

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 131089

СПОСІБ ПОЕТАПНОГО ВИЗНАЧЕННЯ
КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА
НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ, ПОЄДНАНУ
З ПОРУШЕННЯМ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА
ГІПОТИРЕОЗОМ, ЗА С. ФЕЙСОЮ

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

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 10.01.2019.

Заступник міністра економічного розвитку і торгівлі України

Ю.П. Бровченко





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **131089** (13) **U**
(51) МПК
A61B 5/02 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2018 06185	(72) Винахідник(и): Фейса Сніжана Василівна (UA), Чопей Іван Васильович (UA), Лазорик Михайло Іванович (UA)
(22) Дата подання заявки: 04.06.2018	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ", вул. Підгірна, 46, м. Ужгород, 88000 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.01.2019	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2019, Бюл.№ 1	

(54) СПОСІБ ПОЕТАПНОГО ВИЗНАЧЕННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ, ПОЄДНАНУ З ПОРУШЕННЯМ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА ГІПОТИРЕОЗОМ, ЗА С. ФЕЙСОЮ

(57) Реферат:

Спосіб поетапного визначення кардіоваскулярного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, поєднану з порушенням вуглеводного обміну та гіпотиреозом, за яким на першому етапі проводять неінвазивну діагностику неалкогольної жирової хвороби печінки комплексним обстеженням хворого зі збором скарг, анамнезу з виключенням споживання алкоголю та наркотиків, фізичним обстеженням із визначенням зросту, маси тіла МТ, індексу маси тіла ІМТ, обхвату талії ОТ. Визначають активності ферментів аланін-амінотрансферази АЛТ, аспартат-амінотрансферази АСТ, рівня тригліцеридів ТГ у крові з вени, показників аналізу крові та середнього еритроцитарного об'єму гемоаналізатором у крові з пальця, з наступним визначенням наявності вірусів гепатитів В та С і виключенням вірусної природи ураження, після чого визначають коефіцієнт накопичення жирів у печінці (КНЖ).

UA 131089 U

UA 131089 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до внутрішніх хвороб, та може використовуватись для визначення кардіоваскулярного ризику у хворих некардіологічного профілю при поєднанні неалкогольної жирової хвороби печінки із порушенням вуглеводного обміну та гіпотиреозом.

5 Широко відомі і практично використовуються прогнози розвитку фатальних (інфаркт міокарду, мозковий інсульт, тромбоемболії тощо) та нефатальних (атеросклероз, ішемічна хвороба серця та ін.) серцево-судинних подій у хворих кардіологічного профілю, які базуються на оцінці наявних у хворого факторів ризику [1]. Ці ризики поділяють на немодифіковані (чоловіча стать, вік, обтяжений спадковий анамнез) та модифіковані (дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, паління, порушення толерантності до глюкози і цукровий діабет, абдомінальне ожиріння, низька фізична активність, психосоціальний стрес) [1]. Сумарне значення поєднання факторів ризику, що визначає рівень прогнозованого ризику розвитку фатальних і нефатальних серцево-судинних ускладнень, виражений у відсотках, називають кардіоваскулярним ризиком (КВР).

15 Серед способів оцінки загального кардіоваскулярного ризику (КВР) найбільш інформативними є наступні: ASSIN (оцінка серцево-судинного ризику, рекомендована Шотландськими вченими), Q-Risk, PROCAM, шкали Framingham, DRS, модель PROCAM, CERCA (Coronary Events Risk Calculator), SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) [2, 3, 4].

20 Найбільш близьким до запропонованого способу розрахунку КВР є Європейська модель SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) [4].

У шкалі SCORE виділяють низький ризик (1 % або менше), помірний (від 2 до 4 %) і високий ризик (5 % і більше). У шкалі SCORE враховані 5 факторів ризику, 2 з них не підлягають модифікації (вік, стать), а 3 - підлягають (систолический артеріальний тиск, статус куріння і рівень холестерину крові).

25 Але всі названі вище способи оцінки кардіоваскулярного ризику, в тому числі і аналог, стосуються тільки хворих кардіологічного профілю.

Ні одна із наведених вище моделей не передбачає визначення ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), поєднану з порушенням вуглеводного обміну та гіпотиреозом.

30 Задача корисної моделі полягає в розробці способу поетапного визначення кардіоваскулярного ризику у хворих на НАЖХП, поєднану з порушенням вуглеводного обміну та гіпотиреозом.

