



МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **133909** (13) **U**  
(51) МПК  
**G01N 33/50** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2018 11613</b>	(72) Винахідник(и): <b>Фейса Сніжана Василівна (UA), Чопей Іван Васильович (UA), Лазорик Михайло Іванович (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>26.11.2018</b>	(73) Власник(и): <b>ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ", вул. Підгірна, 46, м. Ужгород, 88000 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.04.2019</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.04.2019, Бюл.№ 8</b>	

## (54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ СУБКЛІНІЧНОГО ГІПОТИРЕОЗУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ДРУГОГО ТИПУ ЗА ФЕЙСОЮ С.В.

### (57) Реферат:

Спосіб корекції субклінічного гіпотиреозу у пацієнтів із неалкогольною жирковою хворобою печінки на фоні цукрового діабету другого типу включає на першому етапі комплексне обстеження хворого, під час якого збирають скарги, анамнез із виключенням споживання алкоголю та наркотиків, визначають зріст, масу тіла МТ, індекс маси тіла ІМТ, обхват талії ОТ, активність ферментів аланін-амінотрансферази АЛТ, аспартат-амінотрансферази АСТ, рівень тригліцеридів ТГ у крові з вени, показники аналізу крові та середній еритроцитарний об'єм гемоаналізатором у крові з пальця, визначають можливу наявність вірусів гепатитів В та С і виключають вірусну природу ураження, визначають коефіцієнт накопичення жирів у печінці (КНЖ) за формулами для чоловіків:

$\text{КНЖ} = (\text{обхват талії ОТ (см)} - 65) \times \text{тригліцериди (ммоль/л)}$ ,  
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, визначають неінвазивно індекс ІАН (алкоголь/неалкоголь) за формулою для чоловіків:

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

$\text{ІАН} = -58,5 + 0,637 \times \text{СЕО} + 3,91 \times (\text{АСТ/АЛТ}) - 0,406 \times \text{ІМТ}$ , 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 ( $\text{кг/м}^2$ ),  $\times$  - знак множення показників, після чого при значенні ІАН менше нуля діагностують неалкогольну жирову хворобу печінки; далі визначають стан вуглеводного обміну (рівень глюкози крові натщесерце, глюкози через 2 год. після їжі (пероральний тест толерантності до глюкози), глікозилований гемоглобін крові HbA1C) і при рівні глюкози крові натщесерце більше 7,0 ммоль/л і/або рівні глюкози крові через 2 години більше 11 ммоль/л та вмісті глікозилизованого гемоглобіну сироватки крові більше 7 % діагностують цукровий діабет. Додатково на другому етапі оцінюють функціональний стан щитоподібної залози за рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) у венозній крові імунохемілюмінесцентним методом, і при значенні показника менше 0,4 мМО/л діагностують супутній гіпертиреоз, при 0,4-4,0 мМО/л - еутиреоз (нормальну функцію щитоподібної залози), при показнику більше 10,0 мМО/л - супутній клінічно виражений (маніфестний) гіпотиреоз. А при значенні показника ТТГ 4,0-10,0 мМО/л - супутній субклінічний гіпотиреоз, і при виявленні субклінічного або клінічного гіпотиреозу на третьому етапі проводять дообстеження

UA 133909 U

щитоподібної залози за допомогою ультразвукового та лабораторного методів (рівень тиреоглобуліну, антитіл до тиреоглобуліну та антитіл до тиреопероксидази), на четвертому етапі за умови відсутності ознак аутоімунного тиреоїдиту (антитіла до тиреоглобуліну та тиреопероксидази в межах норми) призначають лікування цукрового діабету другого типу, на фоні якого виникла неалкогольна жирова хвороба печінки, яке полягає у зміні способу життя (рекомендують більше рухатися та дотримуватися дієти із обмеженням вуглеводів), призначенні метформіну по 500-1000 мг 2 рази на добу під контролем щоденної глюкозиметрії, а також корекції виявленого субклінічного гіпотиреозу шляхом призначення йоду 150 мкг на добу та селену 75 мкг на добу.

Корисна модель належить до медицини, зокрема до внутрішніх хвороб, і може використовуватись для корекції субклінічного гіпотиреозу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.

5 Широко відомі і використовуються у лікарській практиці способи лікування клінічного (маніфестного) гіпотиреозу [1, 2].

Для діагностики гіпотиреозу використовують як клінічні, так і лабораторні способи його діагностики, зокрема за допомогою визначення концентрації у сироватці крові гормонів щитоподібної залози тироксину (Т4) та трийодтироніну (Т3) і тиреотропного гормону (ТТГ), який виділяється гіпофізом [1, 2].

