

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА ВІНАХІД

№ 118929

**СПОСІБ НЕІНВАЗИВНОЇ ПОЕТАПНОЇ ДІАГНОСТИКИ
НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ НА СТАДІЇ
СТЕАТОЗУ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на винаходи
25.03.2019.

Заступник Міністра економічного
розвитку і торгівлі України

Ю.П. Бровченко





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118929** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)
G01N 33/50 (2006.01)
A61B 5/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

- (21) Номер заявки: **а 2018 01642**
(22) Дата подання заявки: **19.02.2018**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.03.2019**
(41) Публікація відомостей про заявку: **25.06.2018, Бюл.№ 12**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.03.2019, Бюл.№ 6**
(72) Винахідник(и):
**Фейса Сніжана Василівна (UA),
Чопей Іван Васильович (UA),
Лазорик Михайло Іванович (UA)**
(73) Власник(и):
**ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ
ЗАКЛАД "УЖГОРОДСЬКИЙ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ",
вул. Підгірна, 46, м. Ужгород, 88000 (UA)**

- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Journal of Hepatology, 2016, Том 64, С. 1388–1402
Динник Н.В. Неалкогольна жирова хвороба печінки: можливості неінвазивної діагностики. Практикуючий лікар, 2015, №3, С. 36-40
Bedogni G. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. BMC Gastroenterology, 2006, Vol. 6, 7 с.
Yu-Cheng Lin Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease. World Journal of Gastroenterology, 2005, Vol. 11 (31), P. 4838-4842
Baršič N. Overview and developments in noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. World Journal of Gastroenterology, 2012, Vol. 18(30), P. 3945-3954
Dunn W. Utility of a New Model to Diagnose an Alcohol Basis for Steatohepatitis. Gastroenterology, 2006, Vol. 131(4), P. 1057–1063
Степанов Ю.М. Неінвазивна діагностика фіброзу печінки у хворих із неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки. Гастроентерологія, 2017, Том 51 №3, 18 с.
Скибчик В.А. Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасна діагностика. Гепатологія, 2015, № 1, С. 52-58
Динник Н.В. Сучасні неінвазивні методи діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки: роль цитокератину 18. Ліки України плюс, 2016, № 4(29), С. 22-26
Свінціцький А.С. Неінвазивна діагностика ступеня сеатозу та фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки. Сучасна гастроентерологія, 2016, № 2 (88), С. 106-113, весь документ
Chalasan N. 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. Hepatology, 2016, Vol. 55 (6), P. 2005-2023
UA 32752 U, 26.05.2008
Фейса С.В. Особенности клинической диагностики неалкогольной жировой болезни печени. Гастроэнтерология Санкт-Петербург, 2016, Материалы XIII Международной научной гастроэнтерологической сессии НОГР «Санкт-Петербург – Гастросессия-2016», № 3–4, С. 2-6

(54) СПОСІБ НЕІНВАЗИВНОЇ ПОЕТАПНОЇ ДІАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ НА СТАДІЇ СТЕАТОЗУ

(57) Реферат:

UA 118929 C2

Винахід стосується способу неінвазивної поетапної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на стадії стеатозу, який на першому етапі включає проведення комплексного обстеження хворого зі збором скарг, анамнезу щодо виключення зловживання алкоголю та наркотиків, фізичного обстеження із визначенням зросту в метрах (ЗМ), маси тіла в кілограмах (МТ), індексу маси тіла (ІМТ) в $\text{кг}/\text{м}^2$, обчисленого шляхом ділення маси тіла в кілограмах (МТ) на величину зросту у метрах, піднесену до квадрата; обхвату талії (ОТ); визначення у венозній крові активності ферментів аланін-амінотрансферази (АЛТ), аспартат-амінотрансферази (АСТ), рівня тригліцеридів (ТГ), показників загального аналізу крові з пальця та величини середнього еритроцитарного об'єму (СЕО) за допомогою гемоаналізатора, та додатково на другому етапі у венозній крові визначають можливу наявність або відсутність вірусів гепатитів В та С і виключають вірусну природу ураження; на третьому етапі визначають коефіцієнт накопичення жирів у печінці (КНЖ) за формулами: для чоловіків: $\text{КНЖ} = (\text{обхват талії ОТ(см)} - 65) \times \text{тригліцериди ТГ (ммоль/л)}$; для жінок: $\text{КНЖ} = (\text{обхват талії ОТ (см)} - 58) \times \text{тригліцериди ТГ (ммоль/л)}$,