Поставлену задачу вирішують таким чином, що запропоновано спосіб поетапного визначення КВР у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, поєднану із порушенням вуглеводного обміну та гіпотиреозом, який на першому етапі включає неінвазивну діагностику НАЖХП [5] комплексним обстеженням хворого зі збором скарг, анамнезу з виключенням споживання алкоголю та наркотиків, фізичним обстеженням із визначенням зросту, маси тіла МТ, індексу маси тіла ІМТ, обхвату талії ОТ, визначення активності ферментів аланін-амінотрансферази АЛТ, аспартат-амінотрансферази АСТ, рівня тригліцеридів ТГ у крові з вени, показників аналізу крові та середнього еритроцитарного об'єму гемоаналізатором у крові з пальця, визначенням наявності вірусів гепатитів В та С і виключенням вірусної природи ураження, визначенням коефіцієнту накопичення жирів у печінці (КНЖ) за формулами для чоловіків:

45
$$\text{КНЖ} = (\text{обхват талії ОТ(см)} - 65) \times \text{тригліцериди (ммоль/л)},$$
 а для жінок:

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

де \times знак множення показників окремих величин, і при значенні КНЖ більше 4,28 діагностують стеатоз печінки, визначенням неінвазивного індексу ІАН (алкоголь/неалкоголь) за формулою для чоловіків:

50
$$\text{ІАН} = -58,5 + 0,637 \times \text{СЕО} + 3,91 \times (\text{АСТ/АЛТ}) - 0,406 \times \text{ІМТ} + 6,35,$$
 а для жінок:

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

55 де СЕО - середній еритроцитарний об'єм у фемтолітрах, АСТ - активність аспартат-амінотрансферази в МО/л, АЛТ - активність аланін-амінотрансферази (МО/л), ІМТ - індекс маси тіла, що дорівнює відношенню зросту людини до квадрату її маси тіла (кг/м^2), \times - знак множення показників, після чого при значенні ІАН менше нуля діагностують неалкогольну жирову хворобу печінки [5], який відрізняється тим, що додатково на другому етапі визначають рівень глюкози та рівень глікозилизованого гемоглобіну (HbA1C) у венозній крові натще та рівень глюкози в крові через 2 години після їжі за допомогою перорального тесту толерантності до глюкози і при значенні рівня глюкози натще 5,6-6,9 ммоль/л, і/або через 2 години 7,8-11,0 ммоль/л і HbA1C

5,7-6,4 % діагностують предіабет, а при значенні HbA1C більше 6,5 % і рівні глюкози натще більше 7,0 ммоль/л і постпрандіальній глікемії через 2 години більше 11,0 ммоль/л діагностують цукровий діабет, на третьому етапі проводять оцінку функціонального стану щитоподібної залози за рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) у венозній крові [6] і при значенні менше 0,4 мМО/л діагностують гіпертиреоз, при 0,4-4,0 мМО/л - еутиреоз (нормальну функцію щитоподібної залози), при ТТГ 4,0-10,0 мМО/л - субклінічний гіпотиреоз, при значенні рівня ТТГ більше 10,0 мМО/л - клінічно виражений (маніфестний) гіпотиреоз, на четвертому етапі за допомогою он-лайн калькулятора SCORE вираховують числове значення КВР, для чого переходять за інтернет-адресою: <http://sosudoved.ru/kalkuljator-riska-ssz> [7] і вводять дані пацієнта (вік у роках, стать, статус курця (палить чи не палить), рівень систолічного артеріального тиску в мм рт. ст. та рівень загального холестерину крові в ммоль/л), відмічають, чи є хворого перераховані захворювання (цукровий діабет, ожиріння, атеросклероз, ішемічна хвороба серця) та натискають кнопку "розрахувати", після чого програма автоматично видає числове значення КВР пацієнта - процент ймовірності настання гострих серцево-судинних подій протягом наступних 10 років; далі роблять поправку із врахуванням стану щитоподібної залози, для чого до отриманого числа додають 5 % у випадку гіпотиреозу (при ТТГ 4,0 мМО/л і більше). При отриманні значення від 5 % до 10 % КВР оцінюють як високий, а при отриманому значенні більше 10 % рівень КВР вважають дуже високим. Таким чином, більшість пацієнтів із НАЖХП та гіпотиреозом, в тому числі й субклінічним, попадуть до групи осіб з високим або дуже високим КВР (залежно від наявності інших факторів ризику).

Між запропонованим способом поетапного визначення КВР хворих на НАЖХП на фоні порушення вуглеводного обміну (цукровий діабет 2 типу, предіабет) із врахуванням функціонального стану щитоподібної залози та прогнозуванням розвитку гострих захворювань серцево-судинної системи існує чіткий взаємозв'язок [8, 9].

