



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76269** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
A61B 8/00
G01N 33/00
C12Q 1/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 07954	(72) Винахідник(и): Колеснікова Олена Вадимівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 27.06.2012	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМ. Л.Т. МАЛОЇ НАМН УКРАЇНИ", пр. Постишева, 2-а, м. Харків, 61039 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.12.2012	(74) Представник: Беседіна Алла Семенівна
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.12.2012, Бюл.№ 24	

(54) СПОСІБ СТРАТИФІКАЦІЇ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНІЙ ЖИРОВІЙ ХВОРОБІ ПЕЧІНКИ

(57) Реферат:

Спосіб стратифікації кардіоваскулярного ризику при неалкогольній жировій хворобі печінки включає загальноклінічні обстеження, ехокардіографічне дослідження серця та ультразвукове дослідження печінки. Додатково проводять оцінку кардіоваскулярного ризику за шкалою SCORE у балах і визначають пацієнтів з високим та з помірно підвищеним сумарним ризиком; проводять ультразвукове дослідження загальних сонних артерій з визначенням товщини комплексу інтима-медіа та визначають концентрацію адипонектину у сироватці крові як гормону жирової тканини з антиатерогенними властивостями; визначають генетичні варіанти поліморфного гена рецептора адипонектину 2 (ADIPOR2 (rs 767870)) та за результатами прогнозують ризик розвитку кардіоваскулярних подій.

UA 76269 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до терапії (гастроентерології), ендокринології, кардіології та може бути використана для оцінки ступеня ризику розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів на неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням особливостей їх генотипу.

За сучасним рівнем розвитку проблеми відомо, що перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) може супроводжуватися ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, що дозволяє розглядати печінку не лише як орган-мішень при інсулінорезистентності (ІР), але й як медіатор розвитку атеросклерозу. Підтвердженням цього є високі показники летальності при НАЖХП, які свідчать про те, що "жирна" печінка може виступати незалежним чинником ризику розвитку кардіоваскулярних подій [Schindhelm R.K. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study /R.K.Schindhelm, J.M.Dekker, G.Nijpels // Atherosclerosis.-2007. - V.191. - P.391-3962, 6:]. Тому недооцінка кардіоваскулярного ризику (КВР) при НАЖХП унеможливорює адекватний вибір тактики лікування, може призводити до прогресування захворювання та розвитку кардіоваскулярних подій, що потребує удосконалення алгоритму ведення цієї категорії хворих з прийняттям заходів для мінімізації ризику розвитку серцево-судинних ускладнень - від легких, які не проявляються клінічно, до тяжких кардіоваскулярних катастроф.

Найбільш близьким аналогом за суттю та результатами (прототипом) є відомі дослідження (Долженко М.М., Базилевич А.Я. Вплив неалкогольної жирової хвороби печінки на перебіг ішемічної хвороби серця за даними дворічного спостереження // Український медичний часопис. - 2010. - № 3. - с. 32-46). У дослідженнях брали участь 315 пацієнтів, яких за результатами обстеження розділили на дві групи: основна - 214 пацієнтів, у яких було верифіковано ІХС та супутню НАЖХП, контрольна - 101 хворий з ІХС без супутньої НАЖХП. Групи не відрізнялися за віком пацієнтів, співвідношенням статей, наявністю передопераційних супутніх захворювань. Усім пацієнтам, окрім загальноклінічних обстежень (загальний огляд, електрокардіографія, біохімічний аналіз крові, холтеровське моніторування ЕКГ), було проведено ехокардіографічне дослідження серця, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, коронарорентрокулографію та мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ). Верифіковано ІХС та ІХС із супутніми НАЖХП або неалкогольним стеатогепатитом. МСКТ проводили до операції та через 2 роки (перевірка функціонального стану шунтів). НАЖХП діагностували, порівнюючи щільність паренхіми печінки зі щільністю селезінки при проведенні МСКТ. Використовуючи статистичні методи, досліджують вплив НАЖХП на розвиток ІХС.

В ході дослідження було встановлено, що у пацієнтів ІХС з супутньою НАЖХП втричі частіше спостерігаються ознаки ЦД 2-го типу та МС, удвічі частіше - ГХ та у 4 рази частіше - ожиріння (ІМТ більш 30 кг/м²), ніж у пацієнтів без НАЖХП. За даними дворічного спостереження, показано, що загальна смертність у пацієнтів з ІХС та НАЖХП перевищує більш ніж у 3 рази аналогічний показник хворих з наявністю тільки ІХС, що пояснюється розвитком та/або прогресуванням поліорганної патології за рахунок негативного впливу НАЖХП.

