального холестерину, ЛПНЩ та значення КА у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію при заміні кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм та прийомі індапаміду у дозі 1,5 мг/добу – як додаток до основної схеми терапії.

4.5. Динаміка електролітного обміну та смакової чутливості до хлориду натрію у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію на фоні лікування

При аналізі динаміки електролітного обміну та смакової чутливості до хлориду натрію ефект від застосованої комплексної терапії через 6 місяців був статистично не достовірний, $p > 0,05$.

У пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. через 12 місяців лікування рівень натрію в крові становив $139,5 \pm 2,3$ ммоль/л, що на 6,68% менше рівня до лікування ($p < 0,05$). Рівень калію в крові та об'єм добового діурезу до та після лікування достовірно не відрізнялися, $p > 0,05$.

Добова екскреція іонів натрію з сечею у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію через 12 місяців лікування вірогідно знизилася до показника $250 \pm 4,2$ ммоль/л, що на 16,66% менше, ніж до лікування, і є верхньою межею норми ($p < 0,05$).

Динаміку електролітного обміну у пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію на фоні лікування представлено у таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Динаміка електролітного обміну у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію на фоні лікування

Показники	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців
Натрій плазми, ммоль/л	149,6±2,0	145,1±2,0	139,5±2,3 1
Калій плазми, ммоль/л	4,0±0,3	4,2±0,3	4,4±0,3
Добовий діурез, мл	1874±26	1795±29	1768±33
Добова екскреція іонів натрію з сечею, ммоль/л	300±5,1	280±4,5	250±4,2 1

Примітка. 1 – показники до та через 12 місяців лікування статистично вірогідно відрізняються ($p<0,05$).

Також змінився розподіл пацієнтів при визначенні порога смакової чутливості до кухонної солі після 12 місяців лікування. Кількість пацієнтів із високим ПСЧКС після лікування зменшилася з 42 хворих з низькою смаковою чутливістю до 31, що є на 26,19% менше, ніж до лікування $p<0,05$.

З вищенаведених даних можемо зробити висновок, що при заміні кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм та прийомі індапаміду у дозі 1,5 мг/добу – як додаток до основної схеми терапії у пацієнтів відзначається достовірне зменшення ПСЧКС та підвищення смакової чутливості до хлориду натрію ($p<0,05$).

Показник смакової чутливості до кухонної солі у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою чутливістю до хлориду натрію на фоні лікування представлено у таблиці 4.6.

Показник смакової чутливості до кухонної солі у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою чутливістю до хлориду натрію на фоні лікування (n, %)

% розчину хлориду натрію	Пацієнти з НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою чутливістю до хлориду натрію (n=42)					
	До лікування		Через 6 місяців		Через 12 місяців	
	Абс.	%			Абс.	%
0,0025	—	—			—	—
0,005	—	—			—	—
0,01	—	—			—	—
0,02	—	—			—	—
0,04	—	—			—	—
0,08	—	—			1	2,38
0,16	—	—	1	2,38	4	9,52
0,32	—	—	3	7,14	6	14,28
0,64	5	11,90	20	47,61	18	42,85*
1,28	20	47,61	9	21,42	8	19,04*
2,56	10	23,80	5	11,90	3	7,14*
5,12	7	16,66	4	9,52	2	4,76*

Примітка. * – показники до та через 12 місяців лікування статистично вірогідно відрізняються ($p<0,05$).

Відзначається зменшення середнього відсотку розчину хлориду натрію при визначенні порога смакової чутливості до кухонної солі після лікування. Через 6 місяців лікування середній відсоток розчину хлориду натрію зменшився на 29,43% ($p<0,05$), через 12 місяців лікування – на 37,38%, $p<0,05$.

Динаміку середнього відсотку розчину хлориду натрію у пацієнтів з НАЖХП, поєднаною з ГХ II ст, з низькою смаковою чутливістю представлено на рисунку 4.3.

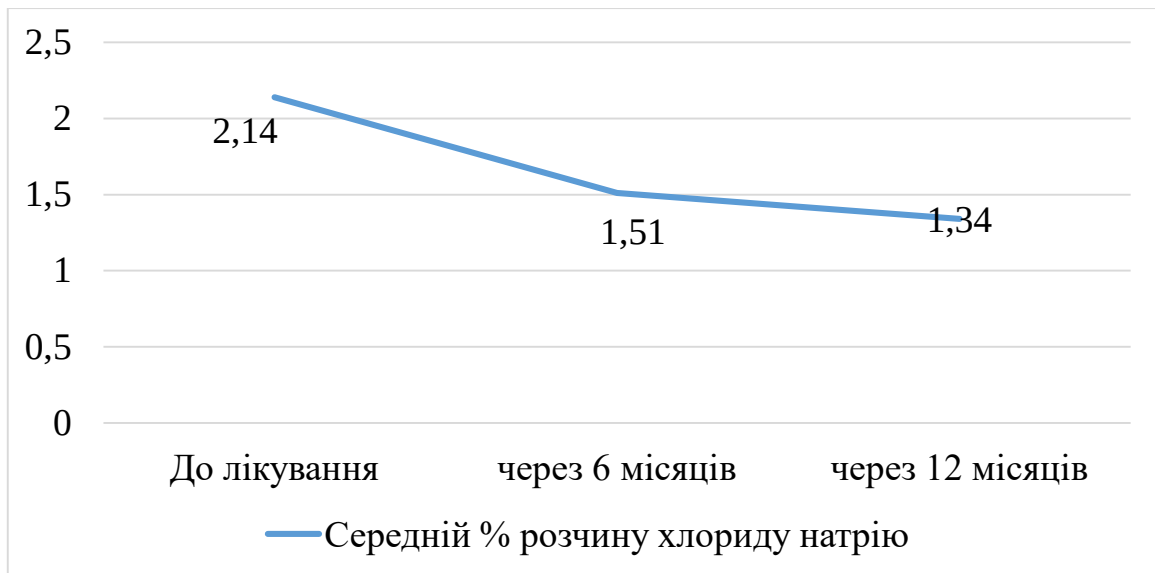


Рис. 4.3. Середній відсоток розчину хлориду натрію у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію на фоні лікування

Самооцінка сольового апетиту та самооцінка споживання кухонної солі представлені на рисунку 4.4. Через 12 місяців лікування самооцінка споживання кухонної солі зменшилася на 39,92% ($p < 0,05$), самооцінка сольового апетиту – на 27,53%, $p < 0,05$.

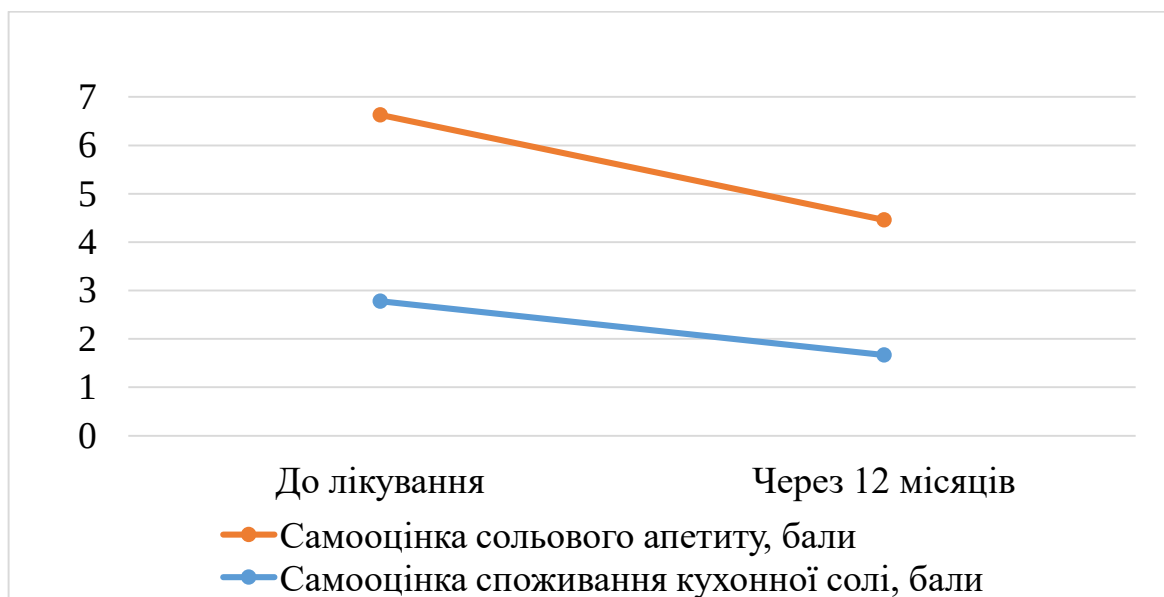


Рис. 4.4. Самооцінка сольового апетиту та самооцінка споживання кухонної солі на фоні лікування

Вищенаведені дані свідчать, що схема лікування даної категорії пацієнтів, у яку входить заміна кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачена калієм, а також індапамід, здатна підвищити чутливість до хлориду натрію, що проявляється у зменшенні ПСЧКС, середнього відсотка розчину хлориду натрію при визначенні ПСЧКС та добового натрійурезу.

Резюме: Застосована схема лікування пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ ІІ ст., яка додатково включає заміну кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм і прийом індапаміду у дозі 1,5 мг/добу зранку сприяє зменшенню частоти виявлення астено-вегетативного синдрому, покращенню трофологічного статусу пацієнтів (що підтверджувалося зменшенням: ІМТ, показника ОТ, співвідношення ОТ/ОС, відсотку жиру та індексу ожиріння тіла), зменшенню проявів інсулінорезистентності та дисліпідемії, а також підвищує смакову чутливість до хлориду натрію.

РОЗДІЛ 5

**ПОКАЗНИКИ ГЕМОДИНАМІКИ, КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ ТА
ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ
ПЕЧІНКИ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ II СТАДІЇ
ЗАЛЕЖНО ВІД СМАКОВОЇ ЧУТЛИВОСТІ ДО ХЛОРИДУ НАТРІЮ**

**5.1. Оцінка та динаміка показників артеріального тиску та
внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст.
з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію**

Показники артеріального тиску у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію до та після проведеного лікування представлено у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

**Динаміка артеріального тиску у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з
різною чутливістю до хлориду натрію на фоні лікування ($M \pm m$; p)**

Показники	ПА група			ПБ група		
	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців	До лікування	Через 6 місяців	Через 12 місяців
САТ	150,4±3,2	138,2±3,0	130,0±2,5 ₂	165,2±3,5 ₁	141,3±2,5	130,8±2,0 ₃
ДАТ	99,5±2,9	92,4±2,5	85,2±2,3 ₂	109,1±2,4 ₁	90,8±2,3	80,5±2,4 ₃
Середній АТ	116,46±2,6	77,14±2,5 ₂	70,27±2,5 ₂	127,8±3,6 ₁	73,47±3,5 ₃	63,74±3,2 ₃

Примітки: ₁ – показники між ПА та ПБ групами статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$);

₂ – показники ПА групи до та після лікування статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$);

₃ – показники ПБ групи до та після лікування статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

При оцінці артеріального тиску нами виявлені наступні відмінності: у пацієнтів із високою смаковою чутливістю до хлориду натрію показники САТ, ДАТ та середній АТ були вірогідно нижчими за аналогічні показники у групі хворих із низькою чутливістю до хлориду натрію ($p < 0,05$), що підтверджує факт, що надмірне споживання хлориду натрію призводить до підвищення артеріального тиску [5, 15, 66]. А саме: рівень систолічного артеріального тиску у пацієнтів ПБ групи становив $165 \pm 3,5$ мм рт. ст. проти $150 \pm 3,2$ мм рт. ст. у пацієнтів ПА групи ($p < 0,05$); рівень діастолічного артеріального тиску у пацієнтів ПБ групи становив $109,1 \pm 2,4$ мм рт. ст. проти $99,5 \pm 2,9$ мм рт. ст. у пацієнтів ПА групи ($p < 0,05$), а середній артеріальний тиск становив $127,8 \pm 3,6$ мм рт. ст. у пацієнтів ПБ групи проти $116,46 \pm 2,6$ мм рт. ст. у пацієнтів ПА групи ($p < 0,05$).

Після проведеного лікування АТ у ПА групі пацієнтів змінився наступним чином: через 6 місяців САТ зменшився на 8,11%, через 12 місяців – на 13,56% ($p < 0,05$). ДАТ зменшився на 7,13% через 6 місяців та на 14,37% ($p < 0,05$) через 12 місяців, середній АТ зменшився на 33,76% через 6 місяців ($p < 0,05$) та на 39,66% через 12 місяців ($p < 0,05$). У ПБ групі пацієнтів рівень САТ зменшився на 14,46% через 6 місяців ($p < 0,05$) та на 20,82% через 12 місяців ($p < 0,05$). ДАТ зменшився на 16,77% через 6 місяців ($p < 0,05$) та на 26,21% через 12 місяців ($p < 0,05$), середній АТ зменшився на 42,51% через 6 місяців ($p < 0,05$) та на 50,12% через 12 місяців ($p < 0,05$).

У пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію мало місце більш виражене зниження рівнів АТ через 12 місяців лікування. Рівень САТ знизився на 34,87% більше, ніж у групі з високою смаковою чутливістю до хлориду натрію ($p < 0,05$). Рівень ДАТ у ПБ групі зменшився на 45,28% більше, ніж у ПА групі ($p < 0,05$), рівень середнього АТ у ПБ групі – на 20,86% порівняно з ПА групою ($p < 0,05$).

Таким чином, у осіб із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію комплексна терапія з заміною кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм та додатковим прийомом індапаміду достовірно знижує рівні артеріального тиску.

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію до та після лікування наведені у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію до та після лікування ($M \pm m$; p)

Показники	ПА група		ІІБ група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
КДР, см	5,42±0,18	5,34±0,14 ₂	5,45±0,15	5,40±0,13 ₃
КСР, см	3,51±0,12	3,27±0,11 ₂	3,56±0,15	3,31±0,13 ₃
КДО, мл	119±4,5	109±4,9 ₂	125±5,1	114±5,0 ₃
КСО, мл	51,70±3,86	46,85±3,76 ₂	52,10±3,78	49,89±3,80 ₃
ФВ, %	54,14±1,16	55,24±1,18 ₂	53,15±1,23	54,50±1,20 ₃
Товщина МШП, см	1,13±0,04	1,09±0,05 ₂	1,15±0,05	1,10±0,04 ₃
Товщина ЗСЛШ, см	1,12±0,05	1,08±0,04 ₂	1,14±0,06	1,09±0,05 ₃
ММЛШ, г	245,89±12,8	241,93±11,9 ₂	267,74±13,5 ₁	261,82±12,2 ₃
ВТСЛШ, у.о.	0,41±0,01	0,40±0,01 ₂	0,42±0,02	0,40±0,01 ₃
Передньо-задній розмір ЛП, см	4,28±0,11	4,26±0,10 ₂	4,32±0,09	4,29±0,10 ₃
іММЛШ, г/м ²	138,20±5,65	130,56±5,15 ₂	149,83±6,25 ₁	137,15±5,20 ₃
Об'єм ЛП, мл	68,85±4,15	62,96±3,95 ₂	75,20±3,35 ₂	68,40±4,0 ₃

Е, см/с	71,23±5,50	70,20±5,52 2	71,70±5,69	71,10±5,56 3
А, см/с	75,20±5,68	73,35±5,63 2	75,05±5,70	74,85±5,70 3
Е/А	0,94±0,02	0,95±0,01 2	0,94±0,01	0,94±0,01 3

Примітки: 1 – показники між ПА та ПБ групами статистично вірогідно відрізняються ($p<0,05$);

2 – показники ПА групи до та після лікування статистично вірогідно відрізняються ($p<0,05$);

3 – показники ПБ групи до та після лікування статистично вірогідно відрізняються ($p<0,05$).

Із наведених даних видно, що кінцево-сistolічний об'єм, кінцево-діастолічний об'єм, кінцево-сistolічний та кінцево-діастолічний розмір у досліджуваних групах статистично не відрізнялися ($p>0,05$). ФВ у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію та високою смаковою чутливістю до хлориду натрію статистично не відрізнялися ($p>0,05$).

Цікавим виявилось те, що ММЛШ у пацієнтів ПБ групи ($267,74\pm13,5$ г) є більшою, ніж ПА групи ($245,89\pm12,8$ г, $p<0,05$). Це може пояснюватися тим фактом, що у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію лівий шлуночок розтягнутий більшим об'ємом крові, тому і загальна маса його більша. Також у даних пацієнтів має місце більш виражена гіпертрофія лівого шлуночка. іММЛШ у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію на 7,76% більший, ніж у пацієнтів із високою смаковою чутливістю до хлориду натрію ($p<0,05$).

Об'єм ЛП у ПБ групі збільшений на 8,44% порівняно з ПА групою ($p<0,05$).

Таким чином, у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. при низькій смаковій чутливості до хлориду натрію спостерігається більша маса міокарда лівого шлуночка, вищий індекс ММЛШ та збільшений об'єм ЛП. Ці зміни можуть свідчити про те, що у них має місце більш виражена гіпертрофія ЛШ внаслідок роботи серця в

умовах навантаження більшим об'ємом крові, за рахунок надмірного споживання хлориду натрію з їжею і затримки рідини.

Згідно з наказом МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії" контроль Ехо-КГ дослідження проводився через 12 місяців лікування.

Після проведеного лікування показники Ехо-КГ у обох групах достовірно покращилися ($p < 0,05$). Проте відзначалося достовірне зменшення iММЛШ у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію. iММЛШ у ПБ групі зменшився на 8,46%, у ПА групі – на 5,52% ($p < 0,05$).

Комплексна схема лікування, яка включає заміну кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм та прийом індапаміду покращує показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, зменшує гіпертрофію лівого шлуночка у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію.

5.2. Оцінка та динаміка кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію на фоні лікування

При розрахунку серцево-судинного ризику у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію нами виявлено, що пацієнти ПА групи мали високий кардіоваскулярний ризик (9,40%), КВР у пацієнтів ПБ групи був дуже високим (12,24%), $p < 0,05$, що пояснюється вищим рівнем у них загального холестерину, систолічного артеріального тиску та переважанням абдомінального типу ожиріння з розвитком інсулінорезистентності внаслідок зниження смакової чутливості до хлориду натрію та підвищеним його споживанням з їжею.

Кардіоваскулярний ризик у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію до та після лікування представлено на рисунку 4.5.

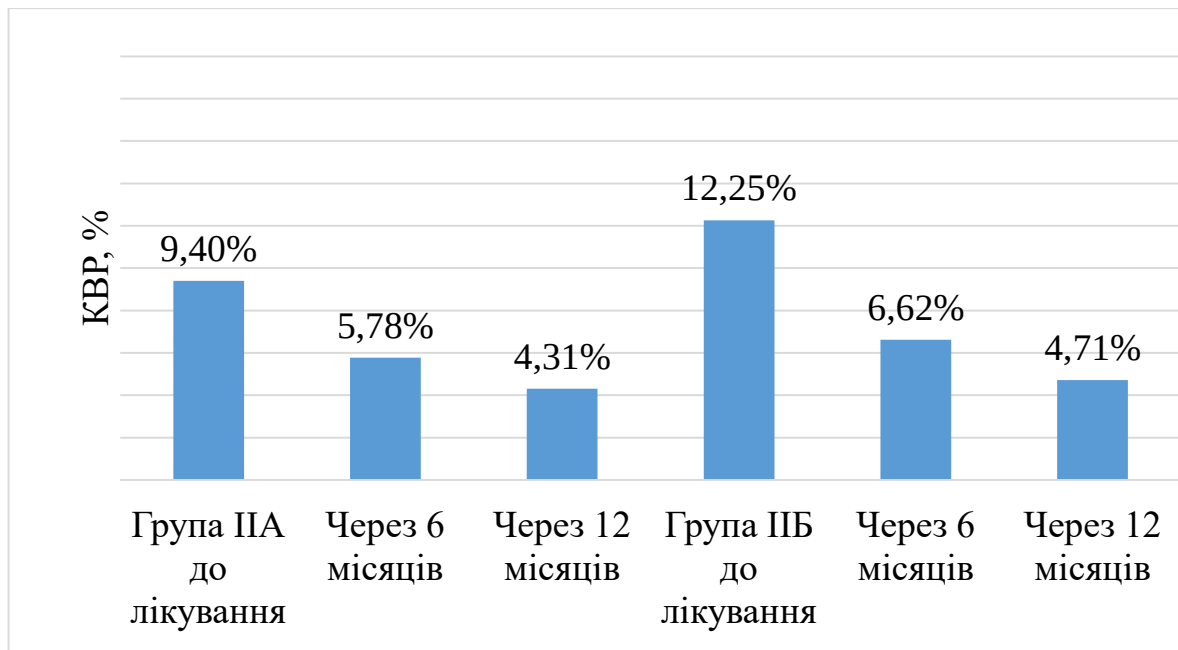


Рис. 5.1. Динаміка кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію залежно від лікування

Через 12 місяців лікування КВР у пацієнтів ПА групи зменшився на 54,15%, $p < 0,01$. КВР у пацієнтів ПБ групи зменшився на 61,13%, $p < 0,01$. Застосовуване комплексне лікування у ПБ групі пацієнтів сприяло суттєвішому зменшенню серцево-судинного ризику, який знизився на 11,41% більше порівняно з ПА групою, $p < 0,05$, що пояснюється достовірним зниженням рівня загального холестерину на 28,40%, рівня систолічного АТ на 20,86% порівняно з ПА групою ($p < 0,05$), а також зменшенням ожиріння (ІМТ зменшився на 34,36%, відсоток жиру в організмі – на 19,48%, індекс ожиріння тіла – у 2,7 рази), в тому числі абдомінального його типу (ОТ зменшився на 39,23%, співвідношення ОТ/ОС – на 15,64%).