Пацієнт із неалкогольною жировою хворобою печінки є складним для діагностики, оскільки часто ця хвороба розвивається на фоні цукрового діабету другого типу (ЦД-2) або предіабету і поєднується зі серцево-судинною патологією, гіпертонічною хворобою та порушеннями обміну (дисліпідемією, гіперурикемією та ін.) [1, 5, 8]. Все вище перераховане формує метаболічний синдром.

Відомо, що в сучасній медицині найсерйознішими проблемами є коморбідність і кардіоваскулярний ризик [1]. Коморбідністю вважають одночасне протікання у одного пацієнта декількох хронічних хвороб, що супроводжується взаємним обтяженням кожного із захворювань, приводить до поліпрагмазії, зниження терапевтичної ефективності та погіршення прогнозу щодо виживання та життя [1]. Гіпотиреоз, в тому числі і субклінічний, за умови приєднання його до НАЖХП, погіршує прогноз хворих та зменшує ефективність їх лікування [10, 11].

Тяжкість фатальних серцево-судинних прогнозів у хворих асоційована з наявністю супутньої патології [1].

На сьогодні відомо більше 200 факторів кардіоваскулярного ризику (КВР) [1]. Загально визнаними та найбільш значимими серед них є дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, паління, порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет другого типу, абдомінальне ожиріння, вживання алкоголю, низька фізична активність, низький соціальний та освітній статус, стреси [1].

Патогенетичним обґрунтуванням того, що НАЖХП теж є незалежним фактором КВР, є часта наявність гіперглікемії, гіперінсулінемії і гіпертригліцеридемії, що супроводжуються підвищенням вмісту плазміногену-1 (PAI-1) в крові, який відіграє важливу роль у визначенні схильності до серцево-судинних захворювань [8, 9, 12].

Крім того, при неалкогольній жировій хворобі печінки виявлено зниження ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії і збільшення товщини комплексу інтима-медіа сонної артерії, що є маркерами раннього атеросклерозу [12].

Патогенетичним обґрунтуванням того, що гіпотиреоз є одним із модифікованих факторів кардіоваскулярного ризику, служить часта асоціація гіпотиреозу із підвищенням серцево-судинної захворюваності й смертності, оскільки при гіпотиреозі розвивається дисліпідемія, відзначається зв'язок гіпотиреозу із підвищеним рівнем холестерину, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і тригліцеридів [10, 11, 13]. Крім того, частим є ожиріння, що супроводжується дисбалансом адипоцитокінів та прозапальних цитокінів, імунологічними порушеннями [14]. За результатами Роттердамського дослідження при обстеженні 1149 жінок віком 69±7,5 року виявлено залежність між наявністю субклінічного гіпотиреозу і поширеністю ознак атеросклерозу аорти та інфарктом міокарда [10].

Незважаючи на наявний патогенетичний зв'язок між НАЖХП, гіпотиреозом та рівнем КВР, не встановлено оптимального способу оцінки кардіоваскулярного ризику у таких хворих при порушенні вуглеводного обміну та гіпотиреозі, а наявність неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпотиреозу не визнано факторами КВР.

5 Спосіб здійснюється таким чином.

На першому етапі проводять неінвазивну поетапну діагностику неалкогольної жирової хвороби печінки [5].

10 На другому етапі визначають стан вуглеводного обміну у пацієнтів. Згідно "Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Цукровий діабет 2 типу" (Наказ МОЗ України від 21.12.2012 №1118) [15], визначають рівень глюкози та рівень глікозилизованого гемоглобіну (HbA1C) у венозній крові натще, а також рівень глюкози в венозній крові через 2 години після їжі (постпрандіальна глюкоза). Якщо значення рівня глюкози натще 5,6-6,9 ммоль/л, а через 2 години 7,8-11,0 ммоль/л та HbA1C 5,7-6,4 %, то у хворого 15 діагностують предіабет. Якщо значення HbA1C більше 6,5 %, рівень глюкози натще більше 7,0 ммоль/л і постпрандіальна глікемія через 2 години більше 11,0 ммоль/л, то в такому випадку діагностують цукровий діабет [15].

20 На третьому етапі проводять оцінку функціонального стану щитоподібної залози, для чого визначають рівень тиреотропного гормону (ТТГ) у венозній крові. При значенні ТТГ менше 0,4 мМО/л діагностують гіпертиреоз, при ТТГ 0,4-4,0 мМО/л - еутиреоз (нормальну функцію щитоподібної залози), при ТТГ 4,0-10,0 мМО/л - субклінічний гіпотиреоз, при значенні рівня ТТГ більше 10,0 мМО/л - клінічно виражений (маніфестний) гіпотиреоз [6]. У випадку відхилення ТТГ від норми пацієнта дообстежують шляхом визначення рівня трийодтироніну та тироксину у крові, рівня антитіл до щитоподібної залози (антитіла до тиреопероксидази, антитіла до тиреоглобуліну, антимікросомальні антитіла), проводять ультразвукове обстеження залози для 25 верифікації діагнозу з боку щитоподібної залози.