Отримані дані у наведених дослідженнях про те, що наявність НАЖХП значною мірою пов'язана із підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ВШ=3,208; 95 % ДІ 1,4-2,1; P<0,001) збігається з відомими даними Т. Giovanni та співавторів [Giovanni T., Lorenzo B. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients // Diabetes.-2005. - Vol. 54 (12). - P. 3541-3546. 6]. У таких пацієнтів достовірно частіше, за даними повторної МСКТ серця із контрастуванням судин, спостерігали оклюзію шунта, прогресування СН, тяжкі шлуночкові порушення ритму - часту шлуночкову екстрасистолію, парну, шлуночкову тахікардію. Отже, наявність НАЖХП у пацієнтів з ІХС є фактором, який підвищує наявний високий ризик, що погіршує прогноз у таких хворих після реваскуляризації міокарда.

Внаслідок поширеності в українській популяції ГХ, ЦД, ожиріння визначення впливу НАЖХП на перебіг ІХС та оцінка прогнозу у пацієнтів високого серцево-судинного ризику є актуальним. Згідно з сучасними уявленнями, стратегія ведення пацієнтів з коморбідними захворюваннями та станами, зокрема ведення пацієнтів на ІХС з НАЖХП, представляє достатньо серйозну проблему, у вирішенні якої значну роль відіграє одночасний вплив на всі ланцюги патогенезу цих захворювань і численні кардіоваскулярні фактори ризику, які впливають на прогноз пацієнтів, про що свідчать нові об'єднані рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства з атеросклерозу (EAS) (The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society, 2011 р.). У нових рекомендаціях визначені диференційовані принципи оцінки кардіоваскулярного ризику, а саме пацієнти із установленими ССЗ або з дуже високими проявами тільки одного фактора ризику (загальний ХС більш ніж 8 ммоль/л, ХС ЛПНЩ більш ніж 6 ммоль/л, АТ більше

180/110 мм рт. ст.), класифікуються як пацієнти з високим рівнем кардіоваскулярного ризику (КВР). Недоліком є те, що у практиці лікаря на даний час при веденні пацієнтів на НАЖХП відсутня стратифікація пацієнтів за рівнем КВР, що не забезпечує можливості визначати КВР на ранній стадії та передбачати більш адекватну тактику лікування та профілактику у пацієнтів з

5 помірним та легким ступенем ризику.

В основу корисної моделі поставлена задача підвищити ефективність алгоритму ведення хворих на НАЖХП шляхом введення додаткової стратифікації ступеня кардіоваскулярного ризику та виявлення, асоційованих з ним, генетичних факторів, що підвищить ефективність прогнозу та дозволить оптимізувати вибір тактики лікування, спрямованої не тільки на

10 гальмування прогресування захворювання, але й на зниження ступеня ризику серцево-судинних ускладнень.

Задача вирішується у способі стратифікації кардіоваскулярного ризику при неалкогольній жировій хворобі печінки, який включає, окрім загальноклінічних обстежень (загальний огляд, антропометрія, електрокардіографія, біохімічний аналіз крові), ехокардіографічне дослідження

15 серця, ультразвукове дослідження печінки. Відмінними, у порівнянні з прототипом, ознаками є такі: -у алгоритм ведення хворих на НАЖХП додатково вводять оцінку кардіоваскулярного ризику за шкалою SCORE у балах і визначають пацієнтів з високим (5-9 балів) та з помірно підвищеним (1-4 бали) сумарним ризиком;

- і у всіх пацієнтів, в умовах не встановленої ІХС та/або наявності родичів першої лінії з розвитком серцево-судинних ускладнень, додатково проводять ультразвукове дослідження загальних сонних артерій (ЗСА) з визначенням товщини комплексу інтима-медіа (KIM) та визначають концентрацію адипонектину у сироватці крові як гормону жирової тканини з

20 антиатерогенними властивостями;

- і, якщо у пацієнтів з високим сумарним ризиком товщина KIM більш ніж 0,8 мм, а концентрація адипонектину у сироватці крові знижена відносно норми не менш ніж у 2 рази, роблять висновок про наявність додаткових факторів високого ризику розвитку серцево-судинних захворювань, які виражаються атеросклеротичним ураженням ЗСА та підвищенням проатерогенних факторів, що потребує невідкладного інтенсивного лікування з одночасною та