Отже, схема лікування пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію з додатковою заміною кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм та прийомом індапаміду у дозі 1,5 мг/добу достовірно знижує кардіоваскулярний ризик у даній категорії пацієнтів.

5.3. Оцінка та динаміка показників якості життя у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію на фоні лікування

Відзначено достовірне погіршення якості життя у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. при надмірному споживанні хлориду натрію, $p < 0,05$ (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Показники якості життя за опитувальником MOS SF-36 в балах до та після лікування ($M \pm m$; p)

Показники	ПА група		ПБ група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
PF (фізичне функціонування)	69,0 $\pm$ 2,0	79,2 $\pm$ 1,4 2	60,4 $\pm$ 1,3 1	76,7 $\pm$ 1,8 3
RP (рольове функціонування, зумовлене фізичним станом)	53,5 $\pm$ 1,7	65,0 $\pm$ 1,2 2	45,3 $\pm$ 2,7 1	59,5 $\pm$ 3,0 3
BP (інтенсивність болю)	59,9 $\pm$ 1,9	72,4 $\pm$ 2,3 2	51,8 $\pm$ 2,7 1	68,5 $\pm$ 2,8 3
GH (загальний стан здоров'я)	50,6 $\pm$ 2,1	65,3 $\pm$ 1,8 2	41,5 $\pm$ 3,3 1	56,8 $\pm$ 2,0 3
VT (життєва активність)	51,3 $\pm$ 2,6	70,7 $\pm$ 2,2 2	49,9 $\pm$ 2,2	70,0 $\pm$ 1,8 3
SF (соціальне функціонування)	70,9 $\pm$ 2,8	79,1 $\pm$ 2,5 2	60,5 $\pm$ 2,0 1	70,5 $\pm$ 1,9 3
RE (рольове функціонування, зумовлене емоційним станом)	49,3 $\pm$ 2,8	60,5 $\pm$ 2,7 2	41,7 $\pm$ 1,9 1	55,2 $\pm$ 2,4 3
MH (психічне здоров'я)	58,6 $\pm$ 2,9	68,4 $\pm$ 2,6 2	50,3 $\pm$ 2,0 1	65,9 $\pm$ 1,8 3

Примітки: 1 – показники між ПА та ПБ групами до лікування статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$);

2 – показники ПА групи до та після лікування статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$);

3 – показники ПБ групи до та після лікування статистично вірогідно відрізняються ($p < 0,05$).

У пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію до лікування статистично вірогідно нижчі показники фізичного компоненту здоров'я (1–4), ніж у групі з високою смаковою чутливістю до хлориду натрію ($p < 0,05$). Показник фізичного функціонування (PF) у пацієнтів ПБ групи до лікування становив $60,4 \pm 1,3$, а в ПА групі був вищим – $69,0 \pm 2,0$ ($p < 0,05$). Показник рольового функціонування, зумовленого фізичним станом (RP), був нижчим у пацієнтів ПБ групи, ніж у пацієнтів ПА групи ($45,3 \pm 2,7$ проти $53,5 \pm 1,7$; $p < 0,05$). Показник інтенсивності болю (BP) був вищим у осіб із високою смаковою чутливістю до хлориду натрію ($59,9 \pm 1,9$), ніж у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю ($51,8 \pm 2,7$; $p < 0,05$). Індекс загального стану здоров'я (GH) був нижчим у пацієнтів ПБ групи порівняно з пацієнтами ПА групи ($41,5 \pm 3,3$ проти $50,6 \pm 2,1$; $p < 0,05$). Знижені показники фізичного компоненту якості життя у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію дають підстави думати, що фізичний стан цих пацієнтів може значно обмежувати обсяг виконання повсякденної роботи.

Результати оцінки психічного компоненту здоров'я (MH) також відрізняються між ПБ та ПА групами. Показник соціального функціонування (SF) – $60,5 \pm 2,0$ проти $70,9 \pm 2,8$ ($p < 0,05$). Показник рольового функціонування, зумовленого емоційним станом (RE), – $41,7 \pm 1,9$ проти $49,3 \pm 2,8$ ($p < 0,05$). Показник психічного здоров'я (MH) – $50,3 \pm 2,0$ проти $58,6 \pm 2,9$ ($p < 0,05$). Показник життєвої активності (VT) достовірно не відрізнявся між порівнюваними групами – $49,9 \pm 2,2$ проти $51,3 \pm 2,6$ ($p > 0,05$). Зниження показників психічного компоненту здоров'я у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію дають підстави думати, що вони схильні до депресії, тривожних розладів, а також негативної оцінки перспективи свого життя, здоров'я та лікування.

Результати лікування оцінювалися через 12 місяців. Після проведеного лікування показники якості життя достовірно підвищилися у обох групах дослідження ($p > 0,05$). Проте привертає увагу те, що етіопатогенетично обґрунтоване лікування пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію привело до кращого результату щодо показників ЯЖ.

Показник фізичного функціонування після лікування у пацієнтів ПА групи виріс на 12,87%, тоді як у ПБ групі – на 21,25% ($p<0,05$). Показник рольового функціонування, зумовленого фізичним станом, у пацієнтів ПА групи виріс на 17,69%, а у пацієнтів ПБ групи – на 23,83% ($p<0,05$). Показник інтенсивності болю у осіб із високою смаковою чутливістю до хлориду натрію покращився на 17,26%, у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю покращився на 24,37% ($p<0,05$). Індекс загального стану здоров'я у пацієнтів ПБ групи зріс на 26,93%, у пацієнтів ПА групи – на 22,51% ($p<0,05$). Показник життєвої активності покращився на 27,43% у пацієнтів ПА групи і на 28,71% у пацієнтів ПБ групи ($p>0,05$). Проведене лікування справило позитивний ефект і на оцінку психічного компоненту здоров'я. Показник соціального функціонування після лікування зріс на 11,56% у пацієнтів ПА групи, і на 14,18% у пацієнтів ПБ групи ($p>0,05$). Показник рольового функціонування, зумовленого емоційним станом, збільшився на 18,51% у пацієнтів ПА групи і на 24,45% у пацієнтів ПБ групи ($p<0,05$). Показник психічного здоров'я покращився на 14,32% у пацієнтів ПА групи і на 23,67% у пацієнтів ПБ групи ($p<0,05$).

Таким чином, зменшене споживання хлориду натрію з їжею шляхом заміни кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм та посилене його виділення внаслідок прийому індапаміду позитивно впливає на показники якості життя пацієнтів з поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію.

Резюме: У хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію спостерігаються достовірно вищі рівні артеріального тиску, більш виражена гіпертрофія лівого шлуночка. Дані пацієнти відносяться до категорії дуже високого кардіоваскулярного ризику. Вищевказані порушення суттєво погіршують їх якість життя.

Етіопатогенетично обґрунтована комплексна терапія НАЖХП, поєднаної з ГХ II ст., у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію нормалізує показники артеріального тиску до цільових рівнів, зменшує гіпертрофію лівого шлуночка (за даними Ехо-КГ), знижує серцево-судинний ризик та покращує якість життя даних пацієнтів.

Даний розділ викладений у публікаціях:

- 1 Mashura H.Y. Quality of life in patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with essential hypertension considering taste sensitivity to sodium chloride / H.Y. Mashura, T.N. Hanych, A.A. Rishko // Wiadomości Lekarskie. – 2016. – Tom LXIX, nr 2 (cz. II.) – S. 204–207 *(здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку)*.
- 2 Машура Г.Ю. Якість життя хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич // Львівський клінічний вісник. – 2015. – №2 (10). – 3 (11). – С. 51–54 *(здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку)*.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Неалкогольна жирова хвороба печінки – одне із найбільш поширених хронічних уражень печінки невірусного та неалкогольного генезу, з широким спектром змін: від стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту та фіброзу з розвитком цирозу печінки. Частота виникнення НАЖХП у загальній популяції індустріально розвинених країн становить 20–40%, а у осіб із ожирінням вона зростає до 57,5–74,0% [20, 61, 69, 111, 130, 185, 198].

Неалкогольна жирова хвороба печінки та гіпертонічна хвороба – найчастіша комбінація патологій, які трапляються в осіб, що страждають на метаболічний синдром та ожиріння і обтяжують перебіг одна одної [17, 28, 68].

У численних дослідженнях показано, що пацієнти із НАЖХП є групою високого КВР, який збільшується за надмірного споживання хлориду натрію [3, 63, 84, 124, 129, 153].

Надмірне споживання хлориду натрію призводить до зниження смакової чутливості рецепторів язика до кухонної солі, що спричиняє її підвищене споживання з їжею [1, 6, 15, 47].

Наявні дані, що надмірне споживання хлориду натрію призводить до розвитку ожиріння, знижує чутливість тканин до інсуліну, викликаючи інсулінорезистентність та компенсаторну гіперінсулінемію, які запускають каскад спільних для розвитку НАЖХП та ГХ реакцій [13, 14, 26, 35, 42, 133, 153].

Також для осіб із надмірним споживанням хлориду натрію характерна дисрегуляція вегетативної нервової системи з переважанням впливу симпатичної нервової системи. Це в свою чергу призводить до посилення вже наявної ІР та гіперінсулінемії і створює хибне коло з розвитком як НАЖХП, так і ГХ [15].

Пацієнти із НАЖХП в поєднанні з ГХ та з надмірним споживанням хлориду натрію становлять особливу групу, стан якої характеризується важкістю перебігу, раннім розвитком ускладнень, погіршенням якості життя та необхідністю дороговартісної терапії [26, 32, 34, 70, 71, 155, 156, 180].

Лікувальних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ, враховуючи спільні патогенетичні ланки, недостатньо. Більшість терапевтичних підходів базуються на зменшенні проявів інсулінорезистентності та нормалізації артеріального тиску, а з метою зниження ризику ССЗ призначають засоби, що впливають на окремі складові метаболічного синдрому [2, 28, 46, 64, 68, 165].

В доступних джерелах ми не знайшли праць, в яких би комплексно досліджувалась тактика ведення хворих на НАЖХП, поєднану з ГХ, залежно від смакової чутливості до хлориду натрію, отже це питання залишається недостатньо вивченим та актуальним. Саме з цих причин смакову чутливість до хлориду натрію у пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ слід враховувати при підборі патогенетично обґрунтованого лікування.

Тому метою нашого дослідження було оптимізувати діагностику та підвищити ефективність лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою шляхом визначення смакової чутливості до хлориду натрію.

У роботі відображено результати комплексного обстеження 132 пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки та неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії, які перебували на стаціонарному лікуванні у терапевтичному, гастроентерологічному та кардіологічному відділеннях центральної міської клінічної лікарні м. Ужгорода або звертались амбулаторно на кафедру факультетської терапії ДВНЗ «УжНУ».

Пацієнти були розподілені наступним чином: групу порівняння (I) склали 64 хворих на НАЖХП, дослідну групу (II) – 68 хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст., контрольну групу – 30 практично здорових осіб.

Середній вік пацієнтів, залучених у дослідження становив $53,3 \pm 7,0$ року. Серед хворих було 57 (43,18%) чоловіків і 75 (56,81%) жінок. Найбільша кількість пацієнтів обох груп знаходилась у віковому діапазоні від 50 до 59 років (41,66%). Середній вік осіб контрольної групи становив $49,5 \pm 6,9$ року. Гендерний і віковий склад пацієнтів обох дослідних груп та контрольної групи практично здорових осіб достовірно не

відрізнявся ($p > 0,05$). Тривалість захворювання становила від 3 до 15 років, у середньому $6,9 \pm 4,5$ року.

Обстеження хворих проводилося на основі розробленого нами алгоритму, який включав загальноклінічне обстеження хворих із визначенням антропометричних індексів, біохімічні методи (визначення показників функціонального стану печінки, вуглеводного обміну, ліпідного обміну), неінвазивна оцінка морфології печінки (тест ФіброМакс); визначення споживання хлориду натрію з їжею; інструментальні методи: ультразвукова діагностика органів черевної порожнини, комп'ютерна томографія, електрокардіографія та ехокардіографія; аналітико-статистичний аналіз.

Обстеження хворих проводили на початку включення в дослідження та через 6 та 12 місяців лікування. У вказані терміни проводили весь встановлений комплекс клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень.

Усім особам визначався поріг смакової чутливості до кухонної солі за методикою R. Henkin et al. [135], після чого хворі були розподілені на підгрупи залежно від порога смакової чутливості до кухонної солі таким чином: пацієнти з високою смаковою чутливістю до хлориду натрію, куди належить низький і середній ПСЧКС (підгрупа А), та пацієнти з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію, куди належить високий ПСЧКС (підгрупа Б).

У хворих на НАЖХП низький і середній ПСЧКС виявлявся у 53,1%, а високий ПСЧКС у 46,8% пацієнтів ($p < 0,05$). Серед осіб із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. частка осіб із низьким і середнім ПСЧКС становила 38,2%, а частка осіб з високим ПСЧКС була найбільшою – 61,7% ($p < 0,05$).

Після визначення ПСЧКС ми сформували 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.

Хворим на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. було призначено етіопатогенетично обґрунтоване комплексне лікування залежно від смакової чутливості до хлориду натрію.

Лікування пацієнтів ІА групи включало модифікацію способу життя (зниження маси тіла, гіпокалорійну дієту, дозоване фізичне навантаження) та призначення основної схеми терапії: метформін, 500 мг 2 рази на добу (для усунення проявів інсулінорезистентності); урсодезоксихолева кислота, 10 мг/кг/добу за дві години до нічного сну (з цитопротекторною, імуномодулюючою метою, а також для посилення гіполіпідемічної дії та нівелювання побічних ефектів від неї); розувастатин в дозі 10 мг/добу (в якості гіполіпідемічного препарату); лізиноприл у дозі 10 мг 1 р/добу зранку, із врахуванням його подвійного механізму виведення (нирки і печінка; застосування лізиноприлу не вимагає контролю їх функціонального стану).

Лікування ІБ групи передбачало на тлі модифікації способу життя та основної схеми лікування додатково заміну кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм і застосування індапаміду 1,5 мг 1 р/добу зранку, який є метаболічно нейтральним, з метою зменшення реабсорбції натрію в канальцях нирок та зниження ПСЧКС.

Динаміку показників та ефективність запропонованої етіопатогенетично обґрунтованої комплексної терапії оцінювали через 6 та 12 місяців лікування.

Згідно із сучасними уявленнями про клінічні прояви та перебіг НАЖХП, найчастіше симптоми є неспецифічні. Астено-вегетативний синдром є характерною ознакою і виявляється у більшій половині пацієнтів з НАЖХП [20, 61, 76, 166, 197]. Також переважання у клінічній картині астено-вегетативного синдрому характерно і для пацієнтів з підвищеним споживанням хлориду натрію [15]. У нашій роботі підтверджуються дані, викладені в згаданих дослідженнях.

При аналізі клінічних особливостей неалкогольної жирової хвороби має місце більш виражена клінічна симптоматика у осіб із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію. Астено-вегетативний синдром траплявся у 73,52% хворих ІА групи та у 86,66% пацієнтів ІБ групи, $p < 0,05$. При поєднаному перебігу НАЖХП та ГХ II ст. частота виявлення астено-вегетативного синдрому становила 84,61% у ІА групі та

95,23% у ІБ групі, $p < 0,05$. Диспептичний синдром зустрічався у 97,05% пацієнтів ІА групи і у 96,66% пацієнтів ІБ групи. У хворих ІА і ІБ груп – 96,15% та 97,61% відповідно. Абдомінально-больовий синдром був присутнім у 82,35% і 83,33% пацієнтів ІА та ІБ груп і у 84,61% та 88,09% у ІА та ІБ груп. Із однаковою часткою виявляли гепатомегалію у хворих обох груп.

Клінічна картина у пацієнтів із НАЖХП та ГХ ІІ ст. через 12 місяців лікування значно покращилася. Ефективність лікування виявилася достовірно вищою стосовно астено-вегетативного синдрому у групі хворих із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію. Схема етіопатогенетично обґрунтованого лікування, яка додатково включала заміну кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм та застосування індапаміду у дозі 1,5 мг/добу у ІБ групі пацієнтів, вірогідно знижувала частоту проявів астено-вегетативного синдрому на 35,06% ($p < 0,05$), порівняно з ІА групою пацієнтів.

Таким чином, зменшення споживання хлориду натрію з їжею, що досягається шляхом дієти та заміни кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм, та посилене його виділення за допомогою індапаміду позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання і покращує загальний стан пацієнтів.

У доступній нам літературі не знаходимо даних стосовно вивчення трофологічного статусу, вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з ГХ залежно від смакової чутливості до хлориду натрію.

Уперше нами доведено вплив надмірного споживання хлориду натрію на трофологічний статус пацієнтів. Це підтверджує достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між показником смакової чутливості до хлориду натрію та ІМТ ($r=0,53$ при $p < 0,05$), ОТ ($r=0,51$ при $p < 0,05$), ОТ/ОС ($r=0,51$ при $p < 0,05$), загальним відсотком жиру в організмі ($r=0,55$ при $p < 0,05$), індексом ожиріння тіла ($r=0,56$ при $p < 0,05$) у осіб з ізольованим перебігом НАЖХП.

У осіб із НАЖХП у поєднанні з ГХ ІІ ст. виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між показником смакової чутливості до хлориду натрію та ІМТ ($r=0,54$ при $p < 0,05$), ОТ ($r=0,59$ при $p < 0,05$), ОТ/ОС ($r=0,51$ при $p < 0,05$),

загальним відсотком жиру в організмі ($r=0,58$ при $p<0,05$), індексом ожиріння тіла ($r=0,64$ при $p<0,05$).

Цікавим виявився факт, що антропометричні показники у групі хворих із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію були достовірно вищими, ніж у групі з високою смаковою чутливістю ($p<0,05$).

Аналіз ефективності проведеного етіопатогенетично обґрунтованого комплексного лікування щодо трофологічного статусу пацієнтів із НАЖХП, поєднану із ГХ II ст., виявив, що у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю ефективність лікування через 12 місяців була достовірно вища, ніж у пацієнтів з високою смаковою чутливістю до хлориду натрію ($p<0,05$). При оцінці результату лікування відзначається зниження ІМТ на 34,63% в ПБ групі порівняно з ПА групою ($p<0,05$). Показник ОТ та індекс ОТ/ОС у ПБ групі зменшився на 39,23% та 15,64% порівняно з ПА групою ($p<0,05$). Також є більш суттєвим зниження показників ВФ у ПБ групі на 19,48% та ВАІ у 2,7 ($p<0,05$) рази відповідно порівняно з ПА групою.

Таким чином, надмірне споживання хлориду натрію спричинює достовірне погіршення трофологічного статусу у пацієнтів з ізольованою НАЖХП та поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст., про що свідчить наявність ожиріння (за показниками ІМТ, ВФ та ВАІ) з переважанням саме абдомінального його типу (за показниками ОТ та співвідношенням ОТ/ОС), що розглядається як вірогідна ознака інсулінорезистентності.

Схема етіопатогенетично обґрунтованого комплексного лікування з додатковою заміною кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм та застосуванням індапаміду у дозі 1,5 мг/добу сприяла редукції маси тіла та зменшенню абдомінального типу ожиріння, тим самим знижуючи інсулінорезистентність у даної категорії пацієнтів.

Показники функціонального стану печінки у пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію статистично не відрізнялися. Проте мало місце збільшення рівня білірубіну, більш виражені синдроми цитолізу та холестази і вищий показник тимолової проби у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію

порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом НАЖХП та низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію ($p < 0,05$).

Під впливом комплексного лікування показники в групах пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. нормалізувалися. Проте відмінності показників між ПА та ПБ групами після 12 місяців лікування є статистично не вірогідні ($p < 0,05$). Враховуючи це, можна зробити висновок, що додавання до схеми лікування пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію індапаміду та заміна кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм вірогідно не впливає на функціональні показники печінки.