30 На четвертому етапі реалізації заявленого способу проводять оцінку кардіоваскулярного ризику пацієнтів, для чого за допомогою он-лайн калькулятора SCORE [7] вираховують числове значення КВР. Для цього переходять за інтернет-адресою: <http://sosudoved.ru/kalkuljator-riska-sz>. У електронну форму опитувальника, який міститься за цим посиланням, вводять дані 35 пацієнта: вік (у роках), стать, статус курця (палить чи не палить), рівень систолічного артеріального тиску (в мм рт. ст.) та рівень загального холестерину крові (в ммоль/л), відмічають, чи є у хворого перераховані захворювання (цукровий діабет, ожиріння, атеросклероз, ішемічна хвороба серця) та натискають кнопку "розрахувати", після чого програма автоматично видає числове значення КВР пацієнта - процент ймовірності настання 40 гострих серцево-судинних подій протягом наступних 10 років. При цьому отримане значення інтерпретують наступним чином: 1 % і менше - низький КВР, 1-5 % - помірний КВР, 5-10 % - високий КВР, більше 10 % свідчить про дуже високий кардіоваскулярний ризик. Після оцінки отриманого таким способом значення КВР роблять поправку із врахуванням рівня тиреотропного гормону в крові. Для цього до числа, отриманого в результаті обчислення КВР 45 стандартним способом (як аналог), додають 5 % у випадку субклінічного (при ТТГ 4,0-10,0 мМО/л) або маніфестного гіпотиреозу (при ТТГ більше 10 мМО/л) і отримують значення КВР, модифіковане з урахуванням функціонального стану щитоподібної залози.

Після отримання модифікованого значення КВР повторно оцінюють результат, використовуючи попередню інтерпретацію: 1 % і менше - низький КВР, 1-5 % - помірний КВР, 5- 10 % - високий КВР, більше 10 % - дуже високий кардіоваскулярний ризик.

Таким чином, більшість пацієнтів із НАЖХП та гіпотиреозом, в тому числі й субклінічним, попадають до групи осіб з високим або дуже високим КВР (залежно від наявності інших факторів ризику).

50 Можливість використання запропонованого способу підтверджується виписками з медичної документації.

Приклад 1

Хворий 59 років, чоловік. Скаржиться на періодичну спрагу, дискомфорт і важкість у правому підребер'ї, неприємний, часом солодкуватий, присмак у роті.

55 Об'єктивно: Хворий звичайної будови тіла. Шкірні покриви нормального забарвлення, сухі, чисті, без висипів. Слизові оболонки без особливостей. Серцева діяльність ритмічна, тони дещо ослабленої звучності. Артеріальний тиск АТ-135/80 мм рт. ст., пульс - 70 ударів за хв. В легенях - везикулярне дихання, хрипів немає. Живіт м'який, при пальпації не болючий. Нижній край печінки на 1 см нижче краю реберної дуги, безболісний. Периферичних набряків немає. Симптом Пастернацького від'ємний з обох сторін. Антропометричні показники: маса тіла - 92 кг, 60 зріст - 1,67 м, обсяг талії (ОТ) - 98 см.

Дані лабораторного обстеження:

Загальний аналіз крові: ШОЕ - 20 мм/год. (норма від 1-10 мм/год.), гемоглобін - 150 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 %). СЕО (середній еритроцитарний об'єм) 92 фемтолітри (норма 80-100 фемтолітрів).

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 - 7,0 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 - 32,0 мкмоль/л (норма 3,4-17,1 мкмоль/л), білірубін прямий - 6,8 мкмоль/л (норма 25 % від загального білірубіну), білірубін непрямий - 25,2 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 - 6,3 ммоль/л (норма 2,8-7,2 ммоль/л), креатинін - 90 мкмоль/л (норма 62-115 мкмоль/л), сечова кислота - 352 ммоль/л (норма 210-420 мкмоль/л), СРР позитивний (норма негативний), RF негативний (норма: негативний). Глікозилований гемоглобін HbA1C - 7,2 % (норма до 6,5 %).