де \times - знак множення показників окремих величин,

і при значенні КНЖ більше 4,28 діагностують стеатоз печінки; на четвертому етапі визначають неінвазивний індекс ІА/Н (алкоголь/неалкоголь) за формулами:

для чоловіків: $\text{ІА/Н} = -58,5 + 0,637 \times \text{СЕО} + 3,91 \times (\text{АСТ}:\text{АЛТ}) - 0,406 \times \text{ІМТ} + 6,35$;

для жінок: $\text{ІА/Н} = -58,5 + 0,637 \times \text{СЕО} + 3,91 \times (\text{АСТ}:\text{АЛТ}) - 0,406 \times \text{ІМТ}$,

де СЕО - середній еритроцитарний об'єм у фемтолітрах fl,

АСТ - активність аспартат-амінотрансферази в МО/л,

АЛТ - активність аланін-амінотрансферази в МО/л,

\times - знак множення показників,

: - знак ділення;

і при значенні ІА/Н менше нуля діагностують неалкогольну жирову хворобу печінки.

Винахід належить до медицини, зокрема до внутрішніх хвороб та гастроентерології, і може використовуватись для діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на ранній стадії.

Відомі способи діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки, які включають клінічні та параклінічні дослідження, в тому числі об'єктивне виявлення збільшених розмірів печінки і зміни лабораторних показників крові [1].

Серед лабораторних методів найбільш інформативними є визначення печінкового кліренсу бромсульфалеїну та активності ферментів аланін-амінотрансферази (АЛТ) та аспартат-амінотрансферази (АСТ).

Серед інструментальних методів цінними є лапароскопія, ультразвукове дослідження (УЗД), радіонуклідне сканування, комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія [1,2].

Найбільш достовірним доказом наявності неалкогольної жирової хвороби печінки є морфологічне дослідження матеріалу, отриманого під час пункційної біопсії печінки [1,3].

Проте перераховані методи дозволяють діагностувати неалкогольну жирову хворобу печінки лише на другій стадії, коли захворювання уже має клінічні прояви, а зміни печінки мають незворотний процес і прогресування хвороби зупинити практично неможливо.

Для хворого найбільш важливою є діагностика на першій стадії хвороби, оскільки це дає можливість почати лікування і попередити розвиток ускладнень.

"Золотим стандартом" діагностики захворювань печінки вважається пункційна біопсія [1, 3].

Морфологічне дослідження біоптатів печінки дозволяє визначити ступінь активності неалкогольного стеатогепатиту та стадію фіброзу печінки, виявити стеатоз, балонну дистрофію та лобулярне запалення гепатоцитів і диференціювати наявну патологію з іншими дифузними змінами печінки [3].

Але така діагностика є інвазивною, трудомісткою і часто дає ускладнення.

Найбільш близьким за технічною суттю та ефектом, який досягається, є неінвазивний тест - розрахунок індексу ожиріння печінки (ІОП), чутливість якого в діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки наближається до чутливості пункційної біопсії печінки [4] - прототип. Однак, метод має декілька суттєвих недоліків. Зокрема, він не враховує стать пацієнта та наявність в нього цукрового діабету, який часто супроводжує неалкогольну жирову хворобу печінки, а також не дає можливості проводити диференційну діагностику з алкогольним ураженням печінки. Ще одним серйозним недоліком прототипу є громіздкість математичних обрахунків у формулі, що перешкоджає широкому використанню його в практичній медицині.

Задача винаходу полягає у розробці способу неінвазивної поетапної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на стадії стеатозу.

Поставлена задача вирішується таким чином, що у способі неінвазивної поетапної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на стадії стеатозу, який на першому етапі включає проведення комплексного обстеження хворого зі збором скарг, анамнезу щодо виключення споживання алкоголю та наркотиків, фізичним обстеженням із визначенням зросту в метрах (ЗМ), маси тіла в кілограмах (МТ), індексу маси тіла (ІМТ) в $\text{кг}/\text{м}^2$, обчисленого шляхом ділення маси тіла в кілограмах (МТ) на величину зросту у метрах, піднесену до квадрата, обхвату талії (ОТ), визначення у венозній крові активності ферментів аланін-амінотрансферази (АЛТ), аспартат-амінотрансферази (АСТ), рівня тригліцеридів (ТГ), показників загального аналізу крові з пальця та величини середнього еритроцитарного об'єму (СЕО) за допомогою гемоаналізатора, згідно з винаходом, що додатково на другому етапі у венозній крові визначають наявність вірусів гепатитів В та С і виключають вірусну природу ураження, на третьому етапі визначають коефіцієнт накопичення жирів у печінці (КНЖ) за формулами: для чоловіків: $\text{КНЖ} = (\text{обхват талії } \text{ОТ}(\text{см}) - 65) \times \text{тригліцериди ТГ} (\text{ммоль}/\text{л})$; для жінок: $\text{КНЖ} = (\text{обхват талії } \text{ОТ}(\text{см}) - 58) \times \text{тригліцериди ТГ} (\text{ммоль}/\text{л})$,

де x - знак множення показників окремих величин,
і при значенні КНЖ більше 4,28 діагностують стеатоз печінки; на четвертому етапі визначають неінвазивний індекс ІА/Н (алкоголь/неалкоголь) за формулами:

для чоловіків: $\text{ІА/Н} = -58,5 + 0,637 \times \text{СЕО} + 3,91 \times (\text{АСТ}:\text{АЛТ}) - 0,406 \times \text{ІМТ} + 6,35$;

для жінок: $\text{ІА/Н} = -58,5 + 0,637 \times \text{СЕО} + 3,91 \times (\text{АСТ}:\text{АЛТ}) - 0,406 \times \text{ІМТ}$,

де СЕО - середній еритроцитарний об'єм у фемтолітрах fl ,

АСТ - активність аспартат-амінотрансферази в $\text{МО}/\text{л}$,

АЛТ - активність аланін-амінотрансферази в $\text{МО}/\text{л}$,

x - знак множення показників,

: - знак ділення;

і при значенні ІА/Н менше нуля діагностують неалкогольну жирову хворобу печінки.

Між запропонованим способом неінвазивної поетапної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки і її розвитком існує чіткий взаємозв'язок.

Стеатоз - це вид гепатозу, що проявляється жировою дистрофією гепатоцитів. Ступінь вираженості стеатозу корелює із підвищенням рівня тригліцеридів (ТГ) крові. Стеатоз є першою (ранньою) стадією неалкогольної жирової хвороби печінки.

При прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки посилюється вільнорадикальне окислення в печінці, послаблюється антиоксидантна система організму, що веде до розвитку неалкогольного стеатогепатиту, який є її другою стадією і супроводжується підвищенням активності печінкових ферментів аланін-аміотрансферази (АЛТ) та аспартат-аміотрансферази (АСТ) і вже потребує лікування [1].

Пацієнт із неалкогольною жировою хворобою печінки є складним для діагностики, оскільки часто ця хвороба розвивається на фоні цукрового діабету другого типу (ІДД-2) або переддіабету і поєднується зі серцево-судинною патологією, гіпертонічною хворобою та порушеннями обміну (дисліпідемією, гіперурикемією та ін.). Все вище перераховане формує метаболічний синдром. Складна симптоматика перерахованих захворювань у сукупності з їх ускладненнями не дає можливості вчасно виявити зміни у печінці.

Тому в практичній медицині неалкогольна жирова хвороба печінки найбільш часто діагностується лише на другій стадії її розвитку - стадії неалкогольного стеатогепатиту, коли в результаті запальних змін в паренхімі печінки підвищуються рівні печінкових ферментів АЛТ та АСТ сироватки крові.

На першій стадії хворі часто не мають виражених симптомів, а відкладення жиру в печінці (гепатостеатоз) може бути випадковою знахідкою при ультразвуковому дослідженні печінки.

Діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки зводиться до виявлення самого стеатозу, що характеризується накопиченням жиру в печінці, та диференціації його з алкогольною хворобою печінки.

Диференціювати ці процеси слід тому, що пацієнти з неалкогольною жировою хворобою печінки повинні лікуватися та робити профілактику ускладнень у гастроентеролога, а особи з алкогольною хворобою печінки потребують спеціального лікування разом з лікарем-наркологом.

Відсутність чіткої і яскравої клінічної симптоматики неалкогольної жирової хвороби печінки приводить до її пізньої діагностики, а хворі лікуються у різних спеціалістів - дільничного терапевта, кардіолога, ендокринолога.

Все це веде до штучного "заниження" числа випадків неалкогольної жирової хвороби печінки та відсутності її лікування.

Спосіб реалізується таким чином.

На першому етапі діагностики збирають скарги пацієнта, анамнез хвороби та життя, уточняють споживання алкоголю (виду, кількості та кратності) або гепатотоксичних лікарських препаратів чи наркотичних засобів.

Далі проводять огляд та фізичне обстеження - визначають антропометричні показники: зріст в метрах (ЗМ), масу тіла (МТ) в кілограмах, після чого за формулою Кетле визначають індекс маси тіла (ІМТ)

$$ІМТ = МТ : (ЗМ)^2,$$
де МТ - маса тіла в кілограмах,
ЗМ - зріст у метрах у квадраті,
: - знак ділення.