При дослідженні печінки (за даними УЗД, тесту ФіброМакс) у 71,96% пацієнтів виявляли стеатоз, у 28,03% хворих – стеатогепатит. Різниця у структурному ураженні печінки всередині груп залежно від смакової чутливості до хлориду натрію нами не виявлено.

Через 12 місяців лікування зафіксовано перерозподіл пацієнтів, за даними УЗД. Кількість пацієнтів із стеатозом через 12 місяців лікування достовірно збільшилася на 19,23% у ПА групі та 19,05% у ПБ групі ($p < 0,05$), кількість пацієнтів із стеатогепатитом зменшилася на 19,23% у ПА групі та 19,05% у ПБ групі ($p < 0,05$).

У роботі вперше оцінювалися показники вуглеводного обміну при ізольованому перебігу НАЖХП та НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. залежно від смакової чутливості до хлориду натрію.

Нами виявлене достовірне підвищення рівня інсуліну в групі хворих із НАЖХП та низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію – $21,51 \pm 0,29$ мкОД/мл проти $19,48 \pm 0,25$ мкОД/мл у осіб із високою смаковою чутливістю ($p < 0,05$). Встановлено достовірний кореляційний зв'язок слабкої сили між ПСЧКС та інсуліном у пацієнтів із НАЖХП ($r = 0,38$ при $p < 0,05$). Показник НОМА-IR був $5,1 \pm 0,25$ у осіб із низькою смаковою чутливістю та $4,50 \pm 0,22$ у осіб із високою смаковою чутливістю до хлориду натрію ($p < 0,05$). Виявлена достовірна слабка кореляційна залежність між ПСЧКС та показником інсулінорезистентності у осіб із НАЖХП ($r = 0,45$ при $p < 0,05$).

При поєднаному перебігу НАЖХП та ГХ II ст. із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію рівень інсуліну ($23,85 \pm 0,25$ мкОД/мл) перевищував рівень

інсуліну при високій смаковій чутливості ($22,55 \pm 0,26$ мкОД/мл, $p < 0,05$), показник НОМА-IR був $6,2 \pm 0,29$ та $5,66 \pm 0,30$ відповідно ($p < 0,05$). Нами виявлено достовірний кореляційний зв'язок між ПСЧКС і рівнем інсуліну ($r = 0,36$ при $p < 0,05$) та показником інсулінорезистентності у осіб із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. ($r = 0,40$ при $p < 0,05$).

Аналіз проведеного комплексного лікування показав достовірне зниження показників вуглеводного обміну у пацієнтів із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст., $p < 0,05$. Зменшення рівня інсуліну в крові та індексу інсулінорезистентності через 12 місяців лікування було вірогідно вище у групі хворих із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію, що, на нашу думку, було пов'язане з заміною кухонної солі на сольову суміш з зниженим вмістом натрію та збагачену калієм та додатковим прийомом індапаміду. Так, рівень інсуліну в крові пацієнтів ПБ групи вірогідно знизився на 19,97% більше, ніж у ПА групі ($p < 0,05$), а індекс НОМА-IR у пацієнтів ПБ групи знизився на 27,41% більше, ніж у ПА групі ($p < 0,05$).

Аналіз ліпідного спектра крові у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. залежно від смакової чутливості до хлориду натрію дозволив виявити, що у осіб із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію показники ліпідного обміну є вищі за аналогічні показники осіб із високою смаковою чутливістю до хлориду натрію як в I, так і в II групі, проте статистично не відрізняються ($p > 0,05$). Статистично достовірним є вищий рівень загального холестерину ($6,80 \pm 0,09$ ммоль/л у ПБ групі, у ПА групі – $6,05 \pm 0,11$, $p < 0,05$), рівень ЛПНЩ ($4,56 \pm 0,03$ ммоль/л у ПБ групі проти $3,81 \pm 0,04$ ммоль/л у ПА групі, $p < 0,05$). Коефіцієнт атерогенності у ПБ групі становив $6,98 \pm 0,14$, а у ПА групі – $5,95 \pm 0,15$, $p < 0,05$.

Застосоване нами комплексне лікування достовірно зменшує прояви дисліпідемії. У пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію ефект від лікування був результативнішим, що проявлялося статистично достовірним зниженням рівнів загального холестерину на 28,40%, ЛПНЩ на 50,91% та КА на 15,77% порівняно з пацієнтами з НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з високою смаковою чутливістю до хлориду натрію ($p < 0,05$).

Доцільно рекомендувати заміну кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм і прийом індапаміду у дозі 1,5 мг/добу для зменшення прояву дисліпідемії – як додаток до основної схеми лікування.

Аналізуючи показники електролітного обміну та смакову чутливість до хлориду натрію, ми встановили підвищення рівня натрію плазми, збільшення добового діурезу та достовірне підвищення добової екскреції іонів натрію з сечею у осіб із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію як у практично здорових осіб, так і у пацієнтів з ізольованою НАЖХП та НАЖХП, поєднаною з ГХ II ст. порівняно з особами з високою смаковою чутливістю до хлориду натрію в аналогічних групах. Наявне збільшення відсотка пацієнтів із високим ПСЧКС серед осіб із поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст. та вищі бали при самооцінці споживання кухонної солі та самооцінці сольового апетиту у осіб із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію ($p < 0,05$).

Схема етіопатогенетично обґрунтованого комплексного лікування даної категорії пацієнтів із заміною кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм та прийом індапаміду здатна підвищити смакову чутливість до хлориду натрію, що проявляється у зменшенні ПСЧКС, середнього відсотка розчину хлориду натрію та добового натрійурезу.

Надмірне споживання хлориду натрію з їжею призводить до достовірного підвищення артеріального тиску. Рівень систолічного артеріального тиску у пацієнтів ПБ групи становив $165 \pm 3,5$ мм рт. ст. проти $150 \pm 3,2$ мм рт. ст. у пацієнтів ПА групи ($p < 0,05$); рівень діастолічного артеріального тиску у пацієнтів ПБ групи становив $109,1 \pm 2,4$ мм рт. ст. проти $99,5 \pm 2,9$ мм рт. ст. у пацієнтів ПА групи ($p < 0,05$), а середній артеріальний тиск – $127,8 \pm 3,6$ мм рт. ст. у пацієнтів ПБ групи проти $116,46 \pm 2,6$ мм рт. ст. у пацієнтів ПА групи ($p < 0,05$).

У пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію мало місце більш виражене зниження рівнів АТ через 12 місяців лікування. Рівень САТ знизився на 34,87% більше, ніж у групі з високою смаковою чутливістю до хлориду натрію ($p < 0,05$). Рівень ДАТ у ПБ групі знизився на 45,28% більше, ніж у ПА групі ($p < 0,05$), рівень середнього АТ у ПБ групі – на 20,86% порівняно з ПА групою ($p < 0,05$).

Таким чином, у осіб із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію етіопатогенетично обґрунтована комплексна терапія з заміною кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм та додатковим прийомом індапаміду у дозі 1,5 мг/добу достовірно знижує рівні артеріального тиску.

Аналізуючи показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію, спостерігаємо більшу масу міокарда лівого шлуночка, вищий індекс ММЛШ та збільшений об'єм ЛП. Ці зміни можуть свідчити про те, що має місце більш виражена гіпертрофія ЛШ внаслідок роботи серця в умовах навантаження більшим об'ємом крові за рахунок надмірного споживання хлориду натрію з їжею і затримки рідини.

Через 12 місяців лікування показники Ехо-КГ у обох групах достовірно знизилися ($p < 0,05$). Проте відзначалося достовірне зменшення іММЛШ у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію. іММЛШ у ІІБ групі зменшився на 8,46%, у ІІА групі – на 5,52% ($p < 0,05$).

Комплексна схема лікування з заміною кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм та прийом індапаміду у дозі 1,5 мг/добу покращує показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, зменшує гіпертрофію лівого шлуночка (за даними Ехо-КГ) у пацієнтів із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію.

Пацієнти з поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст. з низькою чутливістю до хлориду натрію становлять групу дуже високого кардіоваскулярного ризику. Результати отримані в наших дослідженнях, перегукуються з науковими дослідженнями вчених (Фадєєнко Г.Д., 2013 р., Колесникова Е.В., 2014 р., Alderman М.Н., 2012 р.), де теж встановлено, що пацієнти з НАЖХП у поєднанні з ГХ є групою високого КРВ, а надмірне споживання хлориду натрію підвищує цей ризик.

За результатами оцінки кардіоваскулярного ризику у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію нами виявлено, що пацієнти ІІА групи мали високий кардіоваскулярний ризик (9,40%), КВР у пацієнтів ІІБ групи був дуже високим (12,24%), $p < 0,05$, що пояснюється вищим

рівнем у них загального холестерину, систолічного артеріального тиску та переважанням абдомінального типу ожиріння (середній показник ОТ – $110,6 \pm 9,9$, коефіцієнт ОТ/ОС – $1,15 \pm 0,05$) з розвитком інсулінорезистентності внаслідок зниження смакової чутливості до хлориду натрію та підвищенням його споживанням з їжею.

Через 12 місяців лікування КВР у пацієнтів ПА групи зменшився на 54,15%, $p < 0,01$, у пацієнтів ПБ групи – на 61,13%, $p < 0,01$. Застосоване комплексне лікування у ПБ групі пацієнтів сприяло суттєвішому зменшенню серцево-судинного ризику, який знизився на 11,41% більше порівняно з ПА групою ($p < 0,05$, що пояснюється достовірним зниженням рівня загального холестерину на 28,40%, рівня систолічного АТ на 20,86% більше порівняно з ПА групою ($p < 0,05$), а також суттєвішим зменшенням ожиріння (ІМТ зменшився на 34,36%, відсоток жиру в організмі – на 19,48%, індекс ожиріння тіла – у 2,7 раза), в тому числі абдомінального його типу (ОТ зменшився на 39,23%, співвідношення ОТ/ОС – на 15,64%), у порівнянні з ПА групою.

Оцінка якості життя, за даними опитувальника «SF-36», показала достовірно нижчі показники фізичного та психічного компонентів здоров'я, $p < 0,05$, у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію. Вищенаведені дані дають підстави вважати, що надмірне споживання хлориду натрію з їжею негативно впливає на фізичний стан цих пацієнтів і може значно обмежувати обсяг виконання повсякденної роботи, вони схильні до депресії, тривожних розладів, а також негативної оцінки перспективи свого життя, здоров'я та лікування. Зменшення споживання хлориду натрію з їжею шляхом заміни кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм і посилене його виділення внаслідок прийому індапаміду покращує показники якості життя даних пацієнтів.

Вищенаведене вказує на доцільність визначення споживання хлориду натрію та оцінки смакової чутливості до хлориду натрію у пацієнтів із НАЖХП, поєднаної з ГХ II ст. При виборі схеми лікування даної категорії пацієнтів необхідно враховувати смакову чутливість до хлориду натрію.

Необхідно підкреслити, що обмеження споживання хлориду натрію може стати суттєвим кроком первинної профілактики ожиріння, в тому числі його абдомінальної форми. Поглиблене вивчення впливу надмірного споживання хлориду натрію та зниження порога смакової чутливості на темпи розвитку та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби є актуальною темою і потребує подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

У дисертації наводиться наукове, теоретично обґрунтоване узагальнення результатів дослідження і сучасне науково-практичне вирішення актуального завдання внутрішньої медицини – оптимізація діагностики та лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою з урахуванням смакової чутливості до хлориду натрію.

1. Серед більшості хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. спостерігається зниження смакової чутливості до хлориду натрію, про що свідчить достовірне підвищення порога смакової чутливості до кухонної солі порівняно з пацієнтами з ізолюваним перебігом НАЖХП (61,7% проти 46,8%, $p < 0,05$) та підвищення екскреції іонів натрію з сечею, що корелює з вищими балами самооцінки споживання кухонної солі та сольового апетиту і підтверджує надмірне надходження в організм хлориду натрію.
2. Виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок середньої сили між показником смакової чутливості до хлориду натрію та ІМТ ($r = 0,54$ при $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,59$ при $p < 0,05$), ОТ/ОС ($r = 0,51$ при $p < 0,05$), загальним відсотком жиру в організмі ($r = 0,58$ при $p < 0,05$), індексом ожиріння тіла ($r = 0,64$ при $p < 0,05$) у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст., що свідчить про наявність в них ожиріння, з переважанням його абдомінальної форми.
3. Встановлено достовірне підвищення інсулінорезистентності та гіперінсулінемії у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. зі зниженою смаковою чутливістю до хлориду натрію, що підтверджують достовірний кореляційний зв'язок між порогом смакової чутливості до кухонної солі та рівнем інсуліну ($r = 0,36$ при $p < 0,05$), а також показником НОМА-IR ($r = 0,40$ при $p < 0,05$); у цих пацієнтів достовірно вищі рівні загального холестерину, ЛПНЩ та значення КА.
4. Надмірне споживання хлориду натрію з їжею негативно впливає на фізичний стан і може значно обмежувати обсяг виконання повсякденної роботи. У пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію підвищується схильність до негативної оцінки перспективи свого життя,

здоров'я та лікування, що підтверджується нижчими показниками фізичного та психічного компонентів здоров'я ($p < 0,05$) за даними опитувальника «SF-36».

5. Встановлено наявність дуже високого кардіоваскулярного ризику ($12,25 \pm 1,01\%$) у пацієнтів із НАЖХП, поєднаною з ГХ II ст. та низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію, який є достовірно вищим порівняно з пацієнтами з високою смаковою чутливістю до хлориду натрію ($9,40 \pm 0,95\%$, $p < 0,05$), що дає підставу вважати низьку смакову чутливість до хлориду натрію фактором кардіоваскулярного ризику.
6. Застосування етіопатогенетично обґрунтованого комплексного лікування, яке поряд з модифікацією способу життя та основною терапією додатково включає заміну кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм та прийом індапаміду 1,5 мг 1 р/добу зранку, у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію сприяє вірогідному покращенню трофологічного статусу, показників вуглеводного та ліпідного обмінів, підвищенню чутливості до хлориду натрію, зниженню артеріального тиску, зменшенню гіпертрофії лівого шлуночка (за даними Ехо-КГ), покращенню якості життя та зменшенню кардіоваскулярного ризику.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Визначення смакової чутливості до хлориду натрію є інформативним методом діагностики його споживання у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою. З метою прогнозування клінічного перебігу та диференційного 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.
2. Надмірне споживання хлориду натрію рекомендовано вважати одним із факторів ризику розвитку ожиріння, особливо його абдомінальної форми, а також фактором кардіоваскулярного ризику, а пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою чутливістю до хлориду натрію розглядати як хворих із дуже високим кардіоваскулярним ризиком.
3. При лікуванні хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію рекомендувати до основної схеми лікування додатково включати заміну кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм і прийом індапаміду 1,5 мг 1 р/добу зранку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Актуальність визначення порога смакової чутливості до кухонної солі у осіб з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, О.А. Рішко, М.І. Фатула // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2017. – №1 (55). – С. 162–164.
2. Бабак О.Я. Вплив немедикаментозного лікування на антропометричні показники пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням / О.Я. Бабак, О.Г. Курінна // Сучас. гастроентерол. – 2016. – № 6 (92). – С. 18–23.
3. Бабак О.Я. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск: современный взгляд на проблему, оптимизация терапии / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Сучас. гастроентерол. – 2012. – № 5 (282). – С. 68–70.
4. Бабак О.Я. Профилактические мероприятия при неалкогольной жировой болезни печени: существует ли способ снизить риск развития заболевания? / О.Я. Бабак // Сучас. гастроентерол. – 2013. – N 5. – С. 112–118.
5. Бабкин А.П. Роль поваренной соли в развитии артериальной гипертензии / А.П. Бабкин, В.В. Гладких // Международ. мед. журнал. – 2009. – № 3. – С. 40–45.
6. Бабкин А.П. Чувствительность к соли больных артериальной гипертензией / А.П. Бабкин, В.В. Гладких, И.В. Першуков // Кардиология. – 2010. – № 10. – С. 57–62.
7. Бакулин И.Г. Гиполипидемическая терапия и печень / И.Г. Бакулин, Ю.Г. Сандлер // Рос. Мед. Вести. – 2012. – Т. VII, № 1. – С. 43–51.
8. Березин А.Е. Оценка глобального кардиоваскулярного риска. Преимущества и ограничения мультифакториального подхода / А.Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2007. – 3. – С. 37–44.
9. Бобришев К.А. Маркери споживання кухонної солі при есенціальній гіпертензії з різною сольовою реактивністю артеріального тиску / К.А. Бобришев // Медицина транспорту України. – 2008. – № 4. – С. 31–35.
10. Бокова Т.А. Современный взгляд на этиопатогенез метаболического синдрома у детей / Т.А. Бокова // Леч. врач. – 2013. – №2. – С. 74–77.
11. Булгаков С.А. Терапевтические возможности урсодезоксихолевой кислоты в

лечении заболеваний органов пищеварения / С.А. Булгаков // Рос. Мед. Вести. – 2012. – Т. VII, № 3. – С. 25–33.

12. Взаємозв'язок антропометричних показників та порогу смакової чутливості до кухонної солі у пацієнтів з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, М.І. Фатула, О.А. Рішко, Б.В. Безушко // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Том 20, №3 (79). – С. 120–123.
13. Взаємозв'язок антропометричних показників та порогу смакової чутливості до кухонної солі у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, М.І. Фатула, О.А. Рішко, Б.В. Безушко, К.М. Грецишин // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: матеріали X міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф. / За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород, 2017. – С. 226–231.
14. Волков В.С. Повышенное потребление поваренной соли – важный и независимый фактор риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца / В.С. Волков, С.А. Нилова // Кардиоваскуляр. терап. и профилактика – 2007. – № 8. – С. 34–38.
15. Волков В.Г. Клинико–функциональные особенности артериальной гипертензии у больных, потребляющих повышенное количество поваренной соли / В.Г. Волков, О.Б. Поселюгина, О.П. Свистунов // Кардиол. – 2004. – № 1. – С. 27–30.
16. Горбась І.М. Шкала SCORE в клінічній практиці: переваги та обмеження / І.М. Горбась // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 2(4). – С. 24–30.
17. Драпкина О. М. Роль ожирения в развитии артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени / О.М. Драпкина, И.Р. Попова // Укр. Мед. часопис. – 2013. – № 2 (94). – С. 3–14.
18. Зайченко О.Е. Терапевтические мишени при неалкогольной жировой болезни печени / О.Е. Зайченко // Сучасна гастроентерол. – 2014. – № 1 (75). – С. 130–138.
19. Застосування фітозборів в комплексній терапії хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з хронічними гепатитами / М.М. Блецкан, М.І. Фатула, Т.М. Ганич,

- Г.Ю. Машура, А.С. Січка // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць VIII міжнародної міждисциплінарної наук.–практ. конф. / За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород, 2015. – С. 153–155.
20. Звенигородская Л.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений, патогенетические акценты, подходы к терапии / Л.А. Звенигородская // Трудный пациент. – 2015. – Т. 13. – №10–11. – С. 37–41.
 21. Звягинцева Т.Д. Метаболический синдром и органы пищеварения / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Здоров'я України. – 2009. – № 6/1. – С. 38–39.
 22. Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / В.Т. Ивашкин. – М.: 2015. – 18 с.
 23. Кайдашев И.П. Эволюция понятия "метаболический синдром" и его современное значение \ И.П. Кайдашев // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 2 (88), III/IV. – С. 157–160.
 24. Катеринчук В.І. Метаболічний синдром Х: місце Рогліту у схемі лікування / В.І. Катеринчук // Новые Мед. Технолог. – 2005. – № 5. – С. 1–8.
 25. Катеренчук І.П. Оптимізація корекції ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з метаболічним синдромом у практиці сімейного лікаря / І.П. Катеренчук // Ліки України: науково-практичний журнал. – 2014. – № 7/8. – С. 43–46.
 26. Колесникова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и артериальная гипертензия: чего мы достигли в понимании проблемы / Е.В. Колесникова // Укр. мед. часопис. – 2014. – № 3 (101). – С. 3–14.
 27. Колесникова Е.В. Подходы к терапевтической коррекции неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском / Е.В. Колесникова, В.Д. Немцова // Діабет. Ожиріння. Метабол. синдром. – 2012. – №3. – С. 76–82.
 28. Колесникова Е.В. Современный пациент с заболеванием печени и патологией сердечно–сосудистой системы: какой выбор сделать? / Е.В. Колесникова // Сучас. гастроентерол. – 2014. – № 2. – С. 85–94.
 29. Колеснікова О.В. Особливості вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від ступеня кардіоваскулярного