25 активною модифікацією всіх факторів ризику;

- а якщо у пацієнтів з помірно підвищеним сумарним ризиком концентрація адипонектину у сироватці крові знижена, відносно норми, не менш ніж у 1,5 разу, але при цьому товщина KIM має порогове значення відносно контролю, додатково визначають генетичні варіанти поліморфного гена рецептора адипонектину 2 (ADIPOR2 (rs 767870) за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і, при наявності у пацієнтів ТС генотипу, прогнозують

35 ранній, генетично детермінований ризик розвитку кардіоваскулярних подій, пов'язаних з атеросклерозом, що є підставою для більш агресивної профілактичної тактики.

Дослідження за запропонованою корисною моделлю були проведені у відділі захворювання печінки та шлунково-кишкового тракту ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України". В дослідження були включені 102 пацієнти на НАЖХП чоловічої та жіночої статі у віці 30-55 років. Контрольну групу склали 30 здорових донорів аналогічної вікової категорії та статі.

40

За результатами удосконаленого алгоритму ведення пацієнтів на НАЖХП шляхом додаткової стратифікації КВР за шкалою SCORE у сукупності з оцінкою додаткових факторів високого серцево-судинного ризику та виявленням генетичних факторів ризику (ФР) виявлено 48 пацієнтів з високим КВР та 54 - з помірним, генетично детермінованим КВР, що дозволить

45 здійснити диференційовані терапевтичні підходи з використанням під час лікування і профілактики сучасних класів рекомендацій і рівнів доказовості.

Статистична обробка даних виконувалась за допомогою пакета статистичних програм "STATISTIKA-6.0[®]", "SPSS 13.0". Розбіжності між порівнюваними показниками були достовірні, якщо значення були більше або дорівнювали 95 % ($P < 0,05$).

50

Запропоновану корисну модель здійснюють таким чином: І. При обстеженні хворих на НАЖХП здійснюють загальноприйняті дослідження: опитування, фізикальний огляд. Антропометричне вимірювання параметрів: маса тіла (МТ); зріст; об'єм талії (ОТ) (норма для чоловіків - більш ніж 94 см, для жінок - більш ніж 88 см); об'єм стегон (ОС); об'єм талії (ОТ); ОТ/ОС) з розрахуванням, за відомою формулою, індексу маси тіла (ІМТ) (норма 25 кг/м²). Оцінюють ступінь ожиріння. Визначають та оцінюють дані електрокардіографії (ЕКГ). Проводять відомим імуноферментним методом біохімічні дослідження сироватки крові з визначенням показників ліпідного обміну: (загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і наступним розрахуванням вмісту ХС у складі ЛПНЩ за формулою W.T.Friedewald: $\text{ХС ЛПНЩ (ммоль/л)} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22)$

60 (Durrington P. Dyslipidaemia //Lancet.-2003. -Vol.362.-P. 717-731).

Для оцінки вуглеводного обміну в сироватці крові відомими методами визначають концентрації: глюкози натщесерце; глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}; загального гемоглобіну; інсуліну натщесерце. Інсулінорезистентність (IP) розраховують за відомою формулою: HOMA-IR = Інсулін x глюкоза/22,5. За цільові рівні ліпідів, глюкози крові вибрано параметри, які рекомендовано Європейським товариством кардіологів (ESC, /EAS 2011):

концентрації ЗХС менш ніж 5,0 ммоль/л, ТГ менш ніж 1,7 ммоль/л, ХС ЛПНЩ менш ніж 3,0 ммоль/л, концентрація глюкози в крові натщесерце нижче 6,0 ммоль/л.

Окрім загальноклінічних досліджень, проводять ехокардіографічне дослідження серця, ультразвукове дослідження печінки з визначенням стандартних показників. На підставі комплексного клініко-інструментального та біохімічного досліджень верифікують діагноз НАЖХП.