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

Згідно запропонованого способу, на першому етапі за допомогою неінвазивного способу [5] було виставлено діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки. Для цього було проведено обстеження пацієнта, визначено масу тіла - 92 кг та зріст - 1,67 м. Установлено, що хворий заперечував вживання наркотичних засобів чи лікарських препаратів, які могли б викликати порушення роботи печінки. Пацієнт не зловживав алкоголем (не більше 2 порцій (по 30 мл) горілки в місяць), палив 10-15 сигарет за день протягом останніх 15 років. Проведено об'єктивне обстеження, яке показало збільшення печінки на 1 см. За результатами спеціальних лабораторних методів, виключено наявність вірусних гепатитів В та С як причинних чинників ураження печінки. Після цього неінвазивним способом визначено коефіцієнт накопичення жирів у печінці (КНЖ) за спеціальною формулою для чоловіків: $КНЖ = (обхват талії \text{ ОТ(см)} - 65) \times \text{тригліцериди (ммоль/л)}$. Для цього від величини обхвату талії (98 см) відняли число 65 (для чоловіків) і одержаний результат 33 помножили на показник величини рівня тригліцеридів (ТГ) 1,5 ммоль/л. Одержаний результат 49,5 - більший за 4,28, що свідчить про наявність у хворого стеатозу печінки.

Далі проведено диференційну діагностику виявленого стеатозу - визначення його причини (алкогольний чи неалкогольний). Для цього використано неінвазивний показник - індекс ІАН, який обчислено за формулою для чоловіків:

$$ІАН = -58,5 + 0,637 \times СЕО + 3,91 \times (АСТ : АЛТ) - 0,406 \times ІМТ + 6,35.$$

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

$$ІАН = -58,5 + 0,637 \times 92 + 3,91 \times (0,74) - 0,406 \times 32,97 + 6,35, \text{ а після виконання вказаних дій одержано результат } -16,736.$$

Так як показник -16,736 менший від нуля, то у хворого має місце неалкогольна жирова хвороба печінки. Отже, на першому етапі неінвазивним способом нами діагностовано НАЖХП на стадії стеатозу [5].

На другому етапі реалізації запропонованого способу досліджено вуглеводний обмін, виявлено, що рівень глюкози у венозній крові натще 7 ммоль/л (норма 3,3-5,5 ммоль/л), через 2 години (постпрандіальна глікемія) 11,8 ммоль/л, рівень глікозилизованого гемоглобіну був 7,2 % при нормі до 6,5 %. За результатами цього етапу діагностики у хворого констатовано цукровий діабет 2 типу, субкомпенсований перебіг.

На третьому етапі діагностики проведено лабораторне визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) крові. Отриманий результат ТТГ 2,8 мМО/л свідчить про нормальну функцію щитоподібної залози (еутиреоз) та відсутність тиреоїдних захворювань.

На четвертому етапі реалізації заявленого способу за допомогою он-лайн калькулятора SCORE проведено числову оцінку КВР пацієнта. Для цього в електронну форму он-лайн калькулятора, що знаходиться за адресою: <http://sosudoved.ru/kalkulyator-riska-ssz>. [7], було введено такі параметри: "стать" - чоловіча, "вік" - 59, "статус тютюнопаління" - так, "рівень систолічного артеріального тиску" - 135, "рівень холестерину крові" - 6,0, "наявність таких проблем: діабет, ішемічна хвороба серця, атеросклероз, ожиріння чи малорухливий спосіб

життя" - так (у пацієнта є ожиріння I ст.). Після натискання на кнопку "Обчислити" отримано результат: 10 %. Тобто ймовірність смерті внаслідок гострих серцево-судинних захворювань на протязі наступних 10 років складає 10 %.

5 Оскільки рівень ТТГ пацієнта був у нормі, то модифікацію отриманого результату на 5 % не здійснювали. Таким чином, кінцевий КВР даного пацієнта, коригований із врахуванням НАЖХП, склав 10 %.

У даного хворого було верифіковано клінічний діагноз: Цукровий діабет 2 типу, субкомпенсований, легкий перебіг. Ожиріння I ступеня. Неалкогольна жирова хвороба печінки в стадії стеатозу без порушення функції.

10 Пацієнту дані рекомендації щодо лікування наявної патології та щодо подальшого прогнозу та профілактики ускладнень. Було роз'яснено про можливості зменшення значення КВР - зменшити ймовірність смерті від кардіоваскулярної патології можна шляхом відмови від тютюнопаління, або зменшення систолічного артеріального тиску чи рівня холестерину в крові.