- ризик / О.В. Колеснікова, О.Я. Бабак, Т.А. Соломенцева [та ін.] // Сучас. гастроентерол. – 2013. – № 6. – С. 7–12.
30. Корнійчук І.Ю. Епідеміологія, методи діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на сучасному етапі / І.Ю. Корнійчук // Буковин. мед. вісник. – 2010. – Т.14, № 4 (56). – С. 159–162.
 31. Машура Г.Ю. Роль надмірного вживання хлориду натрію у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки / Г.Ю. Машура, О.А. Рішко, Т.М. Ганич // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2015. – №2 (52). – С. 135–140.
 32. Машура Г.Ю. Якість життя хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич // Львівський клінічний вісник. – 2015. – №2 (10). – 3 (11). – С. 51–54.
 33. Метаболічний синдром як загальномедична проблема: роль сімейного лікаря / О.А. Рішко, М.М. Блецкан, Т.М. Ганич, Г.Ю. Машура // Міжнародна науково-практична конференція «Можливості превентивного та лікувального впливу на соціально значимі захворювання в закладах первинної медико-санітарної допомоги», 12–13 квітня 2016, м. Ужгород. – 2016. – Україна. Здоров'я нації. – №1–2 (37–38). – С. 247–249.
 34. Мітченко О.І. Оптимізація лікування та корекція серцево-судинного ризику у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов // Укр. мед. часопис. – 2015. – №2 (106). – С. 667–670.
 35. Надмірне вживання хлориду натрію, як ключовий фактор у розвитку абдомінального ожиріння, метаболічного синдрому та неалкогольної жирової хвороби печінки / Г.Ю. Машура, О.А. Рішко, Т.М. Ганич, М.І. Фатула, М.М. Блецкан, А.С. Січка // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць ІХ міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф. / За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород, 2016. – С. 237–241.
 36. Наказ МОЗ України від 13.02.2006 р №66 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів

клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики»
Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua>

37. Наказ МОЗ України від 14.01.2013 №16 р. «Про затвердження Методичних рекомендацій для лікарів загальної практики – сімейної медицини з приводу консультування пацієнтів щодо основних засад здорового харчування». Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>
38. Наказ МОЗ України від 14.02.12 р. №110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та Інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування». Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua>
39. Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. №690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики». Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua>
40. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. №384 «Артеріальна гіпертензія. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної медичної допомоги». Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>
41. Неалкогольна жирова хвороба печінки в дітей: сучасний погляд на можливості діагностики та лікування (II частина) / Ю.М. Степанов, О.Є. Абатуров, Н.Ю. Завгородня [та ін.] // Гастроентерологія. – 2015. – №3. – С. 122–131.
42. Неалкогольна жирова хвороба печінки і гіпертонічна хвороба / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, А.С. Січка, Я.І. Ігнатко, А.В. Курах // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць VIII міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф. / За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород, 2015. – С. 312–316.
43. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – СПб.: Издательский дом «Нева». – М.: «ОЛМА – ПРЕССА» Звездный мир, 2002. – 320 с.
44. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, Е.М. Чернова [и др.] // Рос. Мед. Вести. – 2012. – Т. XVII. – № 3. – С. 19–24.

45. Півторак К.В. Антропометричне дослідження хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / К.В. Півторак // Запорожский мед. журнал. – 2017. – Т. 19, № 5 (104). – С. 623–628.
46. Півторак К.В. Особливості фармакотерапії неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих із надлишковою масою тіла та ожирінням / К. В. Півторак // Запорожский мед. журнал. – 2017. – Т. 19, № 4 (103). – С. 520–524.
47. Потешкина Н.Г. Избыточное потребление соли: распространенность и последствия для здоровья человека (обзор литературы) / Н.Г. Потешкина // Вест. Рос. Национал. исследоват. мед. универ. им. Н.И. Пирогова. – 2013. – № 2. – С. 29–33.
48. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
49. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. (4-те вид., виправл. і допов.– К.: ПП ВМБ, 2008. – 80 с.
50. Роль надмірного вживання хлориду натрію у розвитку метаболічного синдрому та прогресуванні його асоційованих станів: неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, О.А. Рішко, Б.В. Безушко, А.С. Січка, І.М. Петрик // Проблеми клінічної педіатрії. – 2016. – №1-2 (31–32). – 2016. – С. 43–46.
51. Свінціцький А.С. Неінвазивна діагностика ступеня стеатозу та фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки / А.С. Свінціцький, Г.А. Соловйов, Н.В. Динник [та ін.] // Сучас. гастроентерол. – 2016. – №.2 (88). – С. 106–113.
52. Семендяева М.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени как медицинская и социальная проблема / М. Е. Семендяева // Клини. практика. – 2012. – № 2. – С. 71–80.
53. Сіренко Ю.М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії / Ю.М. Сіренко. – Донецьк, 2011. – 288 с.

54. Скрыпник И.Н. Оценка терапевтических подходов к лечению неалкогольного стеатогепатита в Украине и его взаимосвязь с факторами риска: результаты открытого мультицентрового перспективного исследования DIREG_L_04443 / И.Н. Скрыпник // Сучас. гастроентерол. – 2013. – №2 (70). – С. 64–71.
55. Снижение вкусовой чувствительности языка к поваренной соли как фактор риска развития артериальной гипертензии / С.В. Волков, О.Б. Поселюгина, С.А. Нулова [и др.] // Клин. медицина. – Т. 88. – №1. – 2010. – С. 15–18.
56. Современные аспекты патогенетического лечения неалкогольной жировой болезни печени / Е.Н. Зиновьева, С.Н. Мехтиев, О.А. Мехтиева [и др.] // Эффективная Фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2012. – №4. – С. 1–6.
57. Спосіб оптимізації поетапного підбору індивідуальної антигіпертензивної фармакотерапії / О.А. Рішко, М.І. Фатула, В.В. Свистак, М.М. Блецкан, М.М. Шютєв, М.І. Лазорик, А.А. Трохимович, Г.Ю. Машура, О.С. Бобровник // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2016. – №1 (53). – С. 33–39.
58. Степанов Ю.М. Стеатоз і стеатогепатит – тригери печінкового фіброгенезу? / Ю.М. Степанов, О.Ю. Філіппова // Гастроентерологія. – 2013. – № 2 (48). – С. 97–106.
59. Танченко О.А. Урсодезоксихолевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом / О.А. Танченко, С.В. Нарышкина, О.Н. Сивякова // РЖГГК. – 2012. – №1. – С. 82–86.
60. Тигай Ж.Г. Эффективность и переносимость арифона ретард у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом в зависимости от солечувствительности / Ж.Г. Тигай, М.А. Соколова, Ж.Д. Кобалава // Клин. фармакол. и терап. – №2. – 2006. – С. 59–62.
61. Ткач С.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки: поширеність, природний перебіг, сучасні підходи до діагностики та лікування / С.М. Ткач, Т.Л. Чеверда // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія – 2016. – №1(53). – С. 60–71.
62. Уніфікований клінічний протокол «Неалкогольний стеатогепатит» / Н.В. Харченко, М.К. Хобзей, О.М. Ліщишина [та ін.]. Наказ МОЗ України № 826

від 06.11.2014 р.

63. Фадееєнко Г.Д. Коморбідність і високий кардіоваскулярний ризик – ключові питання сучасної медицини / Г.Д. Фадееєнко, О.Є. Гріднєв, А.О. Несен // Укр. терапевт. журн. – 2013. – №1. – С. 102–107.
64. Фадееєнко Г.Д. Профілактика прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки / Г.Д. Фадееєнко, Я.В. Нікіфорова // Здоров'я України. – 2016. – №2. – С. 51–53.
65. Фатула М.І. Артеріальна гіпертензія і хлорид натрію / М.І. Фатула, Г.Ю. Машура // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2015. – №1 (51). – С. 259–265.
66. Фатула М.І. Довготривале спостереження за людьми з підвищеним артеріальним тиском у популяціях при різних надходженнях в організм хлориду натрію / М.І. Фатула // Наук. вісник Ужгород. Універ., серія "Медицина". – 2000. – Вип. 12. – С. 127–130.
67. Харченко Н.В. Особенности лечения неалкогольного стеатогепатита больных сахарным диабетом / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, В.В. Харченко // Сучас. гастроентерол. – 2011. – № 2 (58). – С. 60–64.
68. Хухліна О.С. Неалкогольний стеатогепатит та гіпертонічна хвороба: особливості коморбідного перебігу, оптимізовані підходи до лікування / О.С. Хухліна, О.Є. Мандрик. – Чернівці, 2014. – 203 с.
69. Шевчук В.В. Зміни оксидантно-протиоксидантного гомеостазу при неалкогольному стеатогепатиті у хворих з метаболічним синдромом / В.В. Шевчук, О.І. Федів // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 3(1). – С. 276–279.
70. Ягмур В.Б. Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасний погляд на патогенез, діагностику та лікування / В.Б. Ягмур // Гастроентерол. – 2013. – №3 (49). – С. 138–147.
71. Якість життя пацієнтів з коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, М.М. Блецкан, А.С. Січка, І.М. Петрик, Б.В. Безушко // Хронічні неінфекційні захворювання:

заходи профілактики і боротьби з ускладненнями: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю 5 листопада 2015 р. / За ред. Г.Д. Фадєєнко та ін. – Х., 2015. – С. 164.

72. A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents / G.J. Van der Heijden, Z.J. Wang, Z.D. Chu [et al.] // *Obesity*. – 2010. – Vol. 18. – P. 384–90.
73. A fresh look at NASH pathogenesis. Part 1: the metabolic movers / C.Z. Larter, S. Chitturi, D. Heyde [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 25 (4). – P. 672–690.
74. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 52. – P. 79–104.
75. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease / C. Fernández-Miranda, M. Pérez-Carreras, F. Colina [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2008. – №40 (3). – P. 200–205.
76. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference / V. Ratziu, S. Bellentani, H. Cortez-Pinto [et al.] // *J. Hepatol.* – 2010. – №53. – P. 372–384.
77. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis / V. Ratziu, V. de Ledinghen, F. Oberti [et al.] // *J Hepatol.* – 2011. – Vol. 54. – P. 1011–1019.
78. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease / E. Bugianesi, E. Gentilcore, R. Manini [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 1082–1090.
79. A spectrum of severe liver and blood disorders associated with telomerase mutations / R.T Calado, J.A Regal, D.E Kleiner [et al.] // *PLoSOne*. – 2009. – Vol. 4 (11). – P. 7926.
80. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver / R. Pais, F. Charlotte, L. Fedchuk [et al.] // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 59 (3). – P. 550–556.

81. Adipocytokine levels in nonalcoholic fatty liver disease / T. Dogru, C. N. Ercin, S. Tapan [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – № 50(1). – P. 326–327.
82. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article / S. Wozniak, L. Gee, M. Wachtel [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2009. – №54(9). – P. 1847–1856.
83. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss / N. A. Johnson, T. Sachinwalla, D. W. Walton [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 50. – P. 1105–1112.
84. Alderman M.H. Dietary sodium intake and cardiovascular mortality: controversy resolved? / M.H. Alderman, H.W. Cohen // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2012. – Vol.14. – P. 193–201.
85. Almeda-Valdes P. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease / P. Almeda-Valdes, D. Cuevas – Ramos, C.A. Aguilar-Salinas // *Ann. Hepatol.* – 2009. – Vol. 8, № Suppl. 1. – P. 18–24.
86. American Diabetes Association. Managment of dislipidemia in adults with diabetes // *Diabetes Care*. – 1998. – 21. – P. 179–82.
87. Androque H. Sodium and Potassium in the Pathogenesis of Hypertension / H. Androque, N. Madais // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 1966–1978.
88. Association between metabolic syndrome and liver histology among children with nonalcoholic fatty liver disease / H.M. Patton, K. Yates, A. Unalp-Arida [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105, № 9. – P. 2093–2102.
89. Beard T.C. A salt-hypertension hypothesis / T.C. Beard // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1990. – Vol. 16. Suppl. 7. – P. 35–38.
90. Bellentani S. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / S. Bellentani, M. Marino // *Ann. Hepatol.* – 2009. – №8. – P. 4–8.
91. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? / J.M. Hui, A. Hodge, G.C. Farrell [et al.] // *Hepatology*. – 2004. – №40. – P. 46–54.
92. Beyond obesity: the diagnosis and pathophysiology of metabolic syndrome / W. Gade, J. Schmit, M. Collins [et al.] // *Clin. Lab. Sci.* – 2010. – № 23(1). –P. 51–61.
93. Blackburn E.H. Telomeres and telomerase: their mechanisms of action and the effects of altering their functions / E.H. Blackburn // *FEBS Letters*. – 2005. – Vol. 579. –

- P. 859–862.
94. Body configuration as a predictor of mortality – P. comparison of five anthropometric measures in a 12 year follow-up of the Norwegian HUNT 2 study / H. Petursson, J.A. Sigurdsson, C. Bengtsson [et al.] // PLoS One. – 2011. – №6 (10). – P. 26621–26627.
 95. Body–mass index and mortality among 1.46 million white adults / A. Berrington de Gonzalez, P. Hartge, J.R. Cerhan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2010. – №363 (23). – P. 2211–2219.
 96. Browning J.D. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity / J.D. Browning, L.S. Szczepaniak, R. Dobbins // Hepatology. – 2004. – Vol. 40. – P. 1387–1395.
 97. C.D. Byrne. The Metabolic Syndrome / C.D. Byrne, S.H. Wild. – UK, 2005. – 417 p.
 98. Calado R.T. Telomere Diseases / R.T. Calado, N.S. Young // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 2353–2365.
 99. Candidate molecular pathway genes related to appetite regulatory neural network, adipocyte homeostasis and obesity: results from the CARDIA Study / Y. Friedlander, G. Li, M. Fornage [et al.] // Ann. Hum. Gen. – 2010. – Vol. 74. – №5. – P. 387–398.
 100. Cardiovascular risk and atherosclerosis prevention / J. Frohlich, A. Al–Sarraf [et al.] // Cardiovasc Pathol. – 2013. – №22. – P. 16–18.
 101. Chang C. Y. Therapy of NAFLD: antioxidants and cytoprotective agents / C.Y. Chang, C.K. Argo, A.M. Al–Osaimi [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40. – P. 51–60.
 102. Chang Y. Weight gain within the normal weight range predicts ultrasonographically detected fatty liver in healthy Korean men / Y. Chang, S. Ryu, E. Sung [et al.] // Gut. – 2009. – Vol. 58. – P. 1419–1425.
 103. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008 / Z.M. Younossi, M. Stepanova, M. Afendy [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – №9. – P. 524–530.
 104. Cheung O. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease / O. Cheung, A.J. Sanyal // Curr. Op. Gastroenterol. – 2009. – №3 (25). – P. 230–237.

105. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis / R. Loomba, G. Lutchman, D. E. Kleiner [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29. – P. 172–182.
106. Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults / K.M. Flegal, J.A. Shepherd, A.C. Looker [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – 89 (2). – P. 500–508.
107. Curtin P.D. The slavery hypothesis for hypertension among African Americans: the historical evidence/ P.D. Curtin // *Am. J. Public Health.* – 1992. – Vol. 82, № 12.– P. 1681–1686.
108. Diagnostic tools for hypertension and salt sensitivity testing / A. Robin, A. Felder, J. Marquitta [et al.] // *Nephrol. Hypertens.* – 2013. – Vol. 22 (1). – P. 65–76.
109. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL–6 and TNF expression / E.J. Park [et al.] // *Cell.* – 2010. – Vol.140. – P. 197–208.
110. Distribution of abdominal adipose tissue as a predictor of hepatic steatosis assessed by MRI / P. H. Ducluzeau [et al.] // *Clin. Radiol.* – 2010. – Vol. 65. – P. 695–700.
111. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 64. – №6. – P. 1388–1402.
112. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease / A. Suzuki, K. Lindor, J. St. Saver [et al.] // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 43. – P. 1060–1066.
113. Effect of pronounced weight loss on visceral fat, liver steatosis and adiponectin isoforms / J. Engl, W. Sturm, A. Sandhofer [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2008. – №38. – P. 238–244.
114. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial / J.E. Lavine, J.B. Schwimmer, M.L. Van Natta [et al.] // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305. – P. 1659–1668.
115. Effects of therapeutic lifestyle program on ultrasound–diagnosed nonalcoholic fatty liver disease / S.M. Chen, C.Y. Liu, S.R. Li [et al.] // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2008.– Vol. 71.– P. 551–558.

116. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis / M.L. Balmer, K. Siegrist, A. Zimmermann [et al.] // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29 (8). – P. 1184–1188.
117. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia / H. Hyogo, S. Tazuma, K. Arihiro [et al.] // *Metabolism.* – 2008. – №57 (12). – P. 1711–1718.
118. Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease / Z. Omer, S. Cetinkalp, M. Akyildiz [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 22. – P. 18–23.
119. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani, F. Scaglioli, M. Marino [et al.] // *Dig. Dis.* – 2010. – Vol. 28. – P. 155–161.
120. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard [et al.] // *Eur Heart J.* – 2013. – №34. – P. 2159–2219.
121. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europa: the SCORE project / R.M. Conroy, K. Pyorala, A.P. Fitzgerald [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2003. – №24. – P. 987–1003.
122. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // *Eur. Heart J.* – 2007. – 28. – P. 2375–2414.
123. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / S.E. Keating, D.A. Hackett, J. George [et al.] // *J. Hepatol.* – 2012. – №57. – P. 157–166.
124. Farley T. Cut the salt. Get the facts: The National Salt Reduction Initiative. New York (NY): New York City Department of Mental Health and Hygiene. Available: www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/cardio/cardiosalt-nsri-faq.pdf (accessed by 22.10.2014).

125. Farrell G.C. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Practical Guide / G.C. Farrell, A.J. McCullough, C.P. Day // Wiley-Blackwell. – 2013. – 324 p.
126. Gambino R. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity / R. Gambino, M. Cassader, G. Pagano // Ann. Med. – 2011. – Vol. 43. – P. 617–649.
127. Geerling J. Central regulation of sodium appetite / J. Geerling, A. Loewy // Experiment. Physiol. – 2008. – Vol. 93. – P. 177–209.
128. Gerst J. The questionable association of vitamin E supplementation and mortality – inconsistent results of different meta-analytic approaches / J. Gerst, W. Kopcke // Cell. Mol. Biol. – 2009. – Vol. 55. Suppl.OL – P. 1111–1120.
129. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes / D. Mozaffarian, S. Fahimi, G. Singh [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 624–634.
130. Goh G. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease / G. Goh, A. McCullough // Dig. Dis. Sci. – 2016. – Vol. 61. – P. 1226–1233.
131. GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis / V.G. Athyros, K. Tziomalos, T.D. Gossios [et al.] // Lancet. – 2010. – №376(9756). – P. 1916–1922.
132. Harrison S.A. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steato-hepatitis / S.A. Harrison // J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 134. – P. 1682–1698.
133. He F. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes / F. He, G. MacGregor // Hum. hypertens. – 2009. – Vol. 23. – P. 363–384.
134. Healthy percentage body fat ranges: guidelines based on body fat index / D. Gallagher, S.B. Heymsfield, M. Heo [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 72. – P. 694–701.
135. Henkin R. I. Studies on taste threshold in normal man and in patients with adrenal cortisol insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and serum concentration / R.I. Henkin, J.R. Gill, F.C. Bartter // J. Clin. Invest. – 1963. – Vol. 42. – P. 727–735.
136. High-dose Ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a

- double-blind, randomized, placebo-controlled trial / U. Leushner, B. Lindenthal, G. Herrman [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 52. – P. 472–479.
137. Identification of individuals with non-alcoholic fatty liver disease by the diagnostic criteria for the metabolic syndrome / M. Hamaguchi, N. Takeda, T. Kojima [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol.18. – P. 1508–1516.
 138. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials / G. Musso, M. Cassader, F. Rosinaetal [et al.] // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55(4). – P. 885–904.
 139. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 1387–1391.
 140. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis / A Wieckowska, B.G. Papouchado, Z. Li [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103 (6). – P. 1372–1379.
 141. Increased Risk of Cardiovascular Disease in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Causal Effect or Epiphenomenon? / G. Targher, F. Marra, G. Marchesini [et al.] // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51. – №11. – P. 1947–1953.
 142. Individual Blood Pressure Responses to Changes in Salt Intake: Results From the DASH-Sodium Trial / E. Obarzanek, M.A. Proschan, W.M. Vollmer [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42. – P. 459–467.
 143. Institute of Medicine. Strategies to reduce sodium intake in the United States. Washington, D.C. / The National Academic Press, U.S. Department of Agriculture, U.S. Department of Health and Human Services Washington, D.C. // Government Publishing Office: 2010.
 144. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms / E. Bugianesi, A. Gastaldelli, E. Vanni [et al.] // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48. – P. 634–642.
 145. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online]. Available:

www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf. Accessed 15 June 2005.