Згідно з корисною моделлю, у алгоритм ведення хворих на НАЖХП додатково вводять оцінку загального кардіоваскулярного ризику за шкалою SCORE у балах. Індивідуальний 10-річний ризик серцево-судинної смертності за шкалою SCORE визначають відповідно до статі пацієнта, статусу курця, віку, артеріального тиску (АТ) та рівня ЗХС. Ризик менш ніж 1 бал, вважається низьким, в межах 1-5 балів - помірно підвищеним, в межах 5-10 балів - високим, більш ніж 10 балів - дуже високим. Здійснюють стратифікацію групи пацієнтів з високим (5-9 балів) та з помірно підвищеним (1-4 бали) сумарним ризиком. І у всіх пацієнтів, в умовах невстановленої ІХС та/або наявності родичів першої лінії з розвитком серцево-судинних ускладнень, додатково:

- проводять ультразвукове дослідження загальних сонних артерій (ЗСА) з визначенням товщини комплексу інтима-медіа (KIM) за стандартною методикою з використанням діагностичної системи "Phillips Ш", США. Дослідження ЗСА виконують за 3 точками на 1 см нижче рівня біфуркації справа і зліва. Середнє значення TIM ЗСА обчислюють за 6 точками. Відтворюваність даного індексу досягає 95 %. Використовують датчик з високою роздільною здатністю (7,5 МГц). За підвищення товщини KIM приймають значення більш 0,8 та менш ніж 1,3 мм. Локальне потовщення більш ніж 1,3 мм вважають доказом наявності атеросклеротичної бляшки;

- та визначають, відомим імуноферментним методом, концентрацію адипонектину у сироватці крові як гормону жирової тканини з антиатерогенними властивостями (встановлена лабораторна норма - у межах 8,2-10,4 нг/мл);

- і, якщо у пацієнтів з високим сумарним ризиком товщина KIM більш ніж 0,8 мм, а концентрація адипонектину у сироватці крові знижена відносно норми не менш ніж у 2 рази, роблять висновок про наявність додаткових факторів високого ризику розвитку серцево-судинних захворювань, які виражаються атеросклеротичним ураженням ЗСА та підвищенням проатерогенних факторів, що потребує невідкладного інтенсивного лікування з одночасною та активною модифікацією всіх факторів ризику;

- а якщо у пацієнтів з помірно підвищеним сумарним ризиком концентрація адипонектину у сироватці крові знижена, відносно норми, не менш ніж у 1,5 разу, але при цьому товщина KIM має порогове значення відносно контролю додатково визначають генетичні варіанти поліморфного гена рецептора адипонектину 2 (ADIPOR2 (rs 767870) за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Для цього у хворого беруть зразок крові з наступним формуванням лімфо-цитарної суміші, з котрої виділяють ДНК і проводять молекулярно-генетичне тестування. І при наявності у пацієнтів ТС генотипу, прогнозують ранній, генетично детермінований ризик розвитку кардіоваскулярних подій, пов'язаних з атеросклерозом, що є підставою для більш агресивної профілактичної тактики. Ступінь відтворюваності корисної моделі у медичній практиці - 95-97 %. Можливість здійснення даної корисної моделі підтверджується клінічними прикладами.

Приклад 1. Хворий К., 44 роки, історія хвороби № 1278, 2012 р., був госпіталізований зі скаргами на відчуття дискомфорту, гіркоти у роті, тяжкості у правому підбер'ї, загальну слабкість.

Анамнез захворювання: вважає себе хворим протягом 6 років, коли вперше при плановому обстеженні виявлені ознаки дисліпідемії, підвищення артеріального тиску (АТ) до 160/105 мм рт. ст. Далі не обстежувався, лікування не проводилось, придержувався дієти. Алкоголь та гепатотоксичні препарати не вживає. Палить протягом 20 років. В сімейному анамнезі - у матері дисліпідемія IV типу за D. Fredrickson, інфаркт міокарда.

Об'єктивне обстеження: загальний стан відносно задовільний. Шкіряні покриви звичайного кольору. Відзначаються ксантелазми повік. Над легенями везикулярне дихання. Межі відносної серцевої тупості в межах фізіологічної норми. Серцева діяльність ритмічна, тони приглушені. ЧСС 72 уд. за хв. АТ 170/105 мм рт. ст. Периферійні набряки відсутні. Випорожнення та діурез

без відмінностей. При пальпації живіт не збільшений у розмірах, м'який, безболісний. Печінка збільшена в розмірах. Розміри по Курлову 14 × 13 × 12 см.