Приклад 2

15 Хворий С., чоловік, 55 років. Скаржиться на періодичне відчуття спраги вночі, дискомфорт в животі з періодичним відчуттям неінтенсивного болю в ділянці правого підребер'я. Об'єктивно: пацієнт звичайної будови тіла. Шкірні покриви та слизові оболонки нормального забарвлення, чисті. Серцева діяльність ритмічна, тони серця дещо ослабленої звучності, шумів немає. Артеріальний тиск 140/90 мм рт. ст., пульс - 74 удари за хвилину, задовільного наповнення та напруження, ритмічний. В легенях - везикулярне дихання, хрипів немає. Живіт м'який, пальпаторно безболісний. Нижній край печінки на 1,5 см виступає з-під реберної дуги, безболісний. Периферичних набряків немає. Симптом Пастернацького від'ємний з обох сторін. Акт дефекації не порушений.

20 Згідно запропонованого способу, на першому етапі було проведено неінвазивну діагностику неалкогольної жирової хвороби печінки [5]. Для цього проведено комплексне обстеження пацієнта із збиранням скарг та уточненням анамнезу. Встановлено, що хворий не зловживав алкоголем, але був курцем. Антропометричні показники: маса тіла - 90 кг, зріст - 1,67 м, обхват талії (ОТ) 100 см, індекс маси тіла (ІМТ) 32,26 кг/м. При об'єктивному обстеженні виявлено збільшення печінки на 2,5 см.

30 В біохімічному аналізі крові: рівень холестерину крові 7,8 ммоль/л, тригліцериди 1,45 ммоль/л, АСТ - 12 МО/л (норма - до 36 МО/л), АЛТ - 15 МО/л (норма - до 40 МО/л). У загальному аналізі крові, проведеному за допомогою автоматичного гемоаналізатора, СЕО (середній еритроцитарний об'єм) 94 фемтолітри (норма 80-100 фемтолітрів). У хворого лабораторними методами виключено наявність вірусних гепатитів В та С як причинних чинників ураження печінки.

35 За допомогою неінвазивного способу визначено коефіцієнт накопичення жирів у печінці (КНЖ) за спеціальною формулою для чоловіків:

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

40 Для цього від величини обхвату талії (100 см) відняли число 65 (для чоловіків) і одержаний результат 35 помножили на показник величини рівня тригліцеридів (ТГ) 1,45 ммоль/л. Одержаний результат 50,75 - більший за 4,28, що свідчить про наявність у хворого стеатозу печінки.

45 За допомогою іншого неінвазивного показника - індексу ІАН проведено диференціацію причин виявленого стеатозу (алкогольний чи неалкогольний), використовуючи формулу для чоловіків:

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

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

50 $\text{ІАН} = -58,5 + 0,637 \times 94 + 3,91 \times (0,8) - 0,406 \times 32,26 + 6,35$, а після виконання вказаних дій одержано результат -2,244.

Оскільки отриманий показник -2,244 менший від нуля, то у хворого верифіковано неалкогольну причину стеатозу печінки. Тобто, на першому етапі запропонованого способу у пацієнта підтверджена наявність неалкогольної жирової хвороби печінки на стадії стеатозу [5].

55 На другому етапі досліджено вуглеводний обмін, виявлено, що рівень глюкози у венозній крові натще 6,8 ммоль/л (норма 3,3-5,5 ммоль/л), через 2 години (постпрандіальна глікемія) 11,3 ммоль/л, рівень глікозилизованого гемоглобіну - 7,1 % (норма до 6,5 %). За результатами цього етапу діагностики у хворого констатовано цукровий діабет 2 типу, субкомпенсований перебіг.

60 На третьому етапі діагностики оцінено функціональний стан щитоподібної залози, для чого зроблено лабораторне визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) крові. Отриманий результат ТТГ 7,1 мОД/л свідчив про субклінічний гіпотиреоз. Проведено дообстеження (рівень

тироксину, трийодтироніну, антитіла до тиреопероксидази, УЗД щитоподібної залози), в результаті якого виставлений діагноз: Дифузний ендемічний зоб I ступеню, гіпотиреоз. Хворий був консультований ендокринологом, призначене лікування.