Далі вимірюють обхват талії (ОТ) в сантиметрах. Після цього забирають кров із пальця для загального аналізу крові загальноприйнятим способом, а за допомогою автоматичного гемоаналізатора визначають середній еритроцитарний об'єм (СЕО). Застосування гемоаналізатора дає можливість визначити і всі інші необхідні показники крові. У крові з вени визначають активність АЛТ, АСТ та рівень ТГ [5].

На другому етапі діагностики проводять виключення вірусної та токсичної (медикаментозної) природи ураження печінки. Для цього досліджується аналіз крові на віруси гепатитів (НВV/НСV - інфекція) та аналізуються дані анамнезу щодо прийому ліків або наркотичних препаратів, які можуть викликати стеатоз.

На третьому етапі визначають наявність або відсутність стеатозу печінки. Для цього користуються неінвазивним тестом - обчислюють коефіцієнт накопичення жирів у печінці (КНЖ) за формулою:

$$КНЖ = (ОТ - 65) \times ТГ \text{ у чоловіків}$$
або
$$КНЖ = (ОТ - 58) \times ТГ \text{ у жінок, де } ОТ - \text{ обхват талії в см,}$$
ТГ - рівень тригліцеридів у крові в ммоль/л,
x - знак множення [6, 7].

Отримане значення інтерпретують наступним чином: показник КНЖ менше 4,28 вказує на відсутність стеатозу і такі особи вважаються особами з невідтвердженою неалкогольною

жировою хворобою печінки. Якщо КНЖ більше 4,28, то у пацієнта наявний стеатоз печінки, що вказує на жирову хворобу печінки.

На четвертому етапі проводять диференційну діагностику між алкогольним та неалкогольним ураженням виявленого на попередньому етапі стеатозу печінки. Для цього застосовують ще один неінвазивний тест - вираховують індекс ІА/Н, де А - алкоголь, Н - неалкоголь [8]. Для цього використовують формули:

для чоловіків: $IA/H = -58,5 + 0,637 \cdot CEO + 3,91 \cdot (ACT:ALT) - 0,406 \cdot IMT + 6,35$;

для жінок: $IA/H = -58,5 + 0,637 \cdot CEO + 3,91 \cdot (ACT:ALT) - 0,406 \cdot IMT$,

де CEO - середній еритроцитарний об'єм в фемтолітрах fl (дані автоматичного гемоаналізатора),

ACT - активність аспартат-амінотрансферази в МО/л, ALT - активність аланін-амінотрансферази в МО/л,

IMT - індекс маси тіла, що обчислюється шляхом ділення маси тіла в кілограмах на квадрат зросту в метрах, і виражається в kg/m^2 [8]. Отримане значення інтерпретують так: якщо ІА/Н більше за нуль - алкогольна хвороба печінки, якщо ІА/Н менше нуля - неалкогольна жирова хвороба печінки. Згідно з запропонованим способом, діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки на стадії стеатозу виставляють при сукупності таких ознак:

виключено вірусні, токсичні (медикаментозні) та інші хронічні дифузні захворювання печінки; КНЖ більше 4,28 вказує на наявний стеатоз печінки;

ІА/Н менше за нуль підтверджує неалкогольну природу стеатозу. Можливість застосування способу підтверджується виписками з медичної документації.

Приклад 1. Хворий С, 74 роки, чоловік.

Скарги при госпіталізації на відчуття спраги, дискомфорту і важкість у правому підребер'ї, неприємний присмак у роті.

Об'єктивно: Хворий звичайної будови тіла. Маса тіла - 90 кг, зріст - 1,65 м, ІМТ - 33,09 kg/m^2 , обсяг талії (ОТ) - 96 см. Шкірні покриви та видимі слизові оболонки звичайного забарвлення, чисті. Серцева діяльність ритмічна, тони дещо ослабленої звучності. Артеріальний тиск АТ-125/80 мм. рт. ст., пульс - 72 удари за хв. В легенях - везикулярне дихання, хрипів немає. Живіт м'який, при пальпації не болючий. Нижній край печінки на 1,0 см нижче краю реберної дуги, безболісний. Периферичних набряків немає. Симптом Пастернацького від'ємний з обох сторін.