Антропометричні параметри: МТ - 82,9 кг, зріст -170 см, ОТ - 118 см (менше норми (94 см) для чоловіків), °С - 104 см, ОТ/ОС - 1,13; Розрахований ІМТ - 28,7 кг/м, що перевищує норму (25 кг/м) та свідчить наявність ожиріння 1 ступеня. Результати біохімічного дослідження сироватки крові: еритроцити - $5,9 \times 10^{12}/л$, Нв - 156 г/л, лейкоцити - $6,3 \times 10^9/л$, гранулоцити - 74 %, лімфоцити - 32,0 %, моноцити - 4 %, ШОЕ - 17 мм/година; АсАТ 39 Ед/л, АлАТ 54 Ед/л. Маркери вірусних гепатитів негативні (HBsAg, HCV RNA, HBV DNA). Показники ліпідного обміну: ЗХС - 6,4 ммоль/л, ТГ - 2,1 ммоль/л, ХС ЛПВЩ - 1,1 ммоль/л, розраховане значення ХС ЛПНЩ - 3,9 ммоль/л.

Показники вуглеводного обміну: глюкоза натщесерце - 6,4 ммоль/л (в межах норми - 4,4-6,6 ммоль/л), інсулін -15,4 мкОд/мл (перевищує норму - 5,0-5,5 мкОд/мл). Індекс ІР (НОМА-ІР) - 6,4, що перевищує норму (2,77) та свідчить про наявність у хворого ІР.

Результати УЗД печінки. Виявлена гепатомегалія: товщина правої долі печінки -15,6 см (норма до 13 см), лівої - 9,4 см (норма до 8,0 см), хвостатої долі 2,6 см (норма до 2,0 см). Портальна вена 0,9 см (норма до 1,3 см). Жовчний міхур - 5,9 см × 2,6 см. Товщина стінок 1,5-2 мм. Холедох 4 мм. Жовчні протоки не розширені. Селезінка не збільшена. Визначено рівномірне посилення ехогенності печінкової тканини, судинний малюнок непевний. Нирки - без клінічно важливих змін. На підставі клініко-інструментального та біохімічного досліджень хворому К. встановлено діагноз: Неалкогольна жирова хвороба печінки: неалкогольний сте-атоз. Дисліпідемія. Ожиріння 1 ступеня.

Згідно з корисною моделлю, у алгоритм ведення хворого з вищенаведеним діагнозом додатково вводять оцінку загального КБР за шкалою SCORE у балах. Індивідуальний 10-річний ризик серцево-судинної смертності за шкалою SCORE визначають відповідно до статі пацієнта, статусу курця, віку, АТ та рівня ЗХС. Визначений у хворого загальний ризик - 9 балів, що дозволяє віднести пацієнта до групи високого КБР і зумовлює доцільність, в умовах недоказаної ІХС і наявності родичів першої лінії з розвитком серцево-судинних ускладнень (у матері хворого - дисліпідемія ІV типу за D. Fredrickson та інфаркт міокарда), додаткової оцінки ознак субклінічного ураження загальних сонних артерій (ЗСА) шляхом вимірювання за результатами ультразвукового дослідження товщини інтима-медіа (ТІМ) та визначення концентрації адипонектину у сироватці крові як гормону жирової тканини з антиатерогенними властивостями. Результати досліджень:

Виявлена ТІМ у хворого дорівнює 0,97 мм, що перевищує контрольне значення (більш, ніж 0,8мм), і вказує на наявність безсимптомного атеросклеротичного ураження ЗСА

Концентрація адипонектину - 4,6 нг/мл, знижена відносно норми у 2 рази і вказує на те, що на фоні НАЖХП у хворого змінюється ліпідний профіль з підвищенням проатерогенних факторів, які впливають на процеси прогресування гіпоадипонектинемії, що може розглядатися як ранній маркер атеросклеротичних змін.

Таким чином, на підставі комплексного аналізу традиційних факторів ризику (за шкалою SCORE) та 2-х додаткових факторів високого серцево-судинного ризику свідчать про необхідність невідкладного інтенсивного лікування хворого високого КБР з одночасною та активною модифікацією всіх факторів ризику. Рекомендації: Хворому, окрім індивідуалізованого призначення дієтичних рекомендацій та посилення фізичної активності, рекомендовано обов'язкове призначення гіполіпідемічної (статиної) та гепатопротективної (урсодезоксихолева кислота) терапії.