10 В той же час майже не приділяється увага виявленню та лікуванню субклінічної форми гіпотиреозу, хоча субклінічний гіпотиреоз зустрічається у 1,2-15 % населення, його поширеність є різною серед різних вікових та тендерних когорт населення [3].

Серед загальної популяції субклінічний гіпотиреоз зустрічається у близько 6 %, що значно перевищує частоту клінічно явного гіпотиреозу (0,3-1,1 %) і зростає у регіонах, де є дефіцит йоду та селену [3, 4, 5].

20 Згідно дослідження, проведеного у 2017 р., у кожного шостого пацієнта із неалкогольною жировою хворобою печінки є порушення функціонального стану щитоподібної залози, причому субклінічної форми гіпотиреозу серед цих порушень найбільше: субклінічний гіпотиреоз виявляється втричі частіше (у 16,7 %), ніж явний клінічно виражений (маніфестний) гіпотиреоз [6].

В той же час, виявленню та лікуванню субклінічного гіпотиреозу у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки уваги не приділяють, а чіткі клінічні рекомендації щодо субклінічного гіпотиреозу взагалі відсутні.

25 Найближчим аналогом до способу корекції субклінічного гіпотиреозу є призначення левотироксину [7].

Відповідно до цього способу, для корекції субклінічного гіпотиреозу призначають левотироксин по 50 мкг/добу, а при потребі збільшують дозу на 25 мкг/добу кожні 14-21 день до досягнення замісної дози (близько 1,5 мкг/кг/добу) [7].

Однак такий спосіб корекції тиреоїдної дисфункції має ряд недоліків.

30 1. Левотироксин, маючи позитивну інотропну дію, сприяє збільшенню частоти серцевих скорочень, прискоренню пульсу, що може призводити до розвитку ускладнень з боку серця.

2. Левотироксин не рекомендований особам із зниженою масою тіла, бо він прискорює обмін речовин.

35 3. Призначення левотироксину особам із субклінічним гіпотиреозом не має патогенетичних підстав, оскільки за умови його виникнення рівень тироксину та трийодтироніну сироватки крові не виходить за межі норми, відповідно - не потребує додаткового введення тироксину іззовні [1, 5].

40 Відомо, що субклінічний гіпотиреоз - це стан, який характеризується підвищенням рівня тиреотропного гормону (ТТГ) сироватки крові в межах від 4,0 до 10,0 мМО/л при одночасній відсутності клінічних симптомів гіпотиреозу (звідси й назва: субклінічний) і нормальному рівні гормонів щитоподібної залози (тироксину і трийодтироніну) в крові [5].

Ще одним суттєвим недоліком найближчого аналога є погана переносимість левотироксину пацієнтами, часті побічні ефекти, особливо при некоректному розрахунку дози або за наявності супутньої кардіологічної патології.

45 Особи із субклінічним гіпотиреозом, не маючи клінічних проявів захворювання, вважають себе здоровими і відмовляються від лікування, тим більше гормонального. Через це зменшується прихильність хворих до лікування.

Проте субклінічний гіпотиреоз - це не просто лабораторний синдром, це патологічний стан, який негативно відображається на ліпідному обміні пацієнтів, призводячи до зростання рівня кардіоваскулярного ризику і потребує обов'язкової корекції [5].

50 У пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки, яка здебільшого розвивається на фоні порушення вуглеводного обміну (у хворих на цукровий діабет другого типу або предіабет) або в людей із ожирінням, наявність супутнього субклінічного гіпотиреозу є фактором, який суттєво підвищує рівень кардіоваскулярного ризику [8].

55 Наявність клінічного та субклінічного гіпотиреозу спричиняє поглиблення змін ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, що веде до труднощів у лікуванні не тільки неалкогольної жирової хвороби печінки, а й тих захворювань (ожиріння, цукровий діабет другого типу, предіабет), на фоні яких вона розвинулася [6].

60 Тому важливим є не тільки виявлення супутнього гіпотиреозу у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки ще на доклінічній стадії, а й провести його корекцію за допомогою

ефективних та безпечних методів, щоб запобігти подальшому поглибленню метаболічних зрушень у хворих та попередити розвиток серцево-судинних захворювань.