146. J.M. Clark. The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults / Clark J.M. // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40. – P. 5–10.
147. Keast R. Literature Review: Salt; Health, Functionality and Flavor / R. Keast. – Australia, 2010. – 28 p.
148. Khaw K.T. The association between blood pressure, age, and dietary sodium and potassium: A population study / K.T. Khaw, E. Barrett-Connor // Circulation. – 1988. – Vol. 77. – №1. – P. 53–61.
149. Leshem M. Biobehavior of the human love of salt / M. Leshem // Neurosci Biobehav. Rev. – 2009. – Vol. 33. P. 1–17.
150. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review / C. Thoma, C.P. Day, M.I. Trenell [et al.] // J. Hepatol. – 2012. – №56. – P. 255–266.
151. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP) / N. Cook, J. Cutler, E. Obarzanek [et al.] // Brit. Med. Journ. – 2007. – Vol. 334. – P. 885.
152. Long-term follow-up of patients with non-alcoholic fatty liver / N. Rafiq, C.H. Bai, Y. Fang [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – №7. – P. 234–238.
153. Ma Y. High salt intake: Independent risk factor for obesity / Y. Ma, F. He, G. MacGregor // Hypertension. – 2015. – Vol. 66. – P. 843–849.
154. Macaluso F. Genetic background in nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review / F. Macaluso, M. Maida, S. Petta // World J. Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21. – №39. – P. 11088–11111.
155. Mashura H.Y. Cechy niealkoholowego stłuszczenia wątroby w połączeniu z nadciśnieniem tętniczym / H.Y. Mashura // Wiadomości Lekarskie. – 2015. – Nr 3, cz. II. – S. 437.
156. Mashura H.Y. Quality of life in patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with essential hypertension considering taste sensitivity to sodium chloride / H.Y. Mashura, T.N. Hanych, A.A. Rishko // Wiadomości Lekarskie. – 2016. – Tom LXIX, nr 2 (cz. II.) – P. 204–207.

157. Meta-analysis: antioxidant supplements for liver disease – the Cochrane Hepato-Biliary Group / G. Bjelakovic, L.L. Gluud, D. Nikolova [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 32. – P. 356–367.
158. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis / A. Galassi, K. Reynolds, J. He [et al.] // *Am. J. Med.* – 2006. – №119. – P. 812–819.
159. Metformin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial / J.W. Haukeland, Z. Konopski, H.B. Eggesb [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 44. – P. 853–860.
160. Mishra P. Current treatment strategies for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) / P. Mishra, Z.M. Younossi // *Curr. Drug Discov. Technol.* – 2007. – Vol. 4 (2). – P. 133–140.
161. Misra V.L. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk / V.L. Misra, M. Khashab, N. Chalasani // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2009. – Vol. 11 (1). – P. 50–55.
162. Molleston J, White F. Obese children with steatohepatitis can develop cirrosis in childhood / J. Molleston, F. White // *J. Am. O. Gasroenterol.* – 2002. – VOL. 97. – P. 2460–2462.
163. Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage and prognosis / G. Mancia, M. Bombelli, G. Corrao [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49. – P. 40–47.
164. Moris M. J. Salt craving: The psychobiology of pathogenic sodium intake / M.J. Moris, E.S. Na, A.K. Jahnsen // *Physiol. Behav.* – 2008. – Vol. 94, Iss. 5. – P. 709–721.
165. Musso G. Non-alcoholic steatohepatitis: emerging molecular targets and therapeutic strategies / G. Musso, M. Cassader, R. Gambino // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2016. – Vol. – 15. – №4. – P. 249–274.
166. NAFLD Expert Committee of the Associazione Italiana per lo studio del Fegato. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee / P. Loria, L.E. Adinolfi, S. Bellentani [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2010. – №42 (4). – P. 272–282.

167. NASH and the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes / E. Bugianesi, E. Vanni, G. Marchesini // *Curr. Diab. Rep.* – 2007. – №7. – P. 175-180.
168. Nonalcoholic fatty liver disease / C.G. Lall, A.M. Aisen, N. Bansal // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2008. – Vol. 190(4). – P. 993–1002.
169. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13 (10). – P. 1579–1584.
170. Nonalcoholic fatty liver disease, adiponectin and insulin resistance in dipper and nondipper essential hypertensive patients / F. Fallo, A. Dalla Pozza, N. Sonino [et al.] // *J. Hypertens.* – 2008. – 26 (11). – P. 2191–2197.
171. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Noninvasive Methods of Diagnosing Hepatic Steatosis / Saudi J. // *Gastroenterol.* – 2015. – №21 (2). – P. 64–70.
172. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis / C. Fierbinteanu–Braticevici, I. Dina, A. Petrisor [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – №16 (38). – P. 4784–4791.
173. Not salt taste perception but self–reported salt eating habit predicts actual salt intake / H. Lee, H.Y. Cho, E. Bae [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2014. Vol.29. – P. 91–96.
174. Ong J.P. Increased overall mortality and liver–related mortality in nonalcoholic fatty liver disease / J.P. Ong, A. Pitts, Z.M. Younossi // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol.49, №4. – P. 608–612.
175. Origins an devolution of the Western diet: health implications for the 21st century / L. Cordain, S.B. Eaton, A. Sebastian [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 81. – P. 341–354.
176. Pioglitazone in the treatment of NASH: the role of adiponectin / A. Gastaldelli, S. Harrison, R. Belfort–Aguilar [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 32. – P. 769–775.
177. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti [et al.] // *Hepatology.* – 2005. – №42. – P. 44–52.
178. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among

- a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study / C.D. Williams, J. Stengel, M.I. Asike [et al.] // *Gastroenterology*. – 2011. – №140. – P. 124–131.
179. Prevalence of risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in potential living donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center / J. Lee, K. Kim, S. Lee [et al.] // *J Hepatol*. – 2007. – Vol. 47. – P. 239–244.
 180. Quality of life in adults with nonalcoholic fatty liver disease: baseline data from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network / J. Schwimmer, K. David, K. Kowdley [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – Vol.49. – P. 1904–1912.
 181. Rafiq N. Nonalcoholic fatty liver disease: a practical approach to evaluation and management / N. Rafiq, Z.M. Younossi // *Clin. Liver Dis*. – 2009. – Vol.13, №2. – P. 249–266.
 182. Ratziu V. Touching some firm ground in the epidemiology of NASH / V. Ratziu, M. Voiculescu, T. Poynard // *J. Hepatol*. – 2012. – Vol. 56. – P. 23–25.
 183. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease / Z.W. Chen, L.Y. Chen, H.L. Dai [et al.] // *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. – 2008. – Vol. 9. – P. 616–622.
 184. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric nonalcoholic fatty liver disease / N.J. Barshop, C.B. Sirlin, J.B. Schwimmer [et al.] // *Alim. Pharmacol. Ther*. – 2008. – Vol. 28, № 1. – P. 13–24.
 185. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review / M.E. Rinella // *JAMA*. – 2015. – Vol. 313. – №22. – P. 2263–2273.
 186. Rosuvastatin as a novel treatment of nonalcoholic fatty liver disease in hyperlipidemic patients / S. Antonopoulos, S. Mikros, M. Mylonopoulou [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2006. – №84. – P. 233–234.
 187. Salt intakes around the world: implications for public health / I. Brown, I. Tzoulaki, V. Candeias [et al.] // *Intern. J. Epidemiol*. – 2009. Vol 38. – P. 791.
 188. Salt sensitivity in normotensive with family history of hypertension: Studies of membrane transport, intracellular electrolytes and alpha2-adrenergic receptors / F. Skrabal, G. Gruber, B. Meister [et al.] // *J. Hypertens*. – 1985. – Vol. 3, Suppl. 3.–

P. 25–28.

189. Sanada H.A. Genetics of salt-sensitive hypertension / H. Sanada, J.E. Jones, P.A. Jose // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2011. Vol.13. – P. 55–66.
190. Simpson F.O. Blood pressure and sodium intake / F.O. Simpson // *Handbook of hypertension*. Amsterdam; New York; Oxford. – 1985. – Vol. 6. – P. 175–191.
191. Stamler J. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data / J. Stamler, R. Stamler, J.D. Neaton // *Arch. Intern. Med.* – 1993. – V.153. – P. 598–615.
192. Stamler J. The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications / J. Stamler // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1997. – V. 65. – P. 626–642.
193. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study / M. Ekstedt, L. Franzen, U.L. Mathiesen [et al.] // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 47. – P. 135–141.
194. Targher G. Clinical Review: Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications / G. Targher, C.D. Byrne // *J Clin Endocrinol. Metab.* – 2013. – № 98. – P. 483–495.
195. Targher G. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease / G. Targher, C.P. Day, E. Bonora // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 1341–1350.
196. The association of metabolic syndrome, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease in overweight/obese children / N.M. El-Koofy, G.M. Anwar, M.S. El-Raziky [et al.] // *Saudi J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol.18. – P. 44–49.
197. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol.107. – P. 811–826.
198. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe / Z. Younossi, D. Blissett, R. Blissett [et al.] // *J Hepatol.* – 2016. – Vol. 64. – P. 1577–1586.

199. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot study / W. Shields, K. Thompson, G. Grice [et al.] // *Therap. Adv. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 2. – P. 157–163.
200. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 143 (10). – P. 722–728.
201. The metabolic syndrome in children and adolescents – An IDF consensus report / P. Zimmet, K.G. Alberti, F. Kaufman [et al.] // *Pediatr Diabetes.* – 2007. – Vol. 8. – P. 299–306.
202. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years / E.E. Powell, W.G. Cooksley, R. Hanson [et al.] // *Hepatology.* – 1990. – Vol. 11. – P. 74–80.
203. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease / S.A. Polyzos, J. Kountouras, C. Zavos, [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* – 2010. – Vol.12. – P. 365–383.
204. Therapeutic trials in nonalcoholic steatohepatitis: insulin sensitizers and related methodological issues / V. Ratziu, S. Caldwell, B.A. Neuschwander-Tetri // *Hepatology.* – 2010. – №52. – P. 2206–2215.
205. TNF- α Antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome / T.L. Stanley, M.V. Zanni, S. Johnsen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96 (1). – P. 146–150.
206. Torres D.M. Features, diagnosis, and treatment of noalcoholic fatty liver disease / D.M. Torres, C.D. Williams, S.A. Harrison // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 10, № 8. – P. 837–858.
207. Weight gain within the normal weight range predicts ultrasonographically detected fatty liver in healthy Korean men / Y. Chang, S. Ryu, E. Sung [et al.] // *Gut.* – 2009. – Vol. 58. – P. 1419–1425.
208. WHO Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva. World Health

Organization (WHO). – 2012. – 42 p.

209. WHO's Guidelines Review Committee. WHO Handbook for guideline development. Geneva, World Health Organization (WHO), 2012. Available: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf
210. Zhu H. Relationships of cardiovascular phenotypes with healthy weight, at risk of overweight, and overweight in US youths / H. Zhu, W. Yan, D. Ge [et al.] // Pediatrics. – 2008. – Vol. 121. – P. 115–122.

ДОДАТКИ

Додаток А

Протокол обстеження пацієнтів

Протокол обстеження хворого №.....

Історія хвороби № Дата поступлення..... Дата виписки.....

Показник	При поступленні		
		через 6 місяців	через 12 місяців
Вік, роки			
Зріст, см.			
Вага, кг.			
Індекс маси тіла (ІМТ), $\text{кг}/\text{м}^2$			
Окружність талії, см.			
Окружність стегна, см.			
Індекс талії до стегна (ОТ/ОС)			
ВF			
BAI			
Артеріальний тиск (АТ), мм рт. ст.			
Аспартатамінотрансфераза (АСТ), ммоль/л.			
Аланінамінотрансфераза (АЛТ), ммоль/л.			
Лужна фосфатаза (ЛФ), ммоль/л.			
Загальний білірубін, ммоль/л			
прямий білірубін; непрямий, ммоль/л			
Глюкоза у крові натще, ммоль/л			
Інсулін, мкОД/мл			
Індекс НОМА-IR			

Загальний холестерин (ЗХС), ммоль/л			
Холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ммоль/л			
Тригліцериди (ТГ), ммоль/л			
Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ммоль/л			
Коефіцієнт атерогенності (КА), ммоль/л			
Поріг смакової чутливості до кухонної солі (ПСЧКС), %			
Самооцінка споживання кухонної солі, бали			
Самооцінка сольового апетиту, бали			
Добовий діурез, л			
Добовий натрійурез, ммоль/л			
Концентрація натрію у плазмі крові, ммоль/л			
Концентрація калію у плазмі крові, ммоль/л			
Маркери вірусних гепатитів: HBVDNA, HBsAg, HCVRNA			
ЕКГ			
Ехо-КГ			
УЗД ОЧП			
КТ			
Тест ФіброМакс			

Додаток Б

Опитувальники

Мічиганський скринінг – тест (опитувальник GAGE)

№	Питання
1	Чи виникало у Вас відчуття того, що Вам слід скоротити вживання спиртних напоїв?
2	Чи викликало у Вас відчуття роздратування, якщо хтось з оточуючих (друзів, родичів) говорив Вам про необхідність скоротити вживання спиртних напоїв?
3	Чи відчували Ви відчуття провини, пов'язане з вживанням спиртних напоїв?
4	Чи виникало у Вас бажання взяти спиртне, як тільки Ви прокидалися після епізоду вживання алкогольних напоїв?

Примітка: кожна відповідь оцінюється, як 0 (ні) або 1 (так), загальна оцінка 2 бали і вище свідчить про наявність клінічно значущих проблем, обумовлених вживанням алкоголю.

Тест AUDIT

Запитання	0	1	2	3	4
1. Як часто Ви вживаєте алкогольні напої?	Ніколи	Раз на місяць чи менше	2 – 4 рази на місяць	2 – 3 рази на тиждень	4 та більше разів на тиждень
2. Яка Ваша звичайна доза алкогольних напоїв в день, коли ви випиваєте?					
3. Як часто ви випиваєте 5 або більше порцій на день, коли ви випиваєте?					
4. Як часто за останній рік Ви розуміли, що не здатні зупинитися, почавши пити?					
5. Як часто за останній рік Ви через вживання алкоголю не зробили те, що від Вас очікували?					
6. Як часто за останній рік Вам необхідно було випити вранці, щоб прийти в себе після попереднього вживання алкоголю (похмелитися)?					

7. Як часто за останній рік у Вас було почуття провини і каяття після випивки?					
8. Як часто за останній рік Ви були не здатні пригадати, що було напередодні, через те, що Ви випивали?					
9. Були коли–небудь Ваші випивки причиною тілесних ушкоджень у Вас або інших людей?					
10. Чи траплялося, що Ваш родич, знайомий, доктор, або інший медичний працівник виявляв занепокоєння з приводу Вашого вживання алкоголю або пропонував припинити випивати?					

Примітка: для визначення загальної оцінки тесту AUDIT слід скласти оцінки, отримані по кожному з 10 запитань. Оцінка ≥ 8 для чоловіків віком до 60 років, або ≥ 4 для жінок, підлітків або чоловіків старше 60 років свідчить про позитивний результат скринінгу.

Опитувальник «SF-36»

1. У цілому Ви оцінили б стан Вашого здоров'я як:

- Відмінне1
 Дуже гарне2
 Гарне3
 Посереднє4
 Погане5

2. Як би Ви в цілому оцінили своє здоров'я зараз у порівнянні з тим, що було рік тому?

- Значно краще, ніж рік тому1
 Трохи краще, ніж рік тому2
 Приблизно таке ж, як рік тому3
 Дещо гірше, ніж рік тому4
 Набагато гірше, ніж рік тому5

3. Чи обмежує Вас стан Вашого здоров'я в даний час у виконанні перерахованих нижче фізичних навантажень? Якщо так, то якою мірою?

Вид фізичної активності	Так, значно обмежує	Так, трохи обмежує	Ні, зовсім не обмежує
А. Важкі фізичні навантаження такі як біг, підняття важких предметів, заняття силовими видами спорту	1	2	3
Б. Помірні фізичні навантаження, такі як пересунути стіл, попрацювати з пирососом, збирати гриби чи ягоди	1	2	3

В. Підняти або нести сумку з продуктами	1	2	3
Г. Піднятися пішки по сходах на кілька прольотів	1	2	3
Д. Піднятися пішки по сходах на один проліт	1	2	3
Е. Нахилитися, стати на коліна, присісти навпочіпки	1	2	3
Ж. Пройти відстань більше одного кілометра	1	2	3
З. Пройти відстань у кілька кварталів	1	2	3
І. Пройти відстань в один квартал	1	2	3
К. Самостійно вимитися, одягтися	1	2	3

4. Чи бувало за останні 4 тижні, що Ваш фізичний стан викликав труднощі у Вашій роботі або іншій звичайній повсякденній діяльності, внаслідок чого:

	Так	Ні
А. Довелося скоротити кількість часу, що витрачається на роботу чи інші справи	1	2
Б. Виконали менше, ніж хотіли	1	2
В. Ви були обмежені у виконанні якого–небудь певного виду роботи або іншої діяльності	1	2
Г. Були труднощі при виконанні своєї роботи або інших справ (наприклад, вони потребували додаткових зусиль)	1	2

5. Чи бувало за останні 4 тижні, що Ваш емоційний стан викликав труднощі у Вашій роботі або іншій звичайній повсякденній діяльності, внаслідок чого:

	Так	Ні
А. Довелося скоротити кількість часу, що витрачається на роботу чи інші справи	1	2
Б. Виконали менше, ніж хотіли	1	2
В. Виконували свою роботу чи інші справи не так акуратно, як зазвичай	1	2

6. Наскільки Ваш фізичний або емоційний стан протягом останніх 4 тижнів заважав Вам проводити час з сім'єю, друзями, сусідами або в колективі?

Зовсім не заважало.....1
Трохи.....2
Помірно.....3
Сильно.....4
Дуже сильно.....5

7. Наскільки сильний фізичний біль Ви відчували за останні 4 тижні?

Зовсім не відчував (ла)..... 1
Дуже слабкий..... 2
Слабкий..... 3
Помірний..... 4
Сильний..... 5
Дуже сильний..... 6

8. До якої міри біль протягом останніх 4 тижнів заважав Вам займатися Вашою нормальною роботою (включаючи роботу поза домом і по будинку)?

Зовсім не заважала.....1
Трохи.....2
Помірно.....3
Сильно.....4

Дуже сильно.....5

9. Як часто протягом останніх 4 тижнів...

	Весь час	Більшу частину часу	Часто	Іноді	Рідко	Жодного разу
А. Ви відчували себе бадьорим(ою)?	1	2	3	4	5	6
Б. Ви сильно нервували?	1	2	3	4	5	6
В. Ви відчували себе таким (ою) подавленим (ою), що ніщо не могло Вас підбадьорити?	1	2	3	4	5	6
Г. Ви відчували себе спокійним (ою)?	1	2	3	4	5	6
Д. Ви відчували себе повним (ою) сил і енергії?	1	2	3	4	5	6
Е. Ви відчували себе пригніченим (ою) і сумним (ою)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Ви відчували себе змученим (ою)?	1	2	3	4	5	6
З. Ви відчували себе щасливим (ою)?	1	2	3	4	5	6
І. Ви відчували себе втомленим (ою)?	1	2	3	4	5	6

10. Як часто останні 4 тижні Ваш фізичний або емоційний стан заважав Вам активно спілкуватися з людьми (відвідувати друзів, родичів і т. п.)?

Весь час1

Велику частину часу2

Іноді3
 Рідко4
 Жодного разу5

11. Наскільки ВІРНИМ або НЕВІРНИМ по відношенню до Вас є кожне з нижче перелічених тверджень?