Приклад 2. Хворий М., 54 роки, історія хвороби № 2512, 2012 р., був госпіталізований зі скаргами на відчуття дискомфорту, тяжкості у правому підребер'ї. Анамнез захворювання: вважає себе хворим близько 4 років, коли вперше зафіксовано підвищення ваги, появу диспепсичних проявів у вигляді сухості в роті. При плановому обстеженні було виявлено порушення глікемії натще. Далі не обстежувався, лікування не проводилось, придержувався дієти. Алкоголь та гепатотоксичні препарати не вживає. Палить протягом 10 років. В сімейному анамнезі - у матері спостерігалась гіпертонічна хвороба, інсульт.

Об'єктивне обстеження: загальний стан відносно задовільний. Шкіряні покриви звичайного кольору, сухі. Над легеньми везикулярне дихання. Межі відносної серцевої тупості в межах фізіологічної норми. Серцева діяльність ритмічна, тони приглушені. ЧСС 76 уд. за хв. АТ 150/90 мм рт. ст. Периферійні набряки відсутні. Випорожнення та діурез без відмінностей. При пальпації живіт збільшений у розмірах за рахунок надлишкової жирової тканини, м'який, безболісний. Печінка збільшена в розмірах. Розміри по Курлову 14 × 13 × 12 см.

Антропометричні параметри: МТ - 88 кг, зріст -169 см, ОТ - 124 см (більш ніж 94 см для чоловіків), °С - 103 см, ОТ/ОС - 1,20; Розрахований ІМТ складає 30,29 кг/м², що перевищує

норму (25 кг/м^2) та свідчить про ожиріння II ступеня. Результати біохімічного дослідження сироватки крові: еритроцити - $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв - 146 г/л , лейкоцити - $6,8 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцити - $68,8 \%$, лімфоцити - $27,0 \%$, моноцити - $3,0 \%$, ШОЕ - 12 мм/година ; АсАТ - 36 Ед. , АлАТ - 48 Ед. ; Маркери вірусних гепатитів негативні (HBsAg, HCV RNA, HBV DNA). Показники ліпідного обміну:

ХС - $5,82 \text{ ммоль/л}$, ТГ - $1,8 \text{ ммоль/л}$, ХС ЛПВЩ - $0,94 \text{ ммоль/л}$, розраховане значення ХС ЛПНЩ - $3,4 \text{ ммоль/л}$.

Показники вуглеводного обміну: глюкоза натщесерце - $6,4 \text{ ммоль/л}$, інсулін - $14,0 \text{ мкОд/мл}$, що свідчить про гіперінсулінемію. Індекс ІР (HOMA-IR) - $6,12$ (перевищує норму ($2,77$)).

Результати УЗД печінки: Виявлена гепатомегалія: товщина правої долі печінки- $14,2 \text{ см}$ (норма до 13 см), лівої долі - $9,0 \text{ см}$ (норма до $8,0 \text{ см}$), хвостатої долі - $2,2 \text{ см}$ (норма до $2,0 \text{ см}$). Портальна вена - $0,8 \text{ см}$ (норма до $1,3 \text{ см}$). Жовчний міхур - $6,3 \text{ см} \times 2,2 \text{ см}$. Товщина стінок - $1,5\text{--}2 \text{ мм}$. Холедох 4 мм . Жовчні протоки не розширені. Селезінка не збільшена. Визначено рівномірне посилення ехогенності печінкової тканини, судинний малюнок непевний. Нирки - без клінічно важливих змін.

На підставі комплексного клініко-інструментального та біохімічного досліджень хворому М. встановлено діагноз: Неалкогольна жирова хвороба печінки: неалкогольний стеатоз. Дисліпідемія. Ожиріння II ступеня.

Згідно з корисною моделлю, у алгоритм ведення хворого з вищенаведеним діагнозом додатково вводять оцінку загального КБР за шкалою SCORE у балах. Індивідуальний 10-річний ризик серцево-судинної смертності за шкалою SCORE визначають відповідно до статі пацієнта, статусу курця, віку, АТ та рівня ЗХС. Визначений у хворого загальний ризик - 4 бали, що дозволяє віднести пацієнта до групи помірно підвищеного КБР. В умовах невстановленої ІХС і наявності родичів першої лінії з розвитком серцево-судинних ускладнень (у матері хворого спостерігалась гіпертонічна хвороба, інсульт.), хворому доцільно додатково: оцінити ознаки субклінічного ураження загальних сонних артерій (ЗСА) шляхом вимірювання за результатами ультразвукового дослідження товщини комплексу інтима-медіа (KIM) та визначити концентрацію адипонектину у сироватці крові як гормону жирової тканини з антиатерогенними властивостями.