В основу корисної моделі поставлена задача розробки способу корекції субклінічного гіпотиреозу у пацієнтів із неалкогольною жирковою хворобою печінки на фоні цукрового діабету другого типу.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб корекції субклінічного гіпотиреозу у пацієнтів із неалкогольною жирковою хворобою печінки на фоні цукрового діабету другого типу, який на першому етапі включає комплексне обстеження хворого, під час якого збирають скарги, анамнез із виключенням споживання алкоголю та наркотиків, визначають зріст, масу тіла ІМТ, індекс маси тіла ІМТ, обхват талії ОТ, активність ферментів аланін-амінотрансферази АЛТ, аспаратамінотрансферази АСТ, рівень тригліцеридів ТГ у крові з вени, показники аналізу крові та середній еритроцитарний об'єм гемоаналізатором у крові з пальця, визначають можливу наявність вірусів гепатитів В та С і виключають вірусну природу ураження, 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),

де × знак множення показників окремих величин, і при значенні КНЖ більше 4,28 діагностують стеатоз печінки, визначають неінвазивно індекс ІАН (алкоголь/неалкоголь) за формулою для чоловіків:

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

ІАН =  $-58,5 + 0,637 \times \text{СЕО} + 3,91 \times (\text{АСТ}/\text{АЛТ}) - 0,406 \times \text{ІМТ}$ , де СЕО - середній еритроцитарний об'єм у фемтолітрах, АСТ - активність аспаратамінотрансферази в МО/л, АЛТ - активність аланін-амінотрансферази (МО/л), ІМТ - індекс маси тіла, що дорівнює відношенню зросту людини до квадрату її маси тіла ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), × - знак множення показників, після чого при значенні ІАН менше нуля діагностують неалкогольну жирову хворобу печінки; далі визначають стан вуглеводного обміну (рівень глюкози крові натщесерце, глюкози через 2 год. після їжі (пероральний тест толерантності до глюкози), глікозилований гемоглобін крові HbA1C) і при рівні глюкози крові натщесерце більше 7,0 ммоль/л і/або рівні глюкози крові через 2 години більше 11 ммоль/л та вмісті глікозилизованого гемоглобіну сироватки крові більше 7 % діагностують цукровий діабет; згідно з корисною моделлю, додатково на другому етапі оцінюють функціональний стан щитоподібної залози за рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) у венозній крові імунохемілюмінесцентним методом, і при значенні показника менше 0,4 мМО/л діагностують супутній гіпертиреоз, при 0,4-4,0 мМО/л - еутиреоз (нормальну функцію щитоподібної залози), при показнику більше 10,0 мМО/л - супутній клінічно виражений (маніфестний) гіпотиреоз, а при значенні показника ТТГ 4,0-10,0 мМО/л - супутній субклінічний гіпотиреоз, і при виявленні субклінічного або клінічного гіпотиреозу на третьому етапі проводять дообстеження щитоподібної залози за допомогою ультразвукового та лабораторного методів (рівень тиреоглобуліну, антитіл до тиреоглобуліну та антитіл до тиреопероксидази), на четвертому етапі за умови відсутності ознак аутоімунного тиреоїдиту (антитіла до тиреоглобуліну та тиреопероксидази в межах норми) призначають лікування цукрового діабету другого типу, на фоні якого виникла неалкогольна жирова хвороба печінки, яке полягає у зміні способу життя (рекомендують більше рухатися та дотримуватися дієти із обмеженням вуглеводів), призначенні метформіну по 500-1000 мг 2 рази на добу під контролем щоденної глюкозиметрії, а також корекції виявленого субклінічного гіпотиреозу шляхом призначення йоду 150 мкг на добу та селену 75 мкг на добу.

Між запропонованим способом корекції субклінічного гіпотиреозу у пацієнтів із неалкогольною жирковою хворобою печінки й актуальністю проблеми субклінічного гіпотиреозу існує чіткий взаємозв'язок [6].

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 [1, 2, 8].

Проте актуальним є не стільки поширеність самого субклінічного гіпотиреозу, як його поєднання із іншими хворобами, оскільки у більшості пацієнтів, що лікуються у сімейних лікарів та лікарів-терапевтів, найчастіше є не одна патологія, а поєднання декількох захворювань.

Близько 90 % пацієнтів лікаря сімейної медицини, вік яких понад 45 років, мають 2 і більше захворювань, а тяжкість фатальних серцево-судинних прогнозів асоційована із наявністю супутньої патології. Тому коморбідність (поєднання патологій) визнана однією із найсерйозніших проблем сучасної медицини та є справжнім викликом медичного сьогодення [9].