	Вірно	В основному вірно	Не знаю	В основному не вірно	Невірно
А. Мені здається, що я більш схильний до хвороб, ніж інші	1	2	3	4	5
Б. Моє здоров'я не гірше, ніж у більшості моїх знайомих	1	2	3	4	5
В. Я очікую, що моє здоров'я погіршиться	1	2	3	4	5
Г. У мене відмінне здоров'я	1	2	3	4	5

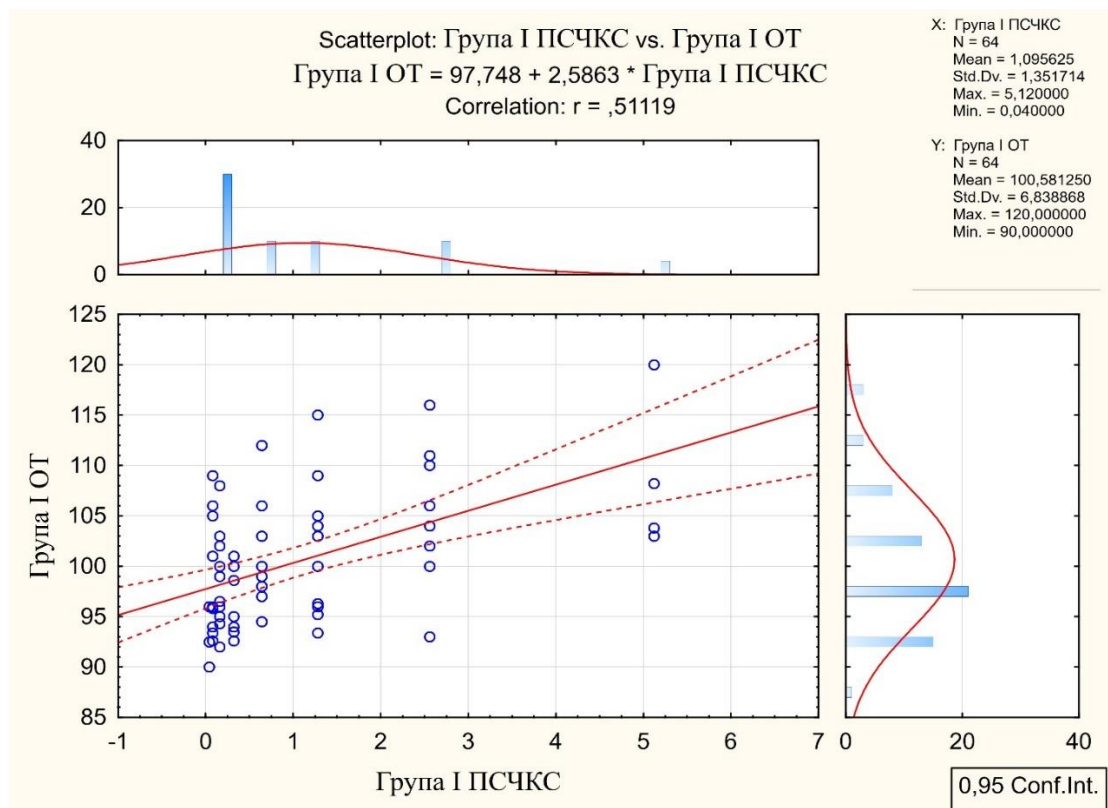
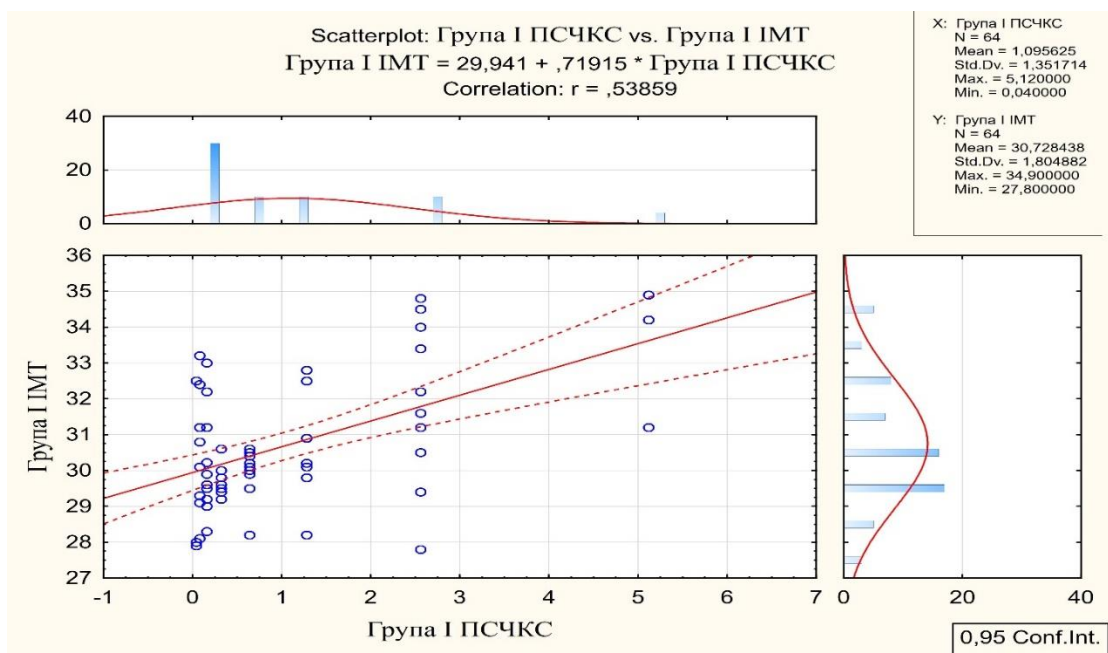
Оцінювання отриманих результатів.

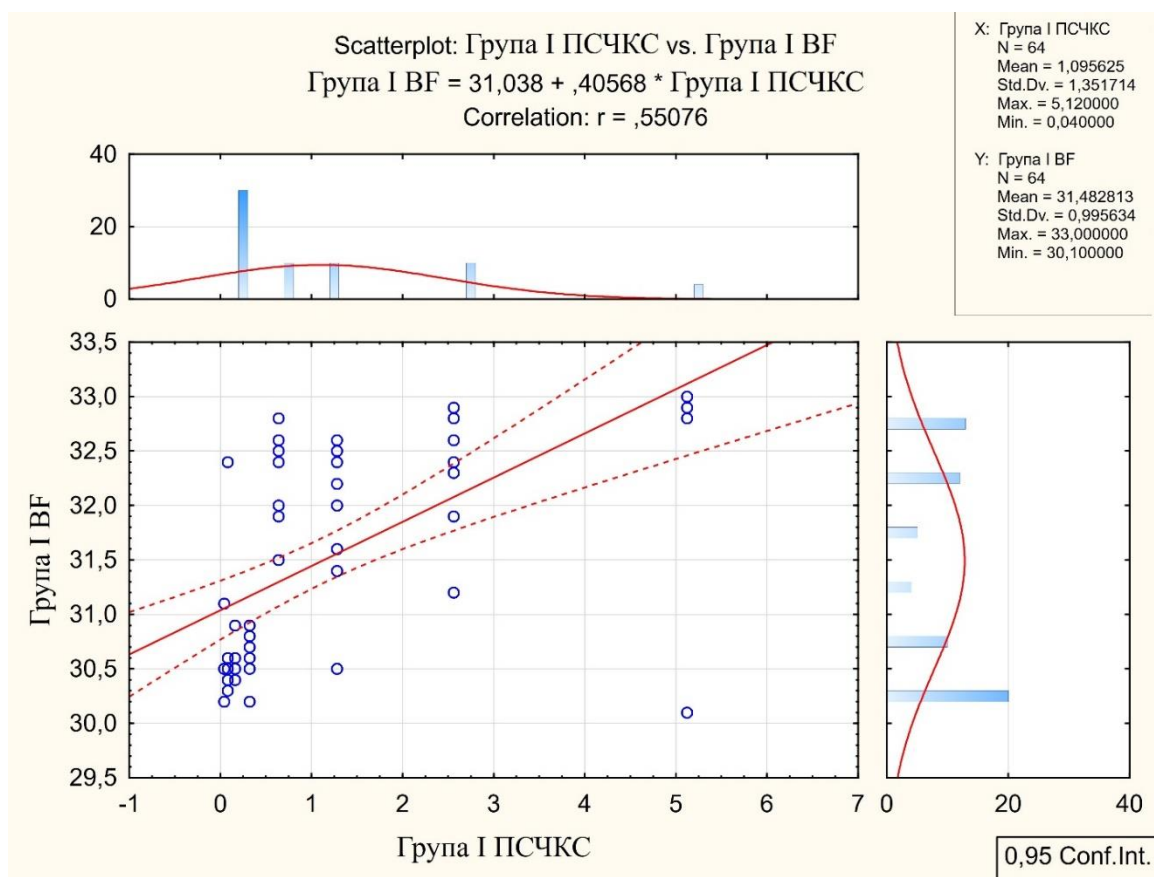
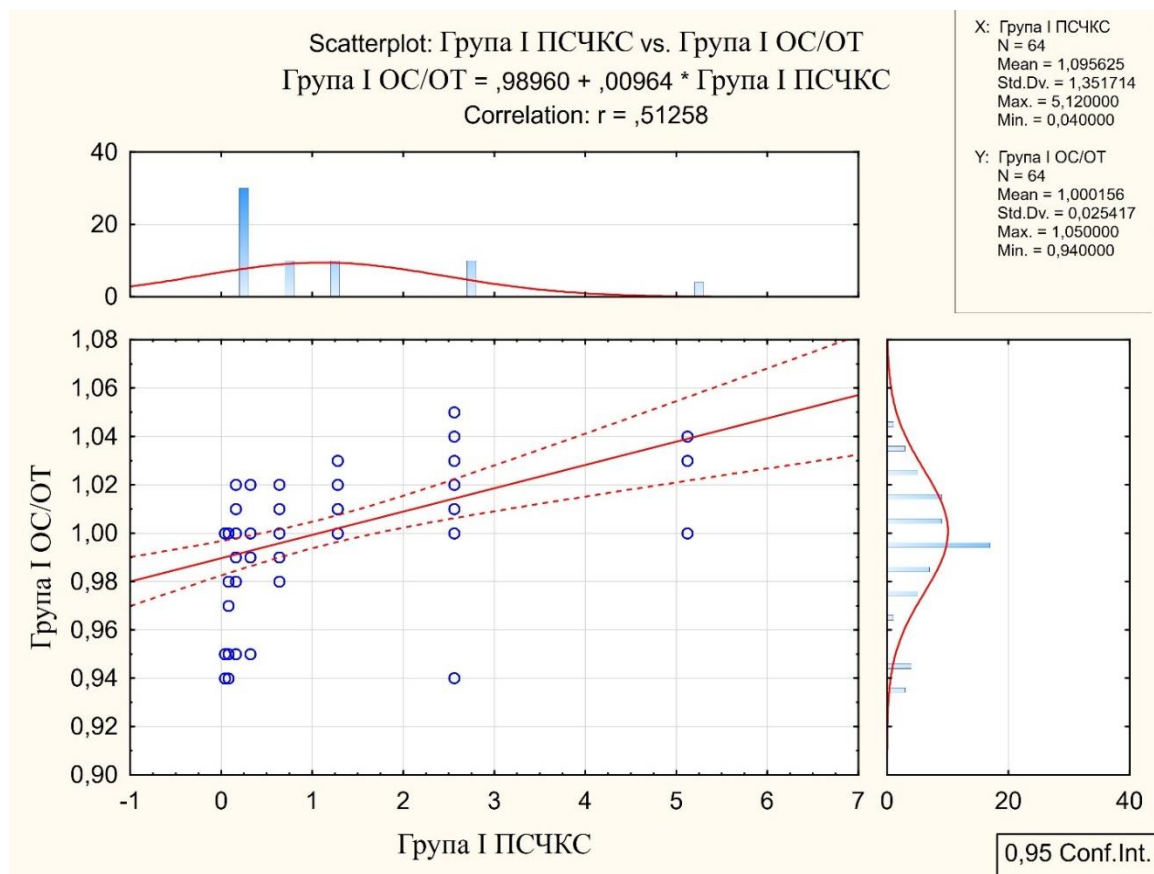
Якість життя:

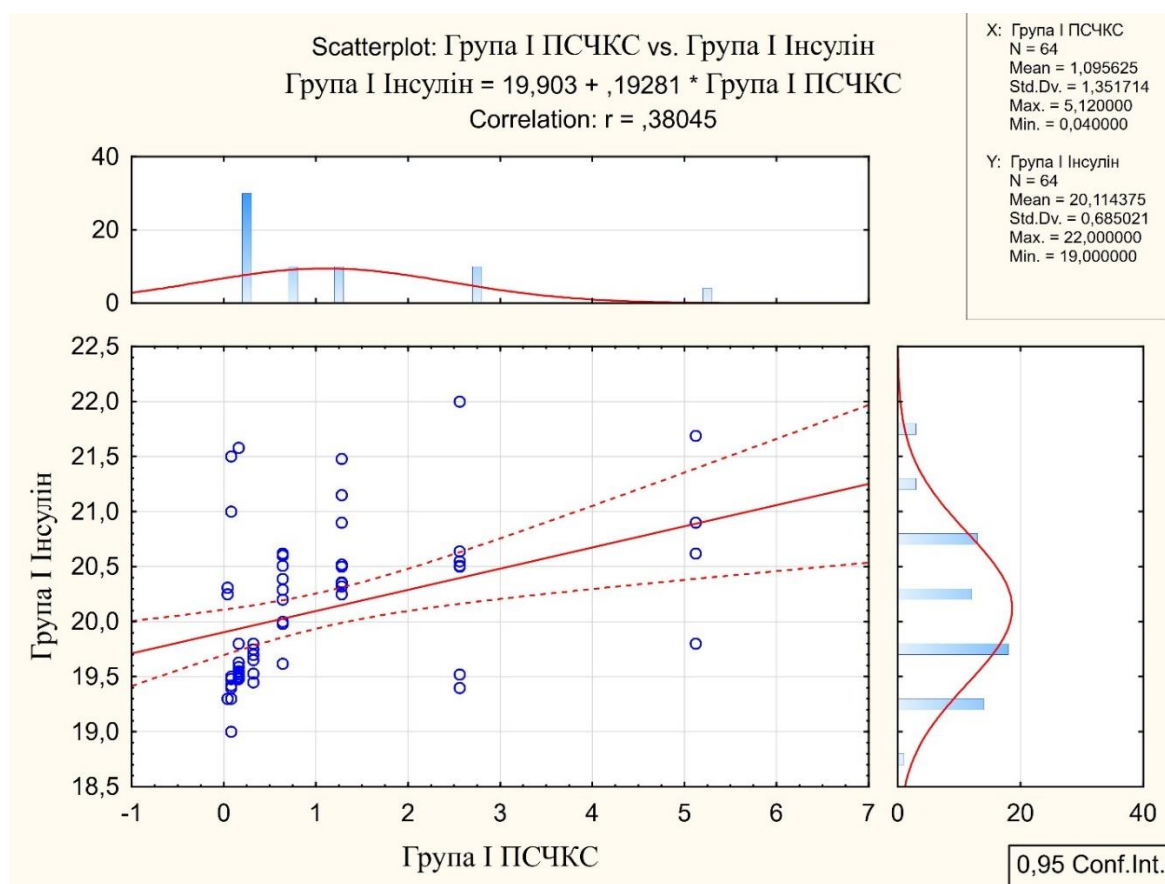
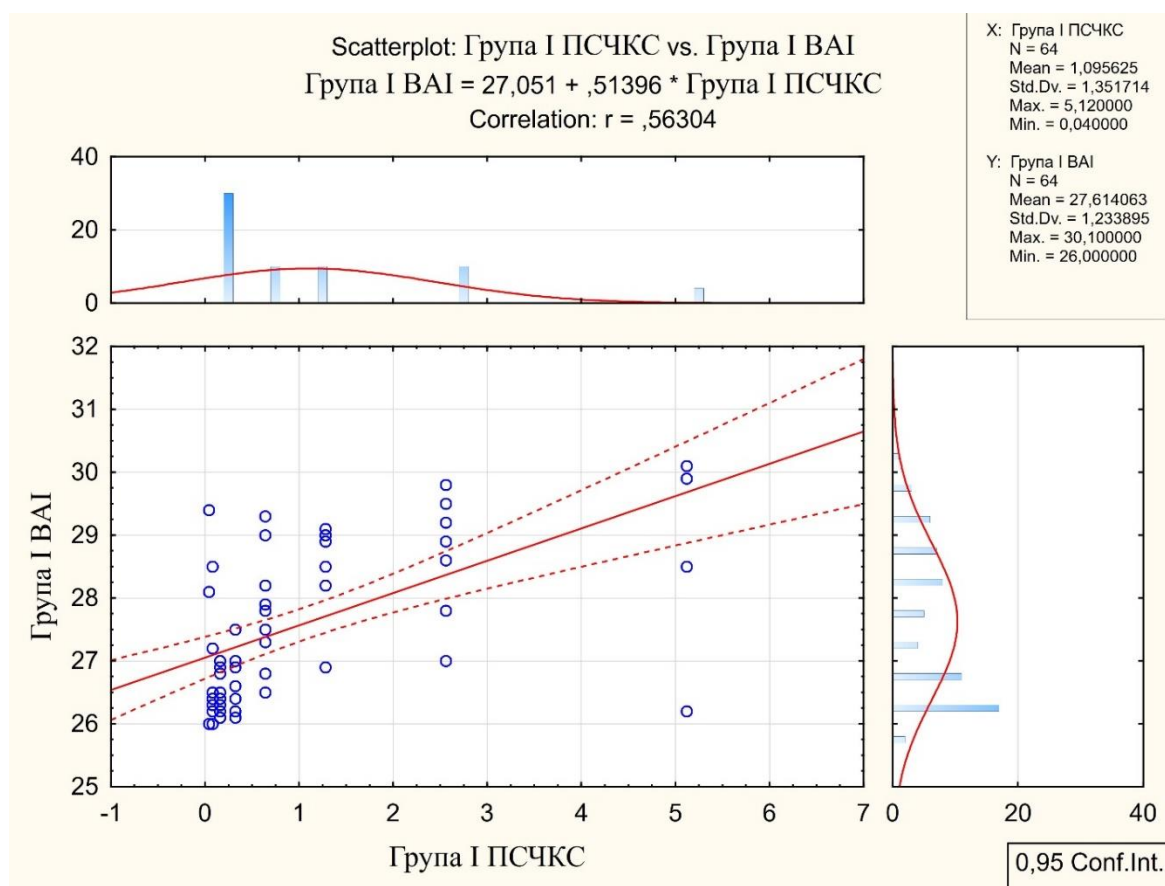
незадовільна – менше 25 балів;
 задовільна – від 25 до 45 балів;
 хороша – понад 45 балів.

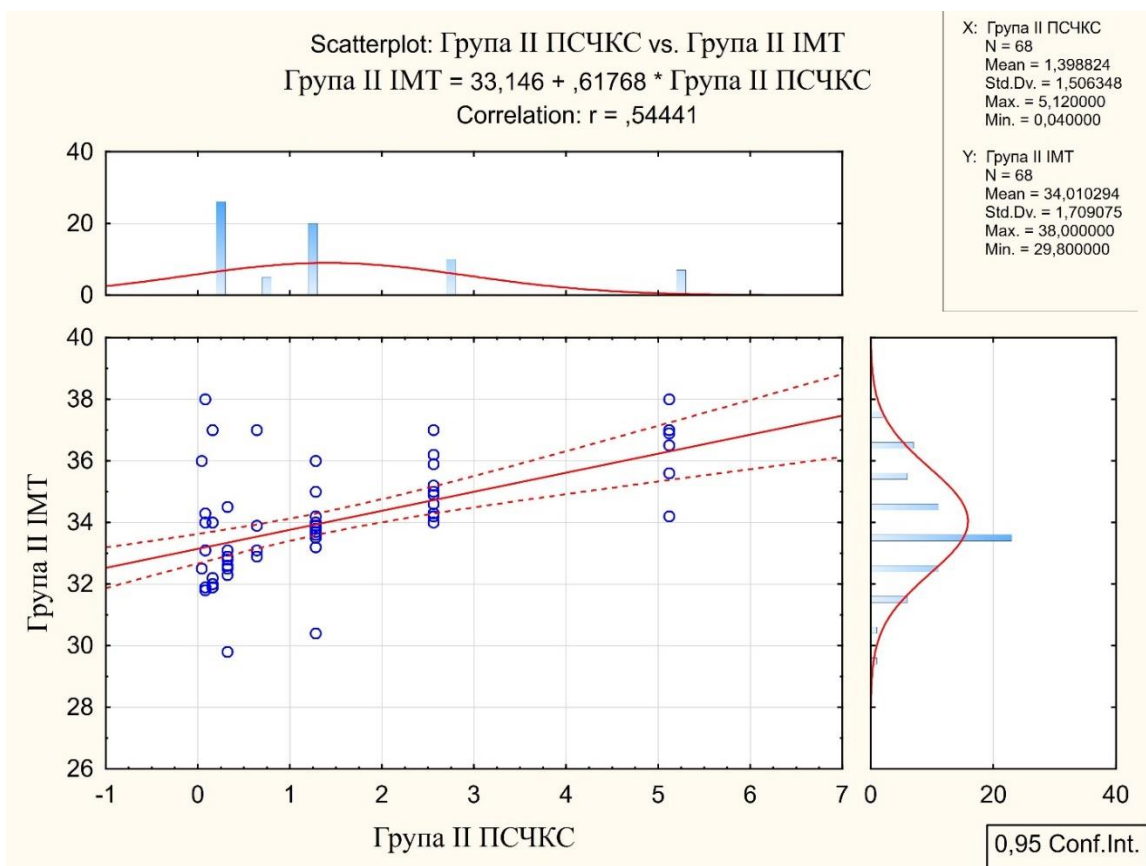
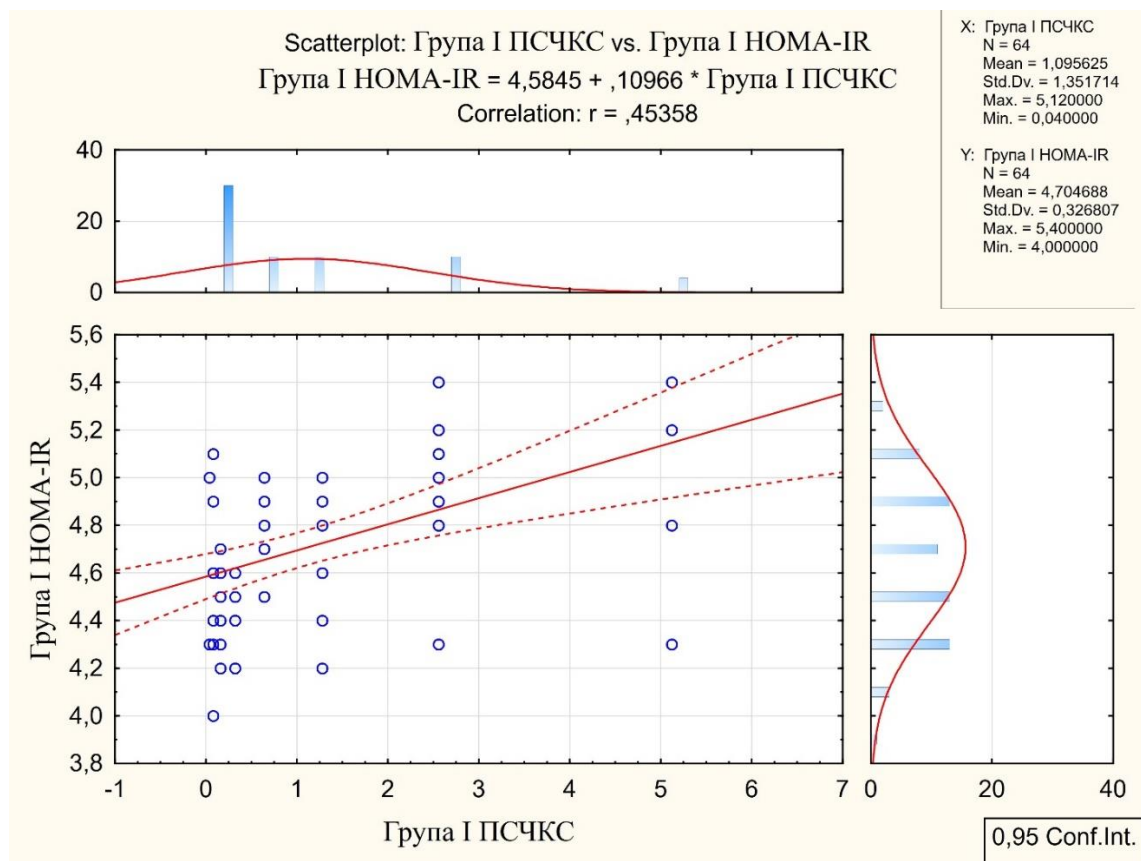
Додаток В

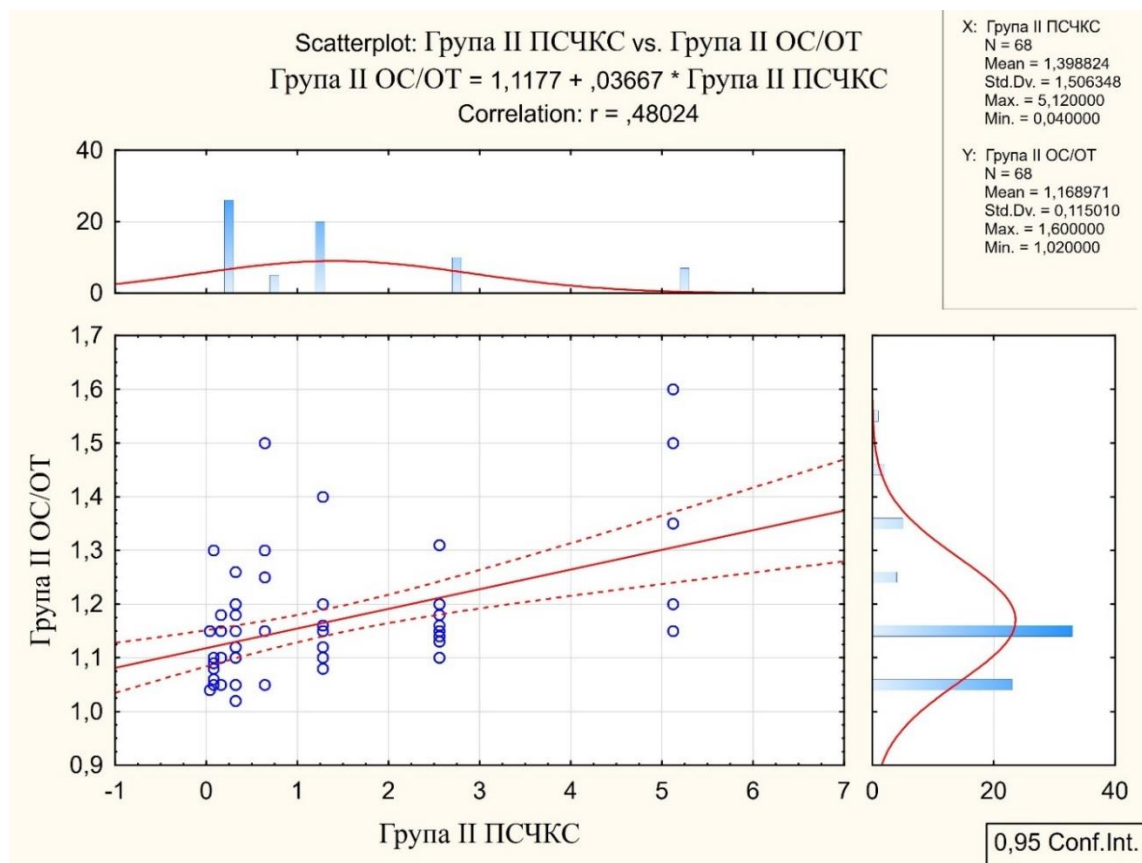
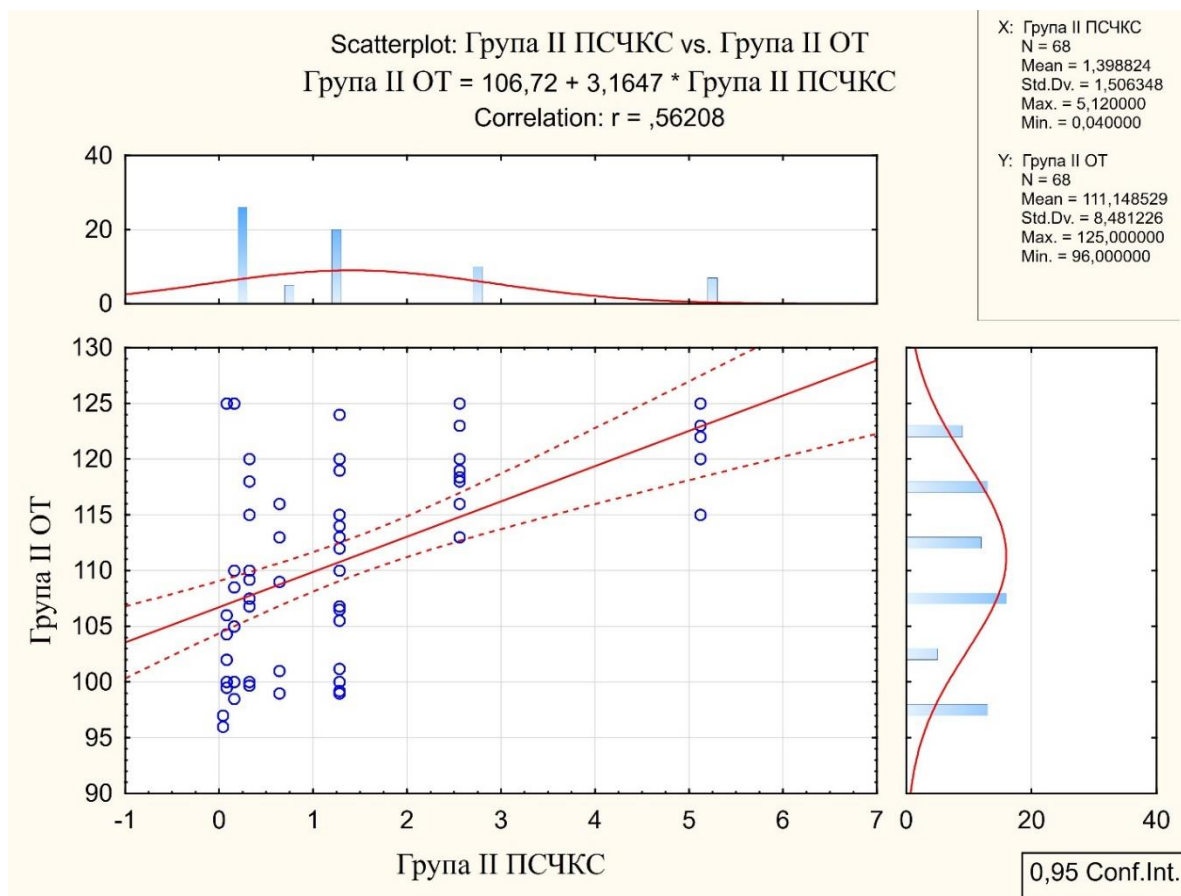
Аналіз кореляційних зв'язків між показниками

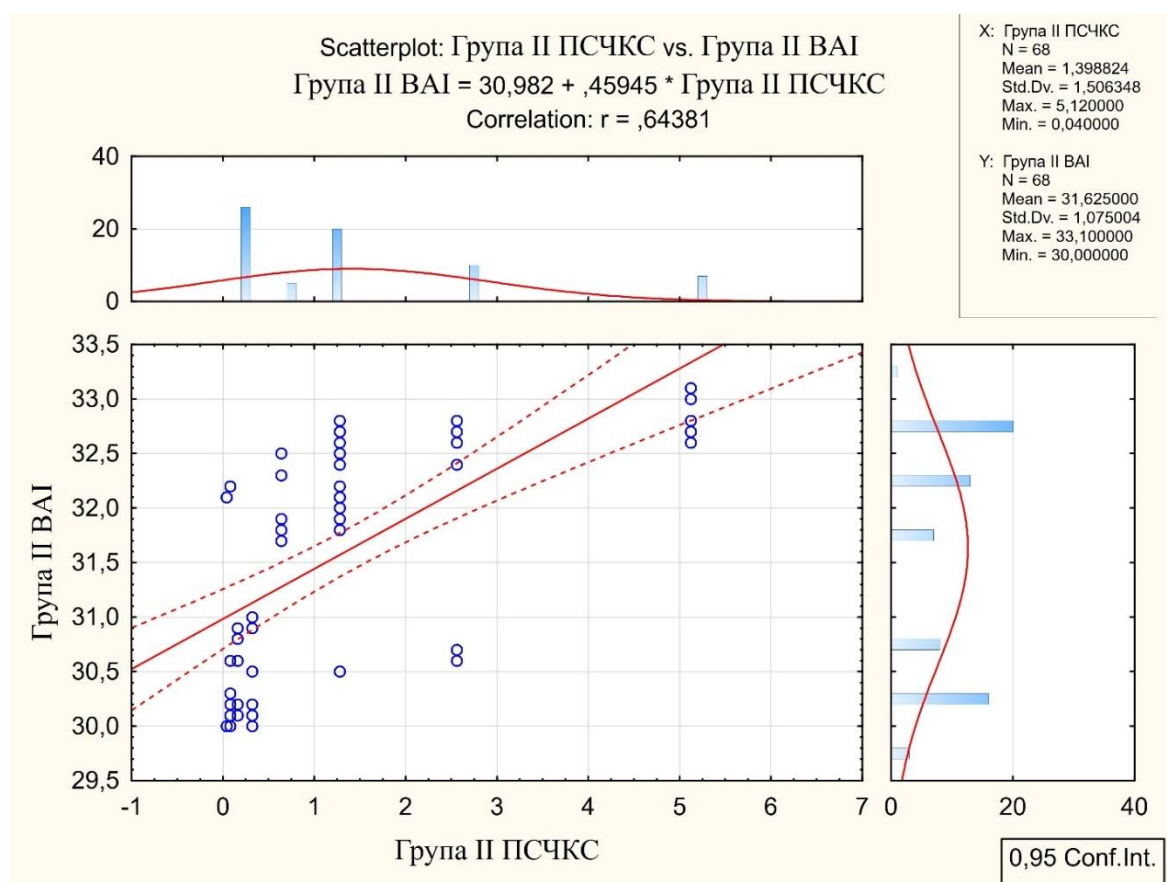
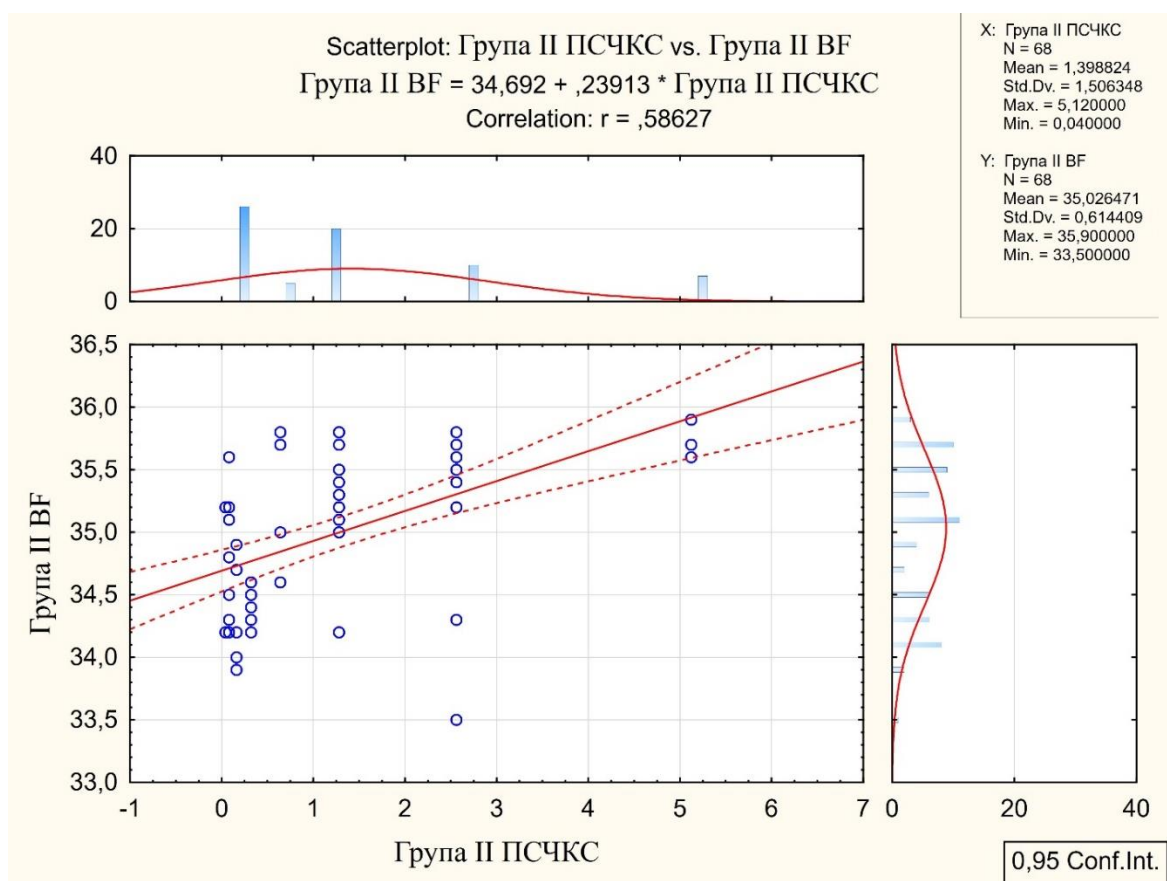


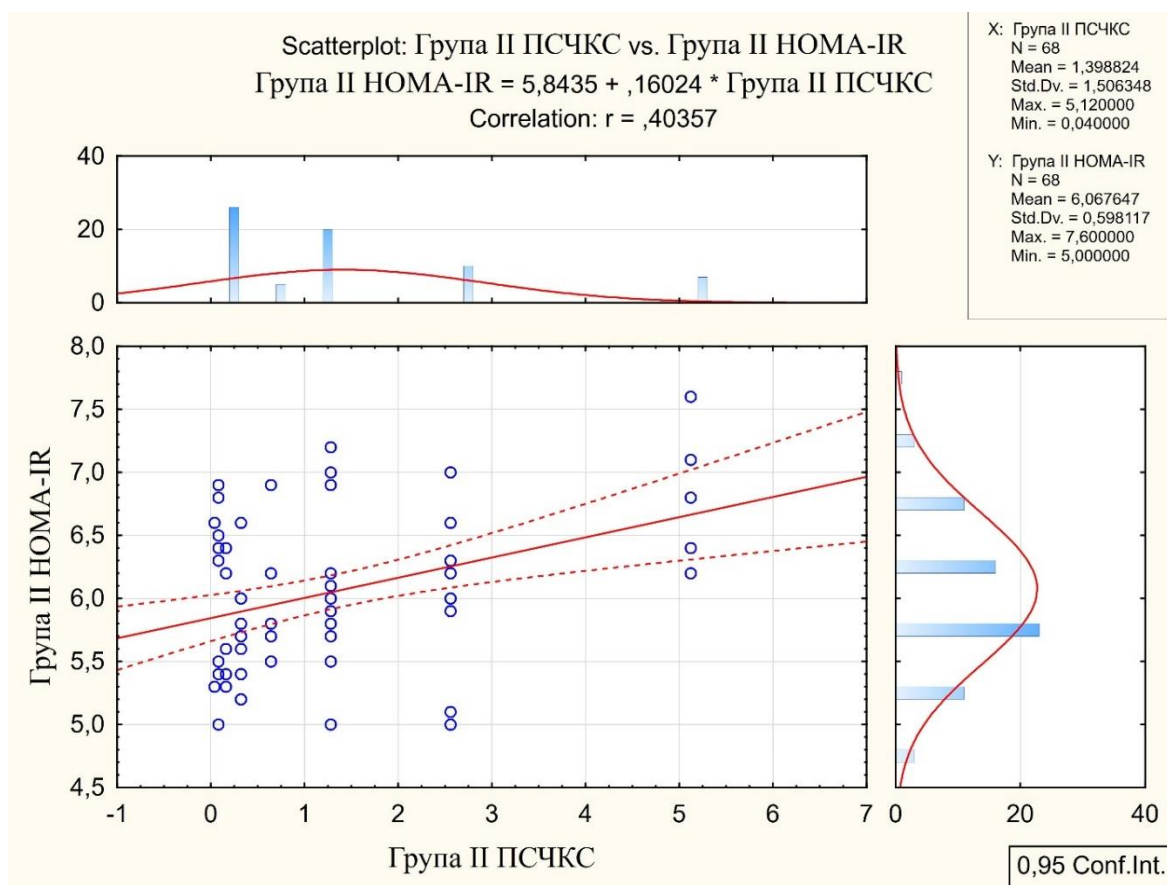
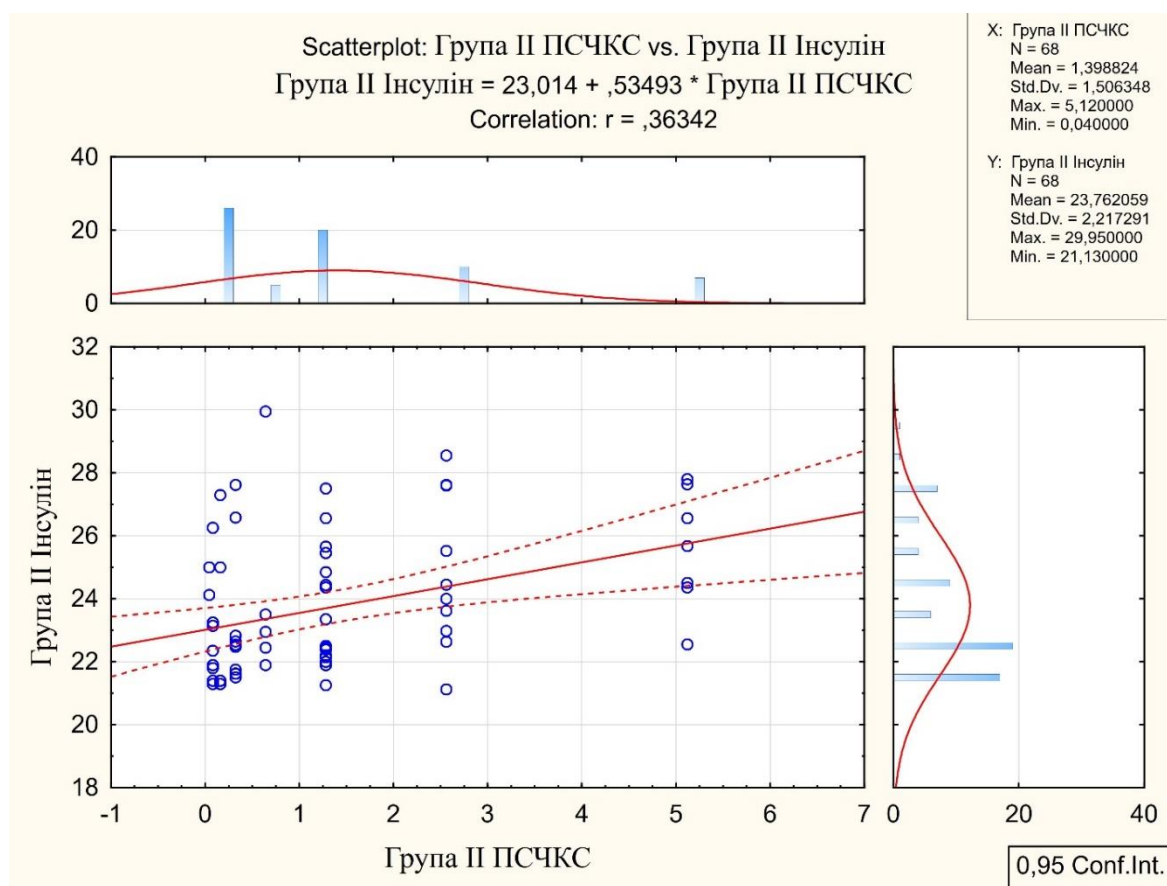