Результати досліджень: - концентрація адипонектину - $5,9 \text{ нг/мл}$, знижена відносно норми у $1,5$ рази;

- у хворого визначено порогове значення, відносно контролю ($0,8\text{--}1,3 \text{ мм}$), товщини KIM - $0,78 \text{ мм}$, що є підставою для пошуку більш вірогідного методу оцінки ранніх атеросклеротичних змін. В зв'язку з цим, хворому доцільно провести оцінку генетичних варіантів поліморфного гену рецептора адипонектину 2 (ADIPOR2 (rs 767870) за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції. Виявлено, що хворий є носієм ТС генотипу ADIPOR2 (rs 767870) і має генетичну схильність до виникнення серцево-судинних подій, пов'язаних з атеросклерозом. Таким чином, на підставі комплексного аналізу традиційних факторів ризику (КБР за шкалою SCORE) та додаткових факторів ризику (знижена концентрація адипонектину, наявність ТС генотипу) у хворого на НАЖХП прогнозують ранній, генетично детермінований ризик розвитку кардіоваскулярних подій, пов'язаних з атеросклерозом, що є підставою для більш агресивної профілактичної тактики.

Рекомендації: Для профілактики серцево-судинних порушень, хворому з НАЖХП рекомендована корекція маси тіла, що повинно бути досягнуто шляхом індивідуалізованого призначення дієтичних рекомендацій (зниження добового калоражу з 2000 ккал/добу до 1200 ккал/добу протягом 6 місяців), дотримання режиму фізичних навантажень (ходьба не менше 30 хв/добу). Для оптимізації профілактичних заходів додатково призначається прийом урсодезоксихолевої кислоти з метою гепатопротективної та гіполіпідемічної дії. Крім того, родичам першого ступеня рекомендовано додаткове молекулярно-генетичне тестування з визначенням генотипу поліморфного гену ADIPOR2 та при необхідності проведення профілактичних заходів.

Технічний результат. Використання корисної моделі у медичній практиці забезпечує підвищення ефективності ведення хворих на НАЖХП шляхом проведення додаткової стратифікації різного ступеня кардіоваскулярного ризику та виявлення, асоційованих з ним, генетичних факторів, що дозволить визначати КБР на ранній стадії, оптимізувати вибір тактики лікування у пацієнтів високого ризику та профілактику у пацієнтів з помірним та легким ступенем ризику.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб стратифікації кардіоваскулярного ризику при неалкогольній жировій хворобі печінки, який включає, окрім загальноклінічних обстежень (загальний огляд, антропометрія,

електрокардіографія, біохімічний аналіз крові), ехокардіографічне дослідження серця та ультразвукове дослідження печінки, який **відрізняється** тим, що у алгоритм ведення хворих на НАЖХП додатково вводять оцінку кардіоваскулярного ризику за шкалою SCORE у балах і визначають пацієнтів з високим (5-9 балів) та з помірно підвищеним (1-4 бали) сумарним ризиком, і у всіх пацієнтів, в умовах невстановленої ІХС та/або наявності родичів першої лінії з розвитком серцево-судинних ускладнень, додатково проводять ультразвукове дослідження загальних сонних артерій (ЗСА) з визначенням товщини комплексу інтима-медіа (KIM) та визначають концентрацію адипонектину у сироватці крові як гормону жирової тканини з антиатерогенними властивостями, і, якщо у пацієнтів з високим сумарним ризиком товщина KIM більш ніж 0,8 мм, а концентрація адипонектину у сироватці крові знижена відносно норми не менш ніж у 2 рази, роблять висновок про наявність додаткових факторів високого ризику розвитку серцево-судинних захворювань, які виражаються атеросклеротичним ураженням ЗСА та підвищенням проатерогенних факторів, що потребує невідкладного інтенсивного лікування з одночасною та активною модифікацією всіх факторів ризику, а якщо у пацієнтів з помірно підвищеним сумарним ризиком концентрація адипонектину у сироватці крові знижена, відносно норми, не менш ніж у 1,5 разу, але при цьому товщина KIM має порогове значення відносно контролю, додатково визначають генетичні варіанти поліморфного гена рецептора адипонектину 2 (ADIPOR2 (rs 767870)) за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), і, при наявності у пацієнтів ТС генотипу, прогнозують ранній, генетично детермінований ризик розвитку кардіоваскулярних подій, пов'язаних з атеросклерозом, що є підставою для більш агресивної профілактичної тактики.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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