Дані лабораторного обстеження:

Загальний аналіз крові: ШОЕ - 23 мм/год. (норма від 1-10 мм/год.), гемоглобін - 154 г/л (норма у чоловіків 135-160 г/л), еритроцити - $4,6 \times 10^{12}$ /л (норма у чоловіків $4,1-5,3 \times 10^{12}$ /л), лейкоцити - $6,4 \times 10^9$ /л (норма від $4,0-9,0 \times 10^9$ /л), лейкоцитарна формула: паличкоядерні нейтрофіли - 3 % (норма 1-6 %), сегментоядерні нейтрофіли - 52 % (норма 47-72 %), еозинофіли - 3 % (норма 0,5-5 %), моноцити - 12 % (норма 3-11 %), лімфоцити - 30 % (норма 19-37 %). CEO (середній еритроцитарний об'єм) - 92 fl (норма 80-100 fl).

Загальний аналіз сечі: кількість - 100 мл, питома вага - 1,018 (норма 1,003-1,030), білок та цукор - не виявлено (норма: не виявляються), осад: епітеліальні клітини плоскі, поодинокі (норма), лейкоцити - 3-4 в полі зору (норма: 0-1 в полі зору), оксалати + (норма: відсутні).

Біохімічний аналіз крові: глюкоза - 6,8 ммоль/л (норма 3,3-5,5 ммоль/л), загальний білок - 68,0 г/л (норма 66-86 г/л), холестерин - 6,0 ммоль/л (норма 3,2-5,6 ммоль/л), тригліцериди ТГ 1,5 ммоль/л (норма 0,41-1,8 ммоль/л), білірубін загальний - 31,0 мкмоль/л (норма 3,4-17,1 мкмоль/л), білірубін прямий - 6,3 мкмоль/л (норма 25 % від загального білірубіну), білірубін непрямий - 24,7 мкмоль/л (норма 75 % від загального білірубіну), АСТ-11,8 МО/л (норма - до 36 МО/л), АЛТ - 15,9 МО/л (норма - до 40 МО/л), сечовина - 6,5 ммоль/л (норма 2,8-7,2 ммоль/л), креатинін - 90,7 мкмоль/л (норма 62-115 мкмоль/л), сечова кислота - 374,1 ммоль/л (норма 210-420 мкмоль/л), СРР позитивний (норма негативний), RF негативний (норма: негативний).

Глікозильований гемоглобін HbA1C - 7,2 % (норма до 6,5 %).

Коагулограма: протромбіновий час (ПТЧ) - 12 секунд (норма 10-14 сек.), % протромбіну за Квіком - 83 % (норма 78-142 %), фібриноген - 3,4 г/л (норма 2,0-4,0 г/л), міжнародне нормалізаційне відношення (МНВ) - 1,05 (норма 0,80-1,25), тромбіновий час (ТЧ) - 15 секунд (норма 14-21 сек.).

Аналіз крові на маркери вірусних гепатитів: HBsAg-negative (норма); And HCV-negative (норма).

Згідно з запропонованим способом, на першому етапі було проведено обстеження хворого, визначено масу тіла - 90 кг та визначено зріст - 1,65 м. Установлено, що хворий заперечував вживання наркотичних засобів та лікарських препаратів, які могли б викликати порушення роботи печінки.

На другому етапі, за результатами спеціальних аналізів, виключено вірусні гепатити В та С як причини уражень печінки.

На третьому етапі неінвазивним способом визначено коефіцієнт накопичення жирів у печінці (КНЖ) за спеціальною формулою для чоловіків:

$$5 \quad \text{КНЖ} = (\text{обхват талії ОТ(см)} - 65) \times \text{тригліцериди (ммоль/л)}.$$

Для цього від величини обхвату талії (96 см) відняли число 65 (для чоловіків) і одержаний результат 31 помножили на показник величини рівня тригліцеридів (ТГ) 1,5 ммоль/л. Одержаний результат 46,5 - більший за 4,28, що свідчить про наявність у хворого стеатозу печінки.

10 На четвертому етапі за допомогою неінвазивного показника індексу алкоголь/неалкоголь ІА/Н проведено диференціацію алкогольного і неалкогольного стеатозу, використовуючи формулу для чоловіків:

$$\text{ІА/Н} = -58,5 + 0,637 \times \text{СЕО} + 3,91 \times (\text{АСТ} : \text{АЛТ}) - 0,406 \times \text{ІМТ} + 6,35$$

Підставивши у дану формулу значення показника СЕО та активності ферментів АСТ і АЛТ, отримано формулу такого вигляду:

15 $\text{ІА/Н} = -58,5 + 0,637 \times 92 \text{ fl} + 3,91 \times (0,74) - 0,406 \times 33,09 + 6,35$, а після виконання вказаних дій одержано результат -22,08. Так як показник -22,08 менший від нуля, то у хворого має місце неалкогольна жирова хвороба печінки. УЗД печінки підтвердило наявність стеатозу - на ехограмі печінка гіперехогенна, "яскрава", з гіпоехогенними ділянками. Ехографічно-дифузні зміни печінки.

