



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125584** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/49 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2018 00073	(72) Винахідник(и): Кузьміна Наталія Віталіївна (UA), Грібенюк Олена Вікторівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 02.01.2018	(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.05.2018	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.05.2018, Бюл.№ 9	

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ІІ СТАДІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОЇ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ (СТЕАНОЗУ ПЕЧІНКИ)

(57) Реферат:

Спосіб оцінки тяжкості перебігу захворювання у хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії в залежності від наявності супутньої неалкогольної жирової хвороби печінки (стеатозу печінки) включає повне антропометричне обстеження та клініко-лабораторне обстеження. Додатково визначають показники ліпідного спектра, ліпопротеїну (а), рівня інсуліну сироватки крові, індексу НОМА, рівня адипонектину, високочутливого С-реактивного протеїну і фактора некрозу пухлин α у хворих на гіпертонічну хворобу ІІ стадії із супутнім неалкогольним стеатогепатозом та без нього. При значеннях рівнів загального холестерину - 5,6 мМ/л, тригліцеридів - 2,0 мМ/л, холестерину в ліпопротеїнах низької щільності - 3,8 мМ/л і дуже низької щільності - 0,9 мМ/л із відповідним підвищенням показника індексу атерогенності до 4,8 мМ/л, ліпопротеїну (а) - 166,2 мкг/мл, інсуліну - 16,5 мкОд/мдл, індексу НОМА - 3,3 Од, високочутливого С-реактивного протеїну - 13,4 мг/л, фактора некрозу пухлин α - 5,6 пг/мл у хворих із поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби ІІ стадії та неалкогольної жирової хвороби печінки роблять висновок про зростання загального серцево-судинного ризику у даної категорії пацієнтів.

UA 125584 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до кардіології, а саме до способу діагностики тяжкості нейрогуморальних змін серцево-судинної (СС) системи у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) середнього віку в залежності від наявності супутньої неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), а саме неалкогольного стеатогепатозу (НАСП), що може
5 бути корисним для визначення ступеня ризику розвитку ускладнень та прогнозу захворювання у пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ).

На сьогодні, АГ розглядається не лише як самостійна нозологія - ГХ, але й як провідний фактор ризику (ФР) розвитку інших СС захворювань [Gupta S., Gudapati R., Gaurav K., Bhise M. (2013) Emerging risk factors for cardiovascular disease. Indian J of Endocrinol Metabol. 17(5);806-814]. Накопичений клінічний досвід дає підстави розглядати АГ як один із етіологічних факторів метаболічних розладів, в тому числі, в печінці [Колеснікова Е.В. (2014). Неалкогольная жировая
10 болезнь печени и артериальная гипертензия: чего мы достигли в понимании проблемы. Український медичний часопис, № 3 (103), с. 61-66]. За результатами нещодавніх досліджень, серед пацієнтів із НАЖХП саме СС смертність випереджає показник частоти виявлення гепатоцелюлярної карциноми та інших специфічних захворювань печінки [Younossi Z.M., Koenig A3., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. (2016 Jul). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes, Hepatology, № 64 (1), р. 73-84]. З іншого боку, на думку багатьох дослідників, НАЖХП є незалежним ФР прогресування СС патології, так як вважається "додатковим" компонентом метаболічного
20 синдрому [Targher G., Byrne C.D., Lonardo A., Zoppini G., Barbui C (2016). Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. J Hepatol, № 65 (3), р. 589-600]. Відомий спосіб оцінки тяжкості перебігу захворювання у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від наявності супутньої неалкогольної жирової хвороби печінки передбачає, що при поєднаному перебігу ГХ і НАЖХП все частіше вивчаються метаболічні ФР, в тому числі, наявність дисліпідемії, інсулінорезистентності (ІР), неспецифічної системної запальної реакції та рівня адипонектину, дисбаланс між якими обумовлює розвиток ендотеліальної дисфункції - основної патогенетичної ланки становлення та прогресування атеросклерозу [Gaggini M., Morel M., Buzzigoli E., DeFronzo R.A. Bugianesi E, Gastaