

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора **Федіва Олександра Івановича** на дисертацію **Машури Ганни Юріївни** «Оптимізація діагностики і лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою з урахуванням смакової чутливості до хлориду натрію», що подана до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби (222 – медицина)

Актуальність теми дисертації. Більше 30 років тому Юрген Людвіг з клініки Мауо (США) уперше опублікував дані дослідження біоптатів печінки з типовою морфологічною картиною алкогольного гепатиту у хворих, які не вживали алкоголь в гепатотоксичних дозах, і сформулював поняття "неалкогольна жирова хвороба печінки".

На сьогоднішній день неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є однією із причин формування хронічного ураження печінки, частота якої у різних країнах світу становить 3-40% серед загальної популяції та сягає 90-100% при ожирінні. Сучасне поняття НАЖХП включає спектр уражень печінки від простого жирового гепатозу до стеатогепатиту (НАСГ) та стеатогенного фіброзу і цирозу печінки. НАСГ в даний час вважається однією з найчастіших причин підвищення печінкових тестів без наявності клінічних симптомів. Згідно з епідеміологічними даними, зростання НАСГ відбувається на тлі збільшення частоти метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу (ЦД 2), ожиріння. Так, серед загальної кількості хворих у США, щорічно виявлених з невірусним цирозом печінки, НАЖХП становить 30-40 %, та є причиною 5-8 % трансплантацій печінки, виконаних у країнах Європейського Союзу.

У той же час за результатами медико-статистичних досліджень, представлених ВООЗ, у всьому світі спостерігається ріст смертності від серцево-судинних захворювань. Епідеміологічні дослідження, які були

проведені ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України протягом останніх 30 років, довели, що лише 14% хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) адекватно лікуються, а рівнем холестерину в крові переймаються лише 1–2% населення. З віком кількість хворих з підвищеним АТ невідмінно зростає і після 60 років сягає 40–50%.

Невідмінний ріст НАЖХП і ГХ зумовлює часте поєднання цих патологій та викликає не тільки паралельні ураження печінки та серця, що обумовлене одним патогенетичним початком, але ще й взаємообтяжує перебіг один одного.

Зв'язок між надлишковим вживанням хлориду натрію та підвищенням артеріального тиску відомий і раніше. У той же час зв'язок між надлишковим вживанням хлориду натрію і розвитком ожиріння, метаболічного синдрому та НАЖХП досі не вивчався. Наукових праць, присвячених цій проблемі, на даний час у літературі вкрай недостатньо. Отже, дане дослідження є перспективним і актуальним, що становитиме основу нової діагностичної стратегії моніторингу даної категорії хворих.

Дисертація Машури Г.Ю. присвячена оптимізації діагностики та підвищенню ефективності лікування хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ з урахуванням смакової чутливості до хлориду натрію на підставі вивчення клінічного перебігу, трофологічного статусу, порушень вуглеводного та ліпідного обмінів, оцінки споживання хлориду натрію та визначення смакової чутливості до нього, визначення кардіоваскулярного ризику та оцінки якості життя у пацієнтів з поєднаною патологією. Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри факультетської терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет» "Поєднана патологія і корекція порушень гомеостазу жителів Карпатського регіону з врахуванням дії несприятливих етіологічних чинників". Номер державної реєстрації 0116U005250. Дисертантка є співвиконавцем даної теми.

Ступінь обґрунтованості та достовірність отриманих даних, наукових положень, висновків та практичних рекомендацій. Дослідження

виконані на достатньому клінічному матеріалі, а отримані дані дозволяють зробити висновок про правильність вирішення поставлених завдань. Достовірність результатів дослідження забезпечена обстеженням статистично значущою кількістю хворих, використанням адекватних методів обстеження пацієнтів та об'єктивною статистичною обробкою даних з використанням різних статистичних методів. Групи обстежених хворих є репрезентативними за основними характеристиками. Обстежено 132 хворих, з яких 64 хворих на НАЖХП та 68 – на НАЖХП, поєднану з ГХ II ст. У контрольну групу ввійшли 30 практично здорових осіб. Комплексне обстеження хворих та статистична обробка даних проводилися через 6 та 12 місяців після призначення лікування.

Дисертантка обґрунтувала та оцінила клінічну ефективність комплексного лікування у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з різною смаковою чутливістю до хлориду натрію.

На підставі проведених досліджень автором сформульовано 6 висновків та 3 практичні рекомендації. Всі вони ґрунтуються на матеріалі власних досліджень дисертантки і є достатньо аргументованими та доведеними.

Наукова новизна результатів дослідження, повнота їх викладу в опублікованих працях. Дисертанткою вперше показана діагностична цінність визначення порога смакової чутливості до хлориду натрію у хворих на НАЖХП ізольовану та НАЖХП, поєднану з ГХ II ст.

Вперше оцінено трофологічний статус хворих з 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 з НАЖХП, так і у хворих з 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 вживання хлориду натрію підвищує кардіоваскулярний ризик та погіршує якість життя хворих з поєднаним перебігом НАЖХП та ГХ II ст.

Доведена клінічна ефективність запропонованої схеми комплексного лікування хворих на НАЖХП, поєднану з ГХ II ст. з низькою чутливістю до хлориду натрію.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 15 наукових праць, у тому числі 7 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 1 стаття у закордонному фаховому журналі, індексованому в Scopus, 7 публікацій у матеріалах міжнародних з'їздів, конгресів і конференцій. У цих публікаціях викладені основні положення та результати дисертації.

Зміст автореферату відображає основні матеріали дисертаційної роботи. Автореферат відповідає вимогам, що ставляться до його оформлення.

Практичне значення і впровадження результатів дослідження.
Одержані результати науково обґрунтовані і мають важливе теоретичне та практичне значення. 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 клінічного перебігу та диференційованого лікування даної поєднаної патології. Розроблено схему лікування з включенням до комплексної терапії хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою чутливістю до хлориду натрію індапаміду 1,5 мг 1 р/добу зранку та корекції сольового раціону шляхом заміни кухонної солі на сольову суміш зі зниженим вмістом натрію та збагачену калієм.

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.

Відповідність дисертації та автореферату встановленим вимогам.

Дисертація викладена українською мовою на 120 сторінках основного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, трьох розділів результатів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел і додатків. Дисертація ілюстрована 24 таблицями і 10 рисунками. Список використаних джерел містить 210 наукових праць, з них 71 кирилицею і 139 латиною, що свідчить про глибокий аналіз даного питання та всебічну обізнаність дисертанта з досліджуваною проблемою.

Назва дисертації відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані. Вважаю, що всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, обсягом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками і практичними рекомендаціями відображають важливу і повноцінно виражену наукову дисертаційну роботу.

У **вступі** чітко висвітлена актуальність проблеми, сформульована мета роботи, яка полягає у оптимізації діагностики та підвищенні ефективності лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою шляхом визначення смакової чутливості до хлориду натрію на основі комплексного клінічного та лабораторно-інструментального аналізу та результатів досліджень. Наведені 6 завдань дослідження, розв'язання яких спрямовано на досягнення мети роботи. Окреслені наукова новизна одержаних результатів, практичне значення роботи та обґрунтована доцільність проведення даного наукового дослідження.

Перший розділ «Огляд літератури» складається з 4 підрозділів, у яких

висвітлені сучасні уявлення про етіологію, патогенез та клінічні прояви НАЖХП. Дисертантка чітко сформулювала роль надмірного вживання хлориду натрію у розвитку та прогресуванні НАЖХП, поєднаної з ГХ. Висвітлені фактори кардіоваскулярного ризику при наявності коморбідної патології та особливості його оцінки. Детально поданий матеріал щодо сучасних підходів до лікування хворих на НАЖХП, поєднану з ГХ, з урахуванням сучасних вітчизняних і світових рекомендацій. Проведене дисертантом дослідження літературних джерел за останні 10 років демонструє глибоке розуміння нею проблеми, що вивчається. Зміст цього розділу відповідає характеру дисертаційного дослідження. Літературні дані у повному обсязі висвітлюють актуальність теми дослідження, визначають коло невирішених питань та обґрунтовують мету і завдання дослідження.

У **другому розділі** «Матеріали та методи дослідження» наводяться дані про дизайн дослідження, критерії включення й виключення з дослідження, критерії постановки діагнозу. В цьому розділі наведена загальна клініко-біохімічна характеристика хворих, які включені в дослідження. Описані методи, які були застосовані при обстеженні хворих. Слід зазначити, що робота виконана на високому методичному рівні із застосуванням сучасних лабораторних методів, а також сучасних статистичних методів, що робить достовірними висновки роботи.

У **третьому розділі** оцінюється клінічна картина, трофологічний статус, вуглеводний та ліпідний обміни та оцінка смакової чутливості до хлориду натрію. Дані дослідження доводять, що у клінічній картині переважає астено-вегетативний синдром, має місце ожиріння, з переважанням абдомінального типу, спостерігається гіперінсулінемія та підвищення індексу НОМА-IR, рівня загального холестерину, ЛПНЩ та КА у осіб із низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію. Виявлена кореляція між показником смакової чутливості до кухонної солі та ІМТ, ОТ, співвідношенням ОТ/ОС, відсотком жиру в організмі та індексом ожиріння тіла, рівнем інсуліну та індексом НОМА-IR.

У **четвертому розділі** наведена динаміка досліджуваних показників та оцінка ефективності включення до комплексної терапії хворих на НАЖХП, поєднану з ГХ II ст., з низькою чутливістю до хлориду натрію індапаміду 1,5 мг 1 р/добу зранку у поєднанні із заміною кухонної солі на сольову суміш із зниженим вмістом натрію та збагачену калієм. Застосована схема лікування сприяла зменшенні частоти виявлення астено-вегетативного синдрому, покращенню трофологічного статусу пацієнтів, зменшенню проявів інсулінорезистентності, дисліпідемії та підвищенню смакової чутливості до хлориду натрію.

У **п'ятому розділі** відображено особливості гемодинаміки пацієнтів з поєднаною патологією в залежності від смакової чутливості до хлориду натрію та динаміку на фоні лікування. Дисертантом доведено приналежність пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію до категорії дуже високого кардіоваскулярного ризику. Застосована схема лікування достовірно знижує КВР даної категорії хворих. Оцінено якість життя пацієнтів з поєднаною патологією і виявлено достовірне зниження показників якості життя у пацієнтів з низькою смаковою чутливістю до хлориду натрію та позитивну динаміку на фоні лікування.

Розділ **«Аналіз та узагальнення результатів дослідження»** написаний в дискусійному стилі, що підсумовує основні результати дисертаційної роботи автора. Дисертанткою узагальнюються питання, що висвітлюють актуальність і зміст роботи, обґрунтовуються отримані результати.

Отже, мета і завдання роботи Машури Г.Ю. виконані на належному рівні. Це дозволило здобувачці одержати низку нових результатів, що відображають особистий внесок автора. Структура дисертації чітка і послідовна, що надає можливість глибоко розкрити тему та вирішити поставлені дослідницькі завдання. Висновки і практичні рекомендації цілком відповідають поставленій меті і задачам роботи, що логічно випливають із результатів проведених досліджень, містять цифровий матеріал та підтверджуються статистичними показниками. Основні теоретичні

положення, висновки та пропозиції дисертації знайшли відображення у достатній кількості публікацій у наукових фахових виданнях з медичних наук, а також у тезах наукових повідомлень на всеукраїнських та міжнародних наукових конференціях. Структура роботи відповідає меті і завданням дослідження.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційної роботи.

Основні рекомендації дисертаційної роботи можуть бути використані у роботі терапевтичного, гастроентерологічного та кардіологічного відділень медичних закладів усіх рівнів охорони здоров'я.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення.

Принципових зауважень до тексту та результатів роботи, а також до автореферату немає. Відзначаючи в цілому належне виконання і оформлення дисертації, звертаю увагу на окремі недоліки, які не мають суттєвого значення і не знижують наукової цінності роботи: у другому висновку коректніше було б відзначити, що встановлений прямий кореляційний зв'язок між показником смакової чутливості до хлориду натрію та ІМТ, ОТ, ОТ/ОС, індексом ожиріння свідчить не про наявність ожиріння, а про вплив зниженої смакової чутливості на розвиток абдомінального ожиріння; трапляються окремі стилістичні огріхи, дещо ускладнені граматичні конструкції.

У процесі рецензування даної дисертаційної роботи виникли деякі запитання, на які хотілося б почути відповідь у порядку наукової дискусії:

1. Якими, на Вашу думку, є причини зниження смакової чутливості до хлориду натрію у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст.?
2. Як пояснити встановлену Вами предикторність наявності низької смакової чутливості до хлориду натрію у пацієнтів із НАЖХП, поєднаною з ГХ II ст., щодо формування високого кардіоваскулярного ризику?
3. Чим зумовлений вибір Вами індапаміду, а не будь-якого іншого діуретика, для лікування хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II ст. за наявності низької смакової чутливості до хлориду натрію?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів». Дисертаційна робота Машури Ганни Юріївни «Оптимізація діагностики і лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою з урахуванням смакової чутливості до хлориду натрію» є кваліфікаційною науковою працею, у якій містяться положення та науково обґрунтовані результати у медичній галузі науки, щодо яких здобувач є суб'єктом авторського права, в яких вирішено важливу проблему внутрішньої медицини – оптимізацію діагностики і лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою з урахуванням смакової чутливості до хлориду натрію з наступним виділенням найбільш вагомих прогностичних факторів, що має значення для внутрішньої медицини.

Вищезазначене дозволяє зробити висновок, що дисертація за актуальністю, науковою новизною і практичним значенням, обґрунтованістю висновків повністю відповідає сучасним вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року, № 656 від 19 серпня 2015 року, та наказу Міністерства освіти і науки України № 40 від 12 січня 2017 року про затвердження «Вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби (222 – медицина).

Офіційний опонент:

завідувач кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, доктор медичних наук, професор

О.І. Федів

Підпис:  засвідчує
 Начальник відділу кадрів
 Вищого державного навчального закладу України
 «Буковинський державний медичний університет»