Прикладом типової коморбідності є неалкогольна жирова хвороба печінки, яка майже завжди виникає у хворих з ожирінням, часто комбінується з цукровим діабетом, а також іншими порушеннями обміну (вуглеводного (предіабет), ліпідного, пуринового) [10].

5 Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки у загальній популяції складає 25-30 %, причому у чоловіків вона зустрічається у 2 рази частіше, ніж у жінок [10].

В той же час у 16,7 % пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки спостерігається субклінічний гіпотиреоз [6].

Немає єдиних рекомендацій щодо ведення субклінічного гіпотиреозу та доцільності призначення медикаментозного лікування цього стану.

10 З точки зору окремих дослідників субклінічний гіпотиреоз - лише лабораторний синдром, що не супроводжується клінічними проявами і тому не потребує лікування [1].

Проте, згідно Клінічної настанови European Thyroid Association (ETA) (2013 р.), гіпотиреоз асоціюється із значно зниженою чутливістю тканин до інсуліну та є компонентом метаболічного синдрому [3].

15 В осіб із підтвердженим цукровим діабетом другого типу або із порушенням толерантності до глюкози (предіабет) слід визначати рівень ТТГ сироватки крові, оскільки у них можлива наявність субклінічного гіпотиреозу чи інших проблем із боку щитоподібної залози [3].

Згідно із рекомендаціями ETA, терапія субклінічного гіпотиреозу левотироксином здатна знизити рівень загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності [3].

20 Беручи до уваги патогенетичний зв'язок гіпотиреозу, в тому числі субклінічного, з дефіцитом в організмі йоду [1, 2], обґрунтованим є його призначення з метою корекції гіпофункції щитоподібної залози.

Відомо, що в патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки ведучою ланкою вважається "теорія двох ударів" з активацією перекисного окислення ліпідів та пригніченням антиоксидантного захисту [10], а дефіцит йоду майже завжди комбінується із недостатністю селену [5].

Тому є підстави для використання у комплексній терапії неалкогольної жирової хвороби печінки із супутнім гіпотиреозом препаратів, що містять селен.

30 Селен є складовою частиною багатьох білків, ліпосахаридів і ферментів, що входять до складу різних клітин. Він необхідний для синтезу йодовмісних гормонів щитоподібної залози, тому боротьба з дефіцитом йоду неможлива на фоні селенового голоду [2].

Незважаючи на інтерес світової медичної спільноти до даної проблеми, дослідження щодо зв'язку субклінічного гіпотиреозу із підвищенням кардіоваскулярного ризику, погіршення перебігу та прогнозу коморбідної патології при субклінічному гіпотиреозі, та щодо методів лікування супутнього гіпотиреозу, такі дослідження не проводилися.

35 Спосіб здійснюється наступним чином:

Запропонований спосіб корекції субклінічного гіпотиреозу у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки здійснюють поетапно.

40 На першому етапі проводять неінвазивну поетапну діагностику неалкогольної жирової хвороби печінки [12].

Для цього комплексно обстежують хворого зі збором скарг, анамнезу з виключенням споживання алкоголю та наркотиків, визначають зріст, масу тіла МТ, індекс маси тіла ІМТ, обхват талії ОТ, активність ферментів аланін-амінотрансферази АЛТ, аспартат-амінотрансферази АСТ, рівень тригліцеридів ТГ у крові з вени, показники загального аналізу крові та середній еритроцитарний об'єм гемоаналізатором у крові з пальця, визначають наявність вірусів гепатитів В та С і виключають вірусну природу ураження, визначають коефіцієнт накопичення жирів у печінці (КНЖ) за формулами для чоловіків:

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

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

де × знак множення показників окремих величин, і при значенні КНЖ більше 4,28 діагностують стеатоз печінки, визначають неінвазивно індекс ІАН (алкоголь/неалкоголь) за формулою для чоловіків:

ІАН = -58,5+0,637×СЕО+3,91×(АСТ/АЛТ)-0,406×ІМТ+6,35, а для жінок:

55 ІАН = -58,5+0,637×СЕО+3,91×(АСТ/АЛТ)-0,406×ІМТ, 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<sup>2</sup>), × - знак множення показників, після чого при значенні ІАН менше нуля діагностують неалкогольну жирову хворобу печінки [12].

Після цього визначають стан вуглеводного обміну (рівень глюкози крові натщесерце, глюкози через 2 год. після їжі (пероральний тест толерантності до глюкози), глікозилований гемоглобін крові HbA1C) і при рівні глюкози крові натщесерце більше 7,0 ммоль/л і/або рівні глюкози крові через 2 години більше 11 ммоль/л та вмісті глікозилизованого гемоглобіну сироватки крові більше 7 % діагностують цукровий діабет.