20 На основі проведених обстежень виставлено клінічний діагноз: Цукровий діабет 2 типу, субкомпенсований, легкий перебіг. Ожиріння І ступеня. Неалкогольна жирова хвороба печінки: Стеатоз печінки без порушення її функції.

25 Висновок: У пацієнта С, 74 роки, що був прийнятий на стаціонарне лікування з основним діагнозом "Цукровий діабет 2 типу" проведене обстеження за запропонованим способом дало можливість за допомогою комплексу неінвазивних методів виявити супутній діагноз "Неалкогольна жирова хвороба печінки" на ранній стадії (стадія "Стеатоз печінки без порушення її функції"), що не проявлявся клінічно, проте свідчив про початок серйозних змін з боку печінки. Хворому призначене лікування, направлене на профілактику переходу стеатозу в стеатогепатит, що дозволило покращити стан печінки та мало позитивний вплив на ліпідний і вуглеводний обмін, полегшуючи перебіг основного захворювання (цукрового діабету 2 типу). 30 Пацієнту рекомендоване диспансерне спостереження у сімейного лікаря з консультаціями ендокринолога і гастроентеролога 1 раз в році.

35 Приклад 2. Хвора Т., 62 роки, звернулася зі скаргами на загальну слабкість, дискомфорт у животі, переважно в правому підребер'ї. Хворіє гіпертонічною хворобою протягом останніх 15 років, приймає лізиноприл по 10 мг щодня. Вірусні гепатити та зловживання алкоголем заперечує. Спадковий анамнез обтяжений: батько страждав гіпертонічною хворобою, ожирінням та цукровим діабетом, помер від діабетичної нефропатії у віці 59 років.

40 Об'єктивно: зріст хворої 1,63 м, маса тіла 92 кг. ІМТ - 34,59 кг/м², обсяг талії - 98 см. Серце та легені аускультативно - без патології. Артеріальний тиск АТ-135/85 мм. рт. ст. Пульс - 66 ударів за хвилину. Живіт помірно здутий, пальпаторно болючий в правому підребір'ї. Нижній край печінки на 1,5 см нижче правої реберної дуги. Акт дефекації нерегулярний, частота - від 2 разів на добу до 1 разу на 3 доби. Симптом Пастернацького від'ємний з обох сторін, сечовипускання не порушене.

45 Загальний аналіз крові: лейкоцити - $7,3 \times 10^9/\text{л}$ (норма 4,0-9,0 $\times 10^9/\text{л}$), еритроцити - $4,1 \times 10^{12}/\text{л}$ (норма у жінок 3,8-4,5 $\times 10^{12}/\text{л}$), гемоглобін - 156 г/л (норма у жінок 120-140 г/л), тромбоцити - $290 \times 10^9/\text{л}$ (норма 180-350 $\times 10^9/\text{л}$) середній еритроцитарний об'єм (СЕО, в гемоаналізаторі MCV) - 108 фемтолітрів fl (норма 80-100 фемтолітрів fl). Загальний аналіз сечі: кількість 180 мл, питома вага 1,028, білок та цукор не виявлено, осад: епітелій-плоский поодинокий, лейкоцити - 2-3 в полі зору, солі +.

50 Біохімічний аналіз крові: глюкоза - 6,5 ммоль/л (норма 3,3-5,5 ммоль/л), холестерин - 6,5 ммоль/л (норма 3,2-5,6 ммоль/л), тригліцериди (ТГ) - 1,3 ммоль/л (норма у жінок 0,38-1,2 ммоль/л), білірубін загальний - 18,5 (норма 3,4-17,1 мкмоль/л), білірубін прямий 1,5 (норма 25 % від загального білірубіну), білірубін непрямої - 17,0 мкмоль/л (норма 75 % від загального білірубіну), АСТ-48,0 МО/л (норма - до 36 МО/л), АЛТ - 35,2 МО/л (норма - до 40 МО/л), сечовина - 6,3 ммоль/л (норма 2,8-7,2 ммоль/л), креатинін - 98,5 мкмоль/л (норма у жінок 60-85 мкмоль/л).

Глікозильований гемоглобін HbA1C 7,1 % (норма до 6,5 %).

Аналіз крові на маркери вірусних гепатитів: HBsAg-negative (норма); Anti HCV-negative (норма).