5 На четвертому етапі реалізації заявленого способу за допомогою он-лайн калькулятора SCORE [7] проведено числову оцінку КВР пацієнта. Для цього було введено такі параметри: "стать" - чоловіча, "вік" - 55, "статус тютюнопаління" - так, "рівень систолічного артеріального тиску" - 140, "рівень холестерину крові" - 7,8. Після натискання на кнопку "Обчислити" отримано результат: 16 %. Тобто ймовірність смерті внаслідок гострих серцево-судинних захворювань протягом наступних 10 років у даного хворого складала 16 %. Оскільки у пацієнта було 10 діагностовано субклінічний гіпотиреоз (рівень ТТГ більше норми (7,1 при нормі 0,4-4,0 мМО/л), то, згідно запропонованого нами способу, проведено модифікацію отриманого результату шляхом додавання до отриманого значення ще 5 % за гіпотиреоз. Таким чином, ми отримали значення КВР 21 %, що свідчило про дуже високий ризик кардіоваскулярних подій (ймовірність настання смерті від гострих серцево-судинних подій протягом наступних 10 років складала 21 %).

15 Приведені клінічні приклади двох хворих демонструють різні рівні кардіоваскулярного ризику за умови різної функціональної активності щитоподібної залози. У продемонстрованих пацієнтів суттєво відрізнялися лише показники рівня холестерину в крові, натомість стать, статус тютюнопаління хворого та наявність неалкогольної жирової хвороби печінки були однаковими, 20 рівень систолічного АТ відрізнявся не значно.

З метою підтвердження доцільності та ефективності запропонованого способу було обстежено 215 пацієнтів із НАЖХП та порушенням вуглеводного обміну (116 осіб мали предіабет, 99 - цукровий діабет 2 типу), серед яких у 72 осіб діагностовано супутній субклінічний гіпотиреоз, а у 15 - клінічно виражений (маніфестний) гіпотиреоз.

25 Результати нашого дослідження [14] показали, що наявність гіпотиреозу достовірно збільшує числове значення КВР, тобто за наявності гіпофункції щитоподібної залози у пацієнтів із НАЖХП та порушенням вуглеводного обміну ймовірність виникнення серцево-судинних подій протягом наступних 10 років достовірно зростає.

30 Виходячи з цього, наявність гіпотиреозу, в тому числі субклінічного, у таких хворих можна вважати модифікованим фактором ризику виникнення серцево-судинних ускладнень, тобто покращення функціонального стану щитоподібної залози веде до зменшення КВР пацієнтів.

Заявлений спосіб оцінки визначення кардіоваскулярного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, поєднану з порушенням вуглеводного обміну та гіпотиреозом, 35 відповідає критеріям новизни, винахідницького рівня і є придатним для клінічного використання.

Спосіб може використовуватися в практичній охороні здоров'я для якісної і своєчасної профілактики та зменшення загальної серцево-судинної смертності коморбідних хворих некардіологічного профілю.

Джерела інформації:

40 1. Коморбідність і високий кардіокаскулярний ризик - ключові питання сучасної медицини /Г.Д. Фадєєнко, О.Є. Гріднев, А.О. Несен [та ін.] // Український терапевтичний журнал.-2013. - № 1. - С 102-107.

2. Framingham Heart Study. National Heart, Lung and Blood Institute and Boston University (<http://www.framinghamheartstudy.org>).

45 3. The Munster Heart Study (PROCAM) /G. Assmann, P. Cullen, H. Schulte //European Heart Journal.-1998. - №19 (Suppl. A). - A2-A11.

4. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project //Eur. Heart J.-2003. - Vol. 24. - P. 987-1003. Аналог.

50 5. Заявка № u201801648 від 19.02.2018 на отримання патенту на корисну модель "Спосіб неінвазивної поетапної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на стадії стеатозу". Заявник Ужгородський національний університет. Автори С.В. Фейса, І.В. Чопей, М.І. Лазорик.

6. Фейса С.В. Лабораторний скринінг захворювань щитовидної залози серед населення різних районів Закарпаття /С.В. Фейса //Сімейна медицина.-2016. - №6(68). - С 133-137.

7. <http://sosudoved.ru/kalkuljator-riska-ssz>

55 8. Wanless I.R. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors /I.R. Wanless, J.S. Lentz //Hepatology.-1990. - Vol. 12. - P. 1106-1110.

9. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease /M. Eliades, E. Spyrou, N. Agrawal [et al.] // Aliment Pharmacol Ther.-2013. - Vol. 38. - P. 246-254.

60 10. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study / A.E. Hak, H.A. Pols, T.J. Visser [et al.] // Ann. Intern. Med.-2000. - Vol. 132 (4). - P. 270-278.

11. Normal flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and carotid artery intima-media thickness in subclinical hypothyroidism / M.D. Cabral, P.F. Teixeira, N.A. Silva [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res.-2009. - Vol. 42 (5). - P. 426-432.

5 12. Клінічні рекомендації EASL-EASD-EASO щодо діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки / Journal of Hepatology.-2016. - Vol. 64. - P.1388-1402.