На другому етапі проводять оцінку функціонального стану щитоподібної залози, для чого лабораторно визначають рівень тиреотропного гормону (ТТГ) у венозній крові за допомогою імунохемілюмінесцентного методу.

При значенні ТТГ менше 0,4 мМО/л діагностують супутній гіпертиреоз (підвищену функцію щитоподібної залози), при ТТГ 0,4-4,0 мМО/л - еутиреоз (нормальну функцію щитоподібної залози), при значенні рівня ТТГ більше 10,0 мМО/л - супутній клінічно виражений (маніфестний) гіпотиреоз, а при ТТГ 4,0-10,0 мМО/л - супутній субклінічний гіпотиреоз (знижену функцію щитоподібної залози (гіпотиреоз) на доклінічній стадії) [1,4].

При виявленні субклінічного або клінічного гіпотиреозу на третьому етапі 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 верифікації діагнозу з боку щитоподібної залози.

При відсутності ознак аутоімунного тиреоїдиту (антитіла до тиреоглобуліну та тиреопероксидази в межах норми) на четвертому етапі призначають лікування цукрового діабету другого типу, на фоні якого виникла неалкогольна жирова хвороба печінки, яке полягає у зміні способу життя (рекомендують більше рухатися та дотримуватися дієти із обмеженням вуглеводів), призначенні метформіну по 500-1000 мг 2 рази на добу під контролем щоденної глюкозиметрії, а також корекції виявленого субклінічного гіпотиреозу шляхом призначення йоду 150 мкг на добу та селену 75 мкг на добу.

Таким чином, за допомогою описаного способу у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки визначається функціональна активність щитоподібної залози, і за умови виявлення супутнього субклінічного гіпотиреозу проводиться його корекція.

Можливість використання запропонованого способу підтверджується виписками з медичної документації.

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

Об'єктивно: Хворий звичайної будови тіла. Шкірні покриви нормального забарвлення, сухі, чисті, без висипів. Слизові оболонки без особливостей. Серцева діяльність ритмічна, тони дещо ослаблені 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, 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 -  $6,4 \times 10^{12}$  /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 непрямої - 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), CRP 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 [12] 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:  $KHJ = (\text{обхват талії } OT(\text{см}) - 65) \times \text{тригліцериди (ммоль/л)}$ . 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:

$$IAN = -58,5 + 0,637 \times CEO + 3,91 \times (ACT:ALT) - 0,406 \times IMT + 6,35.$$

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

$IAN = -58,5 + 0,637 \times 92 + 3,91 \times (0,74) - 0,406 \times 32,97 + 6,35$ , 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 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.

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.

Після встановлення клінічного діагнозу пацієнту рекомендовано: 1. Модифікація способу життя (щоденні помірні фізичні навантаження та корекція харчового раціону); 2. Метформін 500 мг 2 рази на день; 3. Розувастатин 10 мг ввечері - 3 місяці; 4. Контроль глікемії щодня індивідуальним глюкометром, контроль глікозилизованого гемоглобіну 1 раз в 3 місяці, контроль АЛТ та АСТ, ліпідограми через 1 місяць.

Динамічне спостереження за пацієнтом виявило, що хворий добре почував себе протягом всього періоду спостереження, дотримувався рекомендованого режиму, скорегував спосіб життя та харчові звички. Рівень глікемії при щоденних вимірюваннях не перевищував 6 ммоль/л на початку лікування та нормалізувався починаючи з другого тижня терапії (4,0-5,6 ммоль/л). Біохімічне дослідження крові через 1 місяць показало зниження загального холестерину крові до 4,2 ммоль/л, а рівня тригліцеридів - до 1,2 ммоль/л, що свідчило про позитивну динаміку.

Даний приклад ілюструє типовий перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнта із цукровим діабетом другого типу в ст. субкомпенсації, що є прихильним до лікування та чітко дотримується рекомендацій лікаря.