ДОДАТОК Д

Список публікацій за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Mashura H.Y. Quality of life in patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with essential hypertension considering taste sensitivity to sodium chloride / H.Y. Mashura, T.N. Hanych, A.A. Rishko // Wiadomości Lekarskie. – 2016. – Tom LXIX, nr 2 (cz. II.) – P. 204–207 (*здобувач самостійно провела підбір хворих, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріал до друку*).
2. Фатула М.І. Артеріальна гіпертензія і хлорид натрію / М.І. Фатула, Г.Ю. Машура // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2015. – №1 (51). – С. 259–265 (*здобувач проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку*).
3. Машура Г.Ю. Роль надмірного вживання хлориду натрію у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки / Г.Ю. Машура, О.А. Рішко, Т.М. Ганич // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2015. – №2 (52). – С. 135–140 (*здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку*).
4. Машура Г.Ю. Якість життя хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич // Львівський клінічний вісник. – 2015. – №2 (10). – 3 (11). – С. 51–54 (*здобувач самостійно провела підбір хворих, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріал до друку*).
5. Спосіб оптимізації поетапного підбору індивідуальної антигіпертензивної фармакотерапії / О.А. Рішко, М.І. Фатула, В.В. Свистак, М.М. Блецкан, М.М. Шютєв, М.І. Лазорик, А.А. Трохимович, Г.Ю. Машура, О.С. Бобровник // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2016. – №1 (53). – С. 33–39 (*здобувач проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку*).
6. Роль надмірного вживання хлориду натрію у розвитку метаболічного синдрому та прогресуванні його асоційованих станів: неалкогольної жирової хвороби

печінки та гіпертонічної хвороби / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, О.А. Рішко, Б.В. Безушко, А.С. Січка, І.М. Петрик // Проблеми клінічної педіатрії. – 2016. – №1-2 (31–32). – 2016. – С. 43–46 (*здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку*).

7. Взаємозв'язок антропометричних показників та порогу смакової чутливості до кухонної солі у пацієнтів з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, М.І. Фатула, О.А. Рішко, Б.В. Безушко // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Том 20, №3 (79). – С. 120–123 (*здобувач самостійно провела підбір хворих, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріал до друку*).

8. Актуальність визначення порога смакової чутливості до кухонної солі у осіб з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, О.А. Рішко, М.І. Фатула // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2017. – №1 (55). – С. 162–164 (*здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку*).

Опубліковані праці апробаційного характеру

9. Mashura H.Y. Cechy niealkoholowego stłuszczenia wątroby w połączeniu z nadciśnieniem tętniczym / H.Y. Mashura // Wiadomości Lekarskie. – 2015. – Nr 3, cz. II. – S. 437 (*здобувач самостійно провела підбір хворих, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріал до друку*).

10. Метаболічний синдром як загальномедична проблема: роль сімейного лікаря / О.А. Рішко, М.М. Блецкан, Т.М. Ганич, Г.Ю. Машура // Міжнародна науково-практична конференція «Можливості превентивного та лікувального впливу на соціально значимі захворювання в закладах первинної медико-санітарної допомоги», 12–13 квітня 2016, м. Ужгород. – 2016. – Україна. Здоров'я нації. – №1–2 (37–38). – С. 247–249 (*здобувач проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку*).

11. Застосування фітозборів в комплексній терапії хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з хронічними гепатитами / М.М. Блецкан, М.І. Фатула,

Т.М. Ганич, Г.Ю. Машура, А.С. Січка // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць VIII міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф. / За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород, 2015. – С. 153–155 (*здобувач провела підбір хворих, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріал до друку*).

12. Неалкогольна жирова хвороба печінки і гіпертонічна хвороба / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, А.С. Січка, Я.І. Ігнатко, А.В. Курах // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць VIII міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф. / За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород, 2015. – С. 312–316 (*здобувач самостійно провела підбір хворих, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріал до друку*).

13. Надмірне вживання хлориду натрію, як ключовий фактор у розвитку абдомінального ожиріння, метаболічного синдрому та неалкогольної жирової хвороби печінки / Г.Ю. Машура, О.А. Рішко, Т.М. Ганич, М.І. Фатула, М.М. Блецкан, А.С. Січка // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць IX міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф. / За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород, 2016. – С. 237–241 (*здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку*).

14. Взаємозв'язок антропометричних показників та порогу смакової чутливості до кухонної солі у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, М.І. Фатула, О.А. Рішко, Б.В. Безушко, К.М. Грецишин // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: матеріали X міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф. / За ред. проф. Т.М. Ганича. – Ужгород, 2017. – С. 226–231 (*здобувач самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, підготовку публікації до друку*).

15. Якість життя пацієнтів з коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби / Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич, М.М. Блецкан, А.С. Січка, І.М. Петрик, Б.В. Безушко // Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю 5 листопада 2015 р. / За ред. Г.Д. Фадєєнко та ін. – Х., 2015. –

С. 164 (здобувач самостійно провела підбір хворих, проаналізувала отримані результати, підготувала матеріал до друку).

Матеріали наукової роботи представлялись й обговорювались на:

1. науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями» (5 листопада 2015 р., м. Харків);
2. на міжнародній науковій конференції «Interdyscyplinarne oblicza medycyny» (15 жовтня 2015 р., м. Ужгород);
3. на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Можливості превентивного та лікувального впливу на соціально значимі захворювання в закладах первинної медико-санітарної допомоги» (12-13 квітня 2016 р., м. Ужгород);
4. на підсумкових науково-практичних конференціях професорсько-викладацького складу ДВНЗ «Ужгородський національний університет» 2015-2017 рр.;
5. на науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (2015-2017 рр, с. Солочин, Закарпатська обл.).

Додаток Е

Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція
 « 01 » вересня 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Актуальність визначення порога смакової чутливості до кухонної солі у осіб з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби.
 (назва пропозиції для впровадження)
2. ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра факультетської терапії, 88000, м. Ужгород, вул. Грибоєдова, 10, Машура Г.Ю.
 (заклад-розробник, поштова адреса, ПІП авторів)
3. Джерело інформації: Актуальність визначення порога смакової чутливості до кухонної солі у осіб з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби / Машура Г.Ю., Ганич Т.М., Рішко О.А., Фатула М.І. // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2017. - №1 (55). – С.162-164.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с., і т. п.)
4. Впроваджено в Закарпатській обласній клінічній лікарні ім. А.Новака
 (назва лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження з січня по вересень 2017
6. Загальна кількість випадків 40
7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
Запропоновано оптимізувати діагностику пацієнтів з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби шляхом визначення смакової чутливості до хлориду натрію.	50-55	52

Область застосування методу: 1. Лікувально-профілактична робота

2. Педагогічний процес

3. Наукова діяльність

8. Зауваження та пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення профілактики та лікування.

« 01 » вересня 2017 р. посада, підпис, П.І.П.

Григор Н. У



Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція
« 18 » _____ 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Актуальність визначення порога смакової чутливості до кухонної солі у осіб з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби.
(назва пропозиції для впровадження)
2. ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра факультетської терапії, 88000, м. Ужгород, вул. Грибоєдова, 10, Машура Г.Ю.
(заклад-розробник, поштова адреса, ПІП авторів)
3. Джерело інформації: Актуальність визначення порога смакової чутливості до кухонної солі у осіб з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби / Машура Г.Ю., Ганич Т.М., Рішко О.А., Фатула М.І. // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2017. - №1 (55). – С.162-164.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с., і т. п.)
4. Впроваджено в Ужгородська міська лікарня
(назва лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження з січня 2017 по вересень 2017
6. Загальна кількість випадків 38
7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
Запропоновано оптимізувати діагностику пацієнтів з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби шляхом визначення смакової чутливості до хлориду натрію.	50-55	54

Область застосування методу: 1. Лікувально-профілактична робота

2. Педагогічний процес

3. Наукова діяльність

8. Зауваження та пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення профілактики та лікування.

« 18 » _____ 2017 р. _____ посада, підпис, П.І.П.



Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція
« 01 » 09 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Оптимізація поетапного підбору індивідуальної антигіпертензивної фармакотерапії у пацієнтів з поєднаною патологією
(назва пропозиції для впровадження)
2. ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра факультетської терапії, 88000, м. Ужгород, вул. Грибоєдова, 10, Машура Г.Ю.
(заклад-розробник, поштова адреса, ПІП авторів)
3. Джерело інформації: Спосіб оптимізації поетапного підбору індивідуальної антигіпертензивної фармакотерапії / О.А. Рішко, М.І. Фатула, В.В. Свистак, М.М. Блецкан, М.М. Шютєв, М.І. Лазорик, А.А. Трохимович, Г.Ю. Машура, О.С. Бобровник // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2016. – №1 (53). – С.33-39.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с., і т. п.)
4. Впроваджено *Ужгородська універсальна лікарня*
(назва лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження з *січня* по *квітня 2017*
6. Загальна кількість випадків *35*
7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
Запропоновано спосіб оптимізації поетапного підбору індивідуальної антигіпертензивної фармакотерапії у пацієнтів з поєднаною патологією.	55-60	<i>35</i>

Область застосування методу: 1. Лікувально-профілактична робота

2. Педагогічний процес

3. Наукова діяльність

8. Зауваження та пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення профілактики та лікування.

« 01 » 09 2017 р. посада, підпис, П.І.П.





«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи ДВНЗ

«Ужгородський національний університет»

проф. Студеняк І.П.

2017 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

У навчальний процес матеріалів наукових досліджень

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості якості життя хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою.
2. **Установа-розробник, адреса, автор:** ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра факультетської терапії, аспірант Машура Г.Ю.
3. **Джерело інформації:** Quality of life in patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with essential hypertension considering taste sensitivity to sodium chloride. / Mashura H.Y., Hanych T.M., Rishko A.A. // Wiadomości Lekarskie. – 2016. – Tom LXIX, nr 2 (cz. II.) – P.204-207.
4. **Базова установа, яка провадить впровадження:** ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра госпітальної терапії.
5. **Форма впровадження:** Впровадження у навчальний процес під час читання лекцій та проведення практичних занять при викладанні навчальної дисципліни «внутрішня медицина».
6. **Термін впровадження:** березень 2016 р. – вересень 2017 р.
7. **Зауваження, пропозиції:** Зауважень немає. Матеріали, що подані до впровадження, мають теоретичне і практичне значення і дозволяють покращити результати лікування та якість життя хворих із зазначеною поєднаною патологією.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри госпітальної терапії

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

д.м.н., професор

М.В. Рішко

« 5 » 09 2017 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

(назва лікувального закладу)

(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

« 6 » 2017 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Актуальність визначення порога смакової чутливості до кухонної солі у осіб з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби
(назва пропозиції для впровадження)
2. ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра факультетської терапії, 88000, м. Ужгород, вул. Грибоєдова, 10, Машура Г.Ю.
(заклад-розробник, поштова адреса, ПІП авторів)
3. Джерело інформації: Актуальність визначення порога смакової чутливості до кухонної солі у осіб з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби / Машура Г.Ю., Ганич Т.М., Рішко О.А., Фатула М.І. // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2017. - №1 (55). – С.162-164.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с., і т. п.)
4. Впроваджено гастроентерологічне відділення ОКЧ, обласна клінічна лікарня м. Чернівці
(назва лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження з січня по березень 2017
6. Загальна кількість випадків 42
7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
Запропоновано оптимізувати діагностику пацієнтів з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби шляхом визначення смакової чутливості до хлориду натрію.	50-55	55

- Область застосування методу:
1. Лікувально-профілактична робота.
 2. Педагогічний процес.
 3. Наукова діяльність.

8. Зауваження та пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення профілактики та лікування.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач гастроентерологічним відділенням

Злотар О.В.

(посада, підпис, І.П.П.)

« 6 » 2017 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної роботи
 Вищого державного навчального закладу України
 «Буковинський державний медичний університет»
 доцент І.В. Геруш
 « 4 » _____ 2017 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ У навчальний процес матеріалів наукових досліджень

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Особливості якості життя хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою.
2. **Установа-розробник, адреса, автор:** ВДНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра факультетської терапії, аспірант Машура Г.Ю.
3. **Джерело інформації:** Quality of life in patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with essential hypertension considering taste sensitivity to sodium chloride. / Mashura H.Y., Hanych T.M., Rishko A.A. // Wiadomości Lekarskie. – 2016. – Tom LXIX, nr 2 (cz. II.) – P.204-207.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини та інфекційних хвороб.
5. **Форма впровадження:** Впровадження у навчальний процес під час читання лекцій та проведення практичних занять при викладанні навчальної дисципліни «внутрішня медицина».
6. **Термін впровадження:** березень 2016 р. – вересень 2017 р.
7. **Зауваження, пропозиції:** Зауважень немає. Матеріали, що подані до впровадження, мають теоретичне і практичне значення і дозволяють покращити результати лікування та якість життя хворих із зазначеною поєднаною патологією.

Відповідальний за впровадження

ТВО завідувача кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб
 ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»
 д.м.н., професор
 « 4 » 09 _____ 2017 р. Зуб Л.О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Т.В.О. Лавринович О.В.В.
Білан-Лук'яну В.П.
 Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція
 «25» вересня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Актуальність визначення порога смакової чутливості до кухонної солі у осіб з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби
 (назва пропозиції для впровадження)
2. ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра факультетської терапії, 88000, м. Ужгород, вул. Грибоєдова, 10, Машура Г.Ю.
 (заклад-розробник, поштова адреса, ПІП авторів)
3. Джерело інформації: Актуальність визначення порога смакової чутливості до кухонної солі у осіб з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби / Машура Г.Ю., Ганич Т.М., Рішко О.А., Фатула М.І. // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2017. - №1 (55). – С.162-164.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а с., і т. п.)
4. Впроваджено Комплексний підхід «Обласний госпіталь ветеранів війни»
 (назва лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження з січня по вересня 2017
6. Загальна кількість випадків 46
7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
Запропоновано оптимізувати діагностику пацієнтів з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби шляхом визначення смакової чутливості до хлориду натрію.	50-55	50

Область застосування методу:

1. Лікувально-профілактична робота.
2. Педагогічний процес.
3. Наукова діяльність.

8. Зауваження та пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення профілактики та лікування.

«25» 09 2017 р.

посада, підпис: П.І.П.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Т.В.О. головний лікар ОГВВ
М.Т.В. Лун'юк В.П.
 Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція
 «25» вересня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Особливості якості життя у пацієнтів з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби в залежності від смакової чутливості до хлориду натрію.

(назва пропозиції для впровадження)

2. ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра факультетської терапії, 88000, м. Ужгород, вул. Грибоєдова, 10, Машура Г.Ю.

(заклад-розробник, поштова адреса, ПІП авторів)

3. Джерело інформації: Quality of life in patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with essential hypertension considering taste sensitivity to sodium chloride. / Mashura H.Y., Hanych T.M., Rishko A.A. // Wiadomości Lekarskie. – 2016. – Tom LXIX, nr 2 (cz. II.) – P.204-207.

(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с., і т. п.)

4. Впроваджено «Мониторинг» доповіді «Область ветеринарної медицини»

(назва лікувально-профілактичного закладу)

5. Термін впровадження з березня по вересень 2017
 6. Загальна кількість випадків 42
 7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
Запропоновано оптимізувати діагностику пацієнтів з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби шляхом визначення смакової чутливості до хлориду натрію.	60-65	60

Область застосування методу:

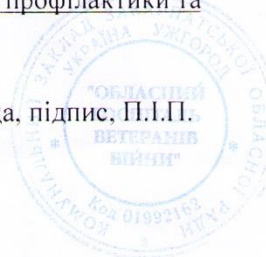
1. Лікувально-профілактична робота.
2. Педагогічний процес.
3. Наукова діяльність.

8. Зауваження та пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення профілактики та лікування.

«25» 09 2017 р.

Степанів С.В.

посада, підпис, П.І.П.





Керівник установи, в якій впроваджена пропозиція

«24» вересня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Якість життя хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки
(назва пропозиції для впровадження)
2. ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра факультетської терапії, 88000, м. Ужгород, вул. Грибоєдова, 10, Машура Г.Ю.
(заклад-розробник, поштова адреса, ПІП авторів)
3. Джерело інформації: Якість життя хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою/ Г.Ю. Машура, Т.М. Ганич // Львівський клінічний вісник – 2015. - №2 (10). – 3 (11). – С. 51-54.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № а.с., і т. п.)
4. Впроваджено Косицьким закладом, Ужгородська районна лікарня, на підставі висновку
(назва лікувально-профілактичного закладу)
5. Термін впровадження з лютого до вересня 2017 р.
6. Загальна кількість випадків 45
7. Ефективність впровадження у співвідношенні з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
Запропоновано спосіб оптимізації поетапного підбору індивідуальної антигіпертензивної фармакотерапії у пацієнтів з поєднаною патологією.	55-60	<u>62</u>

Область застосування методу:

1. Лікувально-профілактична робота
2. Педагогічний процес
3. Наукова діяльність

8. Зауваження та пропозиції: Рекомендовано використання з метою покращення якості життя хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.

«24» вересня 2017 р.

Застосовано
Верушко Г.В. посада, підпис, П.І.П.





«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи

проф. Шульгай А.Г.

10 2017 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

у навчальний процес матеріалів наукових досліджень

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Взаємозв'язок антропометричних показників та порогу смакової чутливості до кухонної солі у пацієнтів з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби.
2. **Установа-розробник, адреса, автор:** ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра факультетської терапії, аспірант Машура Г.Ю.
3. **Джерело інформації:** Взаємозв'язок антропометричних показників та порогу смакової чутливості до кухонної солі у пацієнтів з поєднаним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби / Машура Г.Ю., Ганич Т.М., М.І. Фатула., Рішко О.А., Безушко Б.В. // Буковинський медичний вісник. - 2016. - Том 20, №3 (79). - С.120-123.
4. **Базова установа, яка провадить впровадження:** ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедра терапії і сімейної медицини ННІ ПО.
5. **Форма впровадження:** впровадження у навчальний процес під час читання лекцій та проведення практичних занять слухачів і лікарів-інтернів з фаху «Загальна практика – сімейна медицина» і «Внутрішні хвороби».
6. **Термін впровадження:** березень 2016 р. – вересень 2017 р.
7. **Зауваження, пропозиції:** Зауважень немає. Матеріали, що подані до впровадження, мають теоретичне і практичне значення і дозволяють покращити результати лікування та якість життя хворих із зазначеною поєднаною патологією.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри терапії і сімейної медицини ННІ ПО
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»
д.м.н., професор



М.В. Гребеник

«03» 10 2017 р.