13. Мітченко О.І. Сурогатні маркери атеросклерозу у жінок із гіпертонічною хворобою на фоні субклінічного гіпотиреозу / О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, М.В. Гвоздик // Український медичний часопис - 2012. - № 4 (90). - С. 143-146.

10 14. Фейса С.В. Субклінічний гіпотиреоз як маркер високого кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки на фоні порушення вуглеводного обміну / С.В. Фейса // Україна. Здоров'я нації. - 2017. - №3. - С. 270-275.

15 15. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги "Цукровий діабет 2 типу" (Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118).

15 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб поетапного визначення кардіоваскулярного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, поєднану з порушенням вуглеводного обміну та гіпотиреозом, за яким на першому етапі проводять неінвазивну діагностику неалкогольної жирової хвороби печінки комплексним обстеженням хворого зі збором скарг, анамнезу з виключенням споживання алкоголу та наркотиків, фізичним обстеженням із визначенням зросту, маси тіла МТ, індексу маси тіла ІМТ, обхвату талії ОТ, визначення активності ферментів аланін-амінотрансферази АЛТ, аспартат-амінотрансферази АСТ, рівня тригліцеридів ТГ у крові з вени, показників аналізу крові та середнього еритроцитарного об'єму гемоаналізатором у крові з пальця, з наступним визначенням наявності вірусів гепатитів В та С і виключенням вірусної природи ураження, після чого визначають коефіцієнт накопичення жирів у печінці (КНЖ) за формулами для чоловіків:

КНЖ = (обхват талії ОТ (см) - 65) × тригліцериди (ммоль/л),
а для жінок:

КНЖ = (обхват талії ОТ (см) - 58) × тригліцериди (ммоль/л),

30 де × знак множення показників окремих величин, і при значенні КНЖ більше 4,28 діагностують стеатоз печінки, далі визначають неінвазивний індекс:

ІАН (алкоголь/неалкоголь) за формулою для чоловіків:

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

а для жінок:

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

де CEO - середній еритроцитарний об'єм у фемтолітрах, АСТ - активність аспартат-амінотрансферази в МО/л, АЛТ - активність аланін-амінотрансферази (МО/л), ІМТ - індекс маси тіла, що дорівнює відношенню зросту людини до квадрату її маси тіла ($\text{кг}/\text{м}^2$), х - знак множення показників; за умови, що значення ІАН менше нуля, діагностують неалкогольну жирову хворобу печінки, який відрізняється тим, що додатково на другому етапі визначають рівень глюкози та

40 рівень глікозилизованого гемоглобіну (HbA1C) у венозній крові натще та рівень глюкози в крові через 2 години після їжі за допомогою перорального тесту толерантності до глюкози і при значенні рівня глюкози натще 5,6-6,9 ммоль/л і/або через 2 години 7,8-11,0 ммоль/л і HbA1C 5,7-6,4 % діагностують переддіабет, а при значенні HbA1C більше 6,5 % і рівні глюкози натще

45 більше 7,0 ммоль/л і постпрандіальній гікемії через 2 години більше 11,0 ммоль/л діагностують цукровий діабет; на третьому етапі проводять оцінку функціонального стану щитоподібної залози за рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) у венозній крові і при значенні менше 0,4 мМО/л діагностують гіпертиреоз, при 0,4-4,0 мМО/л - еутиреоз (нормальну функцію щитоподібної залози), при ТТГ 4,0-10,0 мМО/л - субклінічний гіпотиреоз, при значенні рівня ТТГ більше 10,0

50 мМО/л - клінічно виражений (маніфестний) гіпотиреоз; на четвертому етапі за допомогою онлайн калькулятора SCORE вираховують числове значення КВР, для чого переходять за інтернет-адресою: <http://sosudoved.ru/kalkuljator-riska-ssz>, у електронну форму опитувальника, який міститься за цим посиланням, вводять дані пацієнта: вік (у роках), стать, статус курця (палить чи не палить), рівень систолічного артеріального тиску (в мм рт. ст.) та рівень загального холестерину крові (в ммоль/л), відмічають чи є у хворого перераховані

55 захворювання (цукровий діабет, ожиріння, атеросклероз, ішемічна хвороба серця) та натискають кнопку "розрахувати", а програма автоматично видає числове значення КВР пацієнта (без врахування стану щитоподібної залози), до отриманого числа додають 5 % у випадку гіпотиреозу (при ТТГ 4,0 мМО/л і більше), при отриманні значення від 5 до 10 % КВР

60 оцінюють як високий, а при значенні більше 10 % - дуже високий.

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

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