#### Приклад 2

Хворий С., чоловік, 55 років, фельдшер. Скаржиться на періодичне відчуття спраги вночі, дискомфорт в животі з періодичним відчуттям неінтенсивного болю в ділянці правого підребер'я. Хворіє цукровим діабетом другого типу протягом 2 років, приймає метформін по 500 мг 2 рази на день, щодня контролює рівень глюкози в крові за допомогою портативного індивідуального глюкометра. Відмічає, що протягом останніх 3-4 місяців, незважаючи на регулярний прийом метформіну, рівень глюкози натще не знижується нижче 6,1 ммоль/л. Об'єктивно: пацієнт звичайної будови тіла. Шкірні покриви та слизові оболонки нормального забарвлення, чисті. Пальпаторно лімфовузли шиї не збільшені, при пальпації щитоподібної залози - незначне потовщення її перешийка. 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.

Згідно запропонованого способу, на першому етапі було проведено неінвазивну діагностику неалкогольної жирової хвороби печінки [12]. 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<sup>2</sup>. При об'єктивному обстеженні виявлено збільшення печінки на 2,5 см.

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.

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

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

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.

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:

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

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 [12].

На другому етапі 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.

На третьому етапі проведено дообстеження щитоподібної залози з метою уточнення діагнозу. При дослідженні сироватки венозної крові імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ЕСІА) виявлено такий рівень показників роботи щитоподібної залози: вільний трийодтиронін 2,7 пг/мл (норма 2,5-4,3 пг/мл), вільний тироксин - 1,01 нг/дл (норма 0,93-1,7 нг/дл), трийодтиронін загальний - 1,4 нг/мл (норма 0,8-2,0 нг/мл), тироксин загальний 7,2 мкг/дл (норма 5,1-14,1 мкг/дл), антитіла до тиреоглобуліну (АТТГ) 15 МО/мл (норма - до 115,0 МО/мл), антитіла до тиреопероксидази (АТПО) тироксину 4,1 МО/мл (норма - до 34 МО/мл), тиреоглобулін 3,1 нг/мл (норма 1,4-78,0 нг/мл). При ультразвуковому обстеженні щитоподібної залози: тканина ізоехогенна, без анехогенних та гіперехогенних включень; перешийок рівномірно збільшений, долі - симетричні, дифузно помірно збільшені. Висновок УЗД: ехо-картина зобу І ст. Результати дообстеження на цьому етапі дозволили виключити наявність у хворого аутоімунних захворювань щитоподібної залози та вузлових утворень, які потребують специфічного лікування в ендокринолога.

На основі дообстеження (ультразвукового та лабораторного) виставлений діагноз: Дифузний ендемічний зоб І ступеню, субклінічний гіпотиреоз.

Отже, у пацієнта із неалкогольною жировою хворобою печінки діагностовано супутній субклінічний гіпотиреоз. Хворому дані такі рекомендації: 1. Модифікація способу життя: щоденні помірні фізичні навантаження (піші прогулянки в швидкому темпі щонайменше 30 хв щодня) та корекція харчового раціону (обмеження простих вуглеводів та тваринних жирів, регулярні прийоми їжі (5 разів: 3 основні прийоми та 2 перекуси), їжа переважно у вареному або тушеному вигляді); корекція харчового раціону щодо йоду та селену - 150 мкг йоду та 75 мкг селену щодня (морські продукти та харчова добавка (1 таблетка щодня) йоду з селеном). 2. Метформін 750 мг 2 рази на день; 3. Розувастатин 10 мг ввечері - 3 місяці; 4. Контроль глікемії щодня індивідуальним глюкометром, контроль глікозилизованого гемоглобіну 1 раз в 3 місяці, контроль АЛТ та АСТ, ліпідограми через 1 місяць; контроль рівня тиреотропного гормону через 1 місяць.

Через 1 місяць виявилось, що рівень глюкози в крові знизився незначно: глюкоза натщесерце від 5,8 до 7,3 ммоль/л; дворазове вимірювання рівня глюкози в крові протягом дня



(рандомне, "випадкове", незалежно від часу прийому їжі) дало результат 13,8 та 17,2 ммоль/л (у нормі не більше 11 ммоль/л). Біохімічне дослідження крові показало високий рівень холестерину (7,1 ммоль/л) та тригліцеридів (1,4 ммоль/л). Тиреотропний гормон сироватки крові продовжував залишатися підвищеним - 7,35 мОД/л при нормі від 0,4 до 4,0 мОД/л. Інші лабораторні показники були в нормі, їхні значення незначно відрізнялися від попередніх.

Перед тим, як підвищувати добову дозу метформіну та комбінувати його з іншими глюкозознижуючими препаратами було вирішено ще раз опитати хворого про дотримання ним рекомендацій щодо модифікації способу життя. Виявилось, що у харчовому раціоні хворий уникає вуглеводів, з обережністю ставиться до жирів, проте морські продукти він ігнорує (зі слів пацієнта, він "не любить" їх) і йод із селеном не вживає, бо вважає це зайвим.