Згідно з запропонованим способом, на першому етапі було проведено обстеження хворої, визначено масу тіла - 92 кг, виміряно зріст - 1,63 м, обхват талії - 98 см, обчислено індекс маси тіла - 34,59 кг/м².

5 Хвора категорично заперечувала зловживання алкоголю та використання наркотичних засобів і/або лікарських препаратів, які могли б викликати порушення роботи печінки.

На другому етапі, за результатами спеціальних аналізів, було виключено вірусні гепатити В та С як причини хвороби у пацієнтки.

На третьому етапі неінвазивним способом визначено коефіцієнт накопичення жирів у печінці (КНЖ) за спеціальною формулою для жінок:

10
$$\text{КНЖ} = (\text{обхват талії ОТ(см)} - 58) \times \text{тригліцериди (ммоль/л)}.$$

Для цього від величини обхвату талії (98 см) відняли число 58 (для жінок) і одержаний результат 40 помножили на показник величини рівня тригліцеридів (ТГ) 1,3 ммоль/л. Одержаний результат 52 - більший за 4,28, що свідчило про наявність у хворої стеатозу печінки.

15 На четвертому етапі проведено диференційну діагностику причин виявленого на попередньому етапі стеатозу печінки (алкогольний або неалкогольний стеатоз). Для цього було обчислено неінвазивний індекс алкоголь/неалкоголь (ІА/Н) за допомогою формули для жінок:

$$\text{ІА/Н} = -58,5 + 0,637 \times \text{СЕО} + 3,91 \times (\text{АСТ} : \text{АЛТ}) - 0,406 \times \text{ІМТ}.$$

Після введення значень показників СЕО, АСТ та АЛТ пацієнтки у формулу вона виглядає так:

20
$$\text{ІА/Н} = -58,5 + 0,637 \times 108 + 3,91 \times (48,0 : 35,2) - 0,406 \times 34,59.$$

Після виконання вказаних у формулі обчислень був одержаний результат 1,584. Оскільки 1,584 більше за нуль, то причиною виявленого стеатозу печінки визнана алкогольна жирова хвороба печінки. Незважаючи на те, що пацієнтка заперечувала вживання алкоголю, її найближчі родичі підтвердили факт зловживання алкогольними напоями протягом останніх 7 років. Опитування хворої за допомогою Мічманського опитувальника [9] теж підтвердило високу ймовірність алкогольної хвороби печінки як причини гепатостеатозу.

Одержані результати щодо неінвазивного показника ІА/Н вказують на можливість використання при обстеженні хворих в сумнівних випадках та його об'єктивність.

30 УЗД печінки підтвердило наявність стеатозу та формування цирозу печінки - печінка неоднорідна, чергування гіперехогенних та "яскравих" гіпоехогенних ділянок; діаметр ворітної вени 1,5 см (в нормі не більше 1 см).

На основі об'єктивного, лабораторного та інструментального обстеження хворій виставлено діагноз: Алкогольна хвороба печінки: стеатоз, початкові ознаки цирозу печінки. Гепатоцелюлярна недостатність 1 ст. Цукровий діабет 2 типу, вперше виявлений. Ожиріння І ступеня. Дисліпідемія: гіпертригліцеридемія.

40 Висновок: У хворої Т., 62 років, проведене обстеження за запропонованим способом дало можливість за допомогою комплексу неінвазивних обстежень виявити стеатоз та встановити його алкогольну причину всупереч твердженням хворої про невживання нею алкоголю. Виставлений діагноз алкогольної хвороби печінки дозволив рекомендувати хворій повну відмову від алкоголю для усунення причини виявленого стеатозу та подальше комплексне лікування із залученням лікаря-нарколога. Призначення специфічного лікування основного захворювання дозволить полегшити перебіг виявленого цукрового діабету 2 типу та буде сприяти корекції розладів ліпідного обміну (дисліпідемії, гіпертригліцеридемії).

45 З метою підтвердження придатності запропонованого способу було обстежено 117 пацієнтів. Усім хворим проведено УЗД печінки та нирок. 9 пацієнтам виконано біопсію печінки з наступним гістологічним дослідженням біоптатів.

50 Проведення неінвазивної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки за допомогою розрахункових індексів паралельно з інструментальними методами дослідження дозволило оцінити інформативність діагностичних тестів та їх придатність для скринінгової діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки.

У порівнянні з УЗД печінки, чутливість індексу КНЖ складала 85,4 %. У порівнянні із гістологічним дослідженням біоптатів печінки співпадіння наявності стеатозу за КНЖ відмічалось в усіх пацієнтів, яким проведено біопсію печінки.

55 Значення ІА/Н у більшості обстежених пацієнтів було меншим за нуль, що дозволило розцінювати зміни в печінці як неалкогольну жирову хворобу печінки та виключати наявність алкогольної хвороби печінки.

Повне співпадіння результатів неінвазивних тестів з результатами біопсії печінки у обстежених хворих дає підставу вважати запропонований спосіб придатним для ранньої діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки.

Запропонований спосіб може бути рекомендований для впровадження в амбулаторно-поліклінічних та стаціонарних умовах як неінвазивний, доступний і високоінформативний для діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки.

Джерела інформації:

- 5 1. Клінічні рекомендації EASL-EASD-EASO щодо діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки / Journal of Hepatology.-2016. - Vol. 64. - P. 1388-1402
2. Sonographic Fatty Liver, Overweight and Ischemic Heart Disease / Y. Lin, H. Lo, J. Chen / World Journal of Gastroenterology.-2005. - Vol. 11. - № 31. - p. 4838-4842.
- 10 3. Павлов Ч.С., Бакулин И.Г. Биопсия печени. Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. - М: Медицинское информационное агентство - 2010. - С. 98-115.
4. Bedogni G. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population /G.Bedogni, S.Bellentani, L. Miglioli, [et al.] // BMC Gastroenterol. 2006 Nov 2; 6:33. - Прототип.
- 15 5. Методы клинических лабораторных исследований / под ред. проф. В.С. Камышникова.-4-е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2011.-752 с.
6. Динник Н.В. Неалкогольна жирова хвороба печінки: можливості неінвазивної діагностики /Н.В.Динник //Практикуючий лікар.-2015. - № 3. – с. 36-40.
- 20 7. Overview and development in noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease / N.Barsic, I.Lerotic, L.Smircic-Duvnjak [et al.] // BMC Gastroenterol.-2006. - Vol.6. - P. 33.
8. Dunn W, Angulo P, Sanderson S, Jamil LH, Stadheim L, Rosen C, Malinchoc M, Kamath PS, Shah VH. Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. Gastroenterology. 2006; 131(4): 1057-63.
- 25 9. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Алкогольний гепатит" (Наказ МОЗ України № 826 від 6 листопада 2014 року).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

30 Спосіб неінвазивної поетапної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на стадії стеатозу, який на першому етапі включає проведення комплексного обстеження хворого зі збором скарг, анамнезу щодо виключення зловживання алкоголю та наркотиків, фізичного обстеження із визначенням зросту в метрах (ЗМ), маси тіла в кілограмах (МТ), індексу маси тіла (ІМТ) в $\text{кг}/\text{м}^2$, обчисленого шляхом ділення маси тіла в кілограмах (МТ) на величину зросту у метрах, піднесену до квадрата; обхвату талії (ОТ); визначення у венозній крові активності ферментів аланін-амінотрансферази (АЛТ), аспартат-амінотрансферази (АСТ), рівня тригліцеридів (ТГ), показників загального аналізу крові з пальця та величини середнього еритроцитарного об'єму (СЕО) за допомогою гемоаналізатора, який відрізняється тим, що додатково на другому етапі у венозній крові визначають можливу наявність або відсутність вірусів гепатитів В та С і виключають вірусну природу ураження; на третьому етапі визначають коефіцієнт накопичення жирів у печінці (КНЖ) за формулами: для чоловіків: КНЖ = (обхват талії ОТ(см - 65) × тригліцериди ТГ (ммоль/л); для жінок: КНЖ = (обхват талії ОТ (см) - 58) × тригліцериди ТГ (ммоль/л),

де × - знак множення показників окремих величин,
і при значенні КНЖ більше 4,28 діагностують стеатоз печінки; на четвертому етапі визначають неінвазивний індекс ІА/Н (алкоголь/неалкоголь) за формулами:

45 для чоловіків: $IA/N = -58,5 + 0,637 \times CEO + 3,91 \times (ACT:ALT) - 0,406 \times IMT + 6,35$;
для жінок: $IA/N = -58,5 + 0,637 \times CEO + 3,91 \times (ACT:ALT) - 0,406 \times IMT$,
де CEO - середній еритроцитарний об'єм у фемтолітрах fl,
АСТ - активність аспартат-амінотрансферази в МО/л,
50 АЛТ - активність аланін-амінотрансферази в МО/л,
× - знак множення показників,
: - знак ділення;
і при значенні ІА/Н менше нуля діагностують неалкогольну жирову хворобу печінки.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601