Хворому ще раз роз'яснено важливість достатнього вживання йоду та селену в умовах проживання в ендемічній місцевості, роз'яснено про важливість корекції порушень роботи щитоподібної залози у випадку наявності цукрового діабету другого типу та неалкогольної жирової хвороби печінки. Дані детальні рекомендації щодо продуктів харчування, які містять багато йоду та селену. Досягнуто домовленості про виконання хворим даних рекомендацій та обов'язкове проведення корекції цукрознижуючої терапії при їх неефективності.

При повторному візиті через місяць пацієнт розповів, що почав дотримуватися всіх наданих йому рекомендацій, починаючи з третього тижня відчув суб'єктивне покращення загального стану та виявив позитивну динаміку рівня глюкози в крові натщесерце. Відповідно до записів пацієнта, рівень глюкози крові натщесерце за останній тиждень жодного разу не виходив за межі норми. Усвідомлюючи дієвість призначеного лікування, пацієнт заявив, що згоден й надалі дотримуватися наданих йому рекомендацій.

Через 3 місяці результати лабораторного обстеження пацієнта дали такі показники: АЛТ - 15,0 ОД/л, АСТ - 7,8 ОД/л, загальний холестерин 4,9 ммоль/л, тригліцериди - 0,9 ммоль/л. Глюкоза крові натщесерце - 5,3 ммоль/л, через 2 год. після їди - 8 ммоль/л. Рівень ТТГ крові склав 5,6 мОД/л. Динамічне спостереження за пацієнтом виявило, що хворий добре почував себе протягом всього періоду спостереження, дотримувався рекомендованого режиму, скорегував спосіб життя та харчові звички. Рівень глікемії при щоденних вимірюваннях не виходив за межі норми (не перевищував 5,5 ммоль/л).

Контроль рівня ТТГ 1 раз в 3 місяці виявив його нормалізацію через 6 місяців лікування: через 6 міс. - 4,0 мОД/л, через 9 місяців - 3,8 мОД/л, через 1 рік - 3,7 мОД/л.

Аналізуючи даний клінічний випадок (приклад 2), бачимо, що супутній субклінічний гіпотиреоз без проведення його корекції не дозволяв досягти ефекту гіпоглікемічної терапії, не дивлячись на правильно підібрані дози та дотримання дієти. Натомість, корекція тиреоїдного статусу сприяла підвищенню ефективності глікемічного контролю.

У наведених прикладах пацієнти суттєво відрізнялися лише показниками рівня холестерину в крові, хворість скарги, стать, статус тютюнопаління та наявність неалкогольної жирової хвороби печінки були однаковими, рівень систолічного АТ відрізнявся не значно.

Приведені клінічні приклади двох хворих демонструють різні рівні функціональної активності щитоподібної залози та різну ефективність лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на фоні цукрового діабету другого типу залежно від тиреоїдного статусу.

Виходячи із цього, діагностика супутнього гіпотиреозу, в тому числі і субклінічного, є актуальною, клінічно важливою, оскільки його можна вважати модифікованим фактором ризику виникнення серцево-судинних ускладнень у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки.

Запропонований спосіб корекції субклінічного гіпотиреозу у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки відповідає критеріям новизни, винахідницького рівня і є придатним для клінічного використання.

Корисна модель може застосовуватися в системі охорони здоров'я для якісної діагностики, своєчасного та ефективного лікування пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки.

Джерела інформації:

1. Паньків В.І. Синдром гіпотиреозу/В.І. Паньків//Міжн. ендокр. журн. - 2012. - №5. - С.136-148.

2. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012;22:1200-1235. [PubMed].

3. Simon H.S. Pearce, George Brabant, Leonidas H. Duntas, Fabio Monzani, Robin P. Peeters, Salman Razvi, and Jean-Louis Wemeau. 2013 ETA Guideline: Management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013 Dec; 2(4): 215-228.

4. Фейса С.В. Вікові та тендерні особливості субклінічного гіпотиреозу серед жителів Закарпаття/С.В. Фейса, С.О. Рудакова // Україна. Здоров'я нації. - 2017. - № 1 (42). - с.41-45.

5. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA. 2004;29:228-238. [PubMed].

6. Arafat Kassem, Farag Khalil, Mokhtar Ragab Ramadan, Mohamed Rashed (2017). Association and impact of non-alcoholic fatty liver disease on thyroid function. Int. J. Curr. Res. Med. Sci. 3(7): 94-107. DOI: <http://dx.doi.org/10.22192/ijcrms.2017.03.07.016/>.

7. Javed Z, Sathyapalan T. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits. Ther Adv Endocrinol Metab. 2016;7(1): 12-23. doi: 10.1177/2042018815616543. Прототип. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref].

8. Фейса С.В. Субклінічний гіпотиреоз як фактор високого кардіо-васкулярного ризику пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки на фоні порушення вуглеводного обміну / С.В. Фейса // Україна. Здоров'я нації. - 2017.

9. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine /D. Campbell-Scherer. Evid Based Med. 2010; Vol. 15: 165-166.

10. EASL-EASD-EASO (2016). Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Hepatology, 64(6), 1388-1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.

11. Andersen M., Olsen A., Madsen J., Faber J., Torp-Pedersen C., Gislason G., et al. (2015) Levothyroxine substitution in patients with subclinical hypothyroidism and the risk of myocardial infarction and mortality. PLoS One 10: e0129793. [PMC free article] [PubMed].

12. 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.

25

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб корекції субклінічного гіпотиреозу у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки на фоні цукрового діабету другого типу, що включає на першому етапі комплексне обстеження хворого, під час якого збирають скарги, анамнез із виключенням споживання алкоголю та наркотиків, визначають зріст, масу тіла МТ, індекс маси тіла ІМТ, обхват талії ОТ, активність ферментів аланін-амінотрансферази АЛТ, аспартат-амінотрансферази АСТ, рівень тригліцеридів ТГ у крові з вени, показники аналізу крові та середній еритроцитарний об'єм гемоаналізатором у крові з пальця, визначають можливу наявність вірусів гепатитів В та С і виключають вірусну природу ураження, 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),

де × знак множення показників окремих величин, і при значенні КНЖ більше 4,28 діагностують стеатоз печінки, визначають неінвазивно індекс ІАН (алкоголь/неалкоголь) за формулою для чоловіків:

ІАН = -58,5+0,637 × СЕО + 3,91 × (АСТ/АЛТ) - 0,406 × ІМТ + 6,35, а для жінок:

ІАН = -58,5+0,637 × СЕО + 3,91 × (АСТ/АЛТ) - 0,406 × ІМТ, 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 квадрата її маси тіла (кг/м<sup>2</sup>), × - знак множення показників, після чого при значенні ІАН менше нуля діагностують неалкогольну жирову хворобу печінки; далі визначають стан вуглеводного обміну (рівень глюкози крові натщесерце, глюкози через 2 год. після їжі (пероральний тест толерантності до глюкози), глікозилований гемоглобін крові HbA1C) і при рівні глюкози крові натщесерце більше 7,0 ммоль/л і/або рівні глюкози крові через 2 години більше 11 ммоль/л та вмісті глікозилизованого гемоглобіну сироватки крові більше 7 % діагностують цукровий діабет, який **відрізняється** тим, що додатково на другому етапі оцінюють функціональний стан щитоподібної залози за рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) у венозній крові імунохемілюмінесцентним методом, і при значенні показника менше 0,4 мМО/л діагностують супутній гіпертиреоз, при 0,4-4,0 мМО/л - еутиреоз (нормальну функцію щитоподібної залози), при показнику більше 10,0 мМО/л - супутній клінічно виражений (маніфестний) гіпотиреоз, а при значенні показника ТТГ 4,0-10,0 мМО/л - супутній субклінічний гіпотиреоз, і при виявленні субклінічного або клінічного гіпотиреозу на третьому етапі проводять дообстеження щитоподібної залози за допомогою ультразвукового та лабораторного методів (рівень тиреоглобуліну, антитіл до тиреоглобуліну та антитіл до тиреопероксидази), на

60

- 5 четвертому етапі за умови відсутності ознак аутоімунного тиреоїдиту (антитіла до тиреоглобуліну та тиреопероксидази в межах норми) призначають лікування цукрового діабету другого типу, на фоні якого виникла неалкогольна жирова хвороба печінки, яке полягає у зміні способу життя (рекомендують більше рухатися та дотримуватися дієти із обмеженням вуглеводів), призначенні метформіну по 500-1000 мг 2 рази на добу під контролем щоденної глюкозиметрії, а також корекції виявленого субклінічного гіпотиреозу шляхом призначення йоду 150 мкг на добу та селену 75 мкг на добу.

---

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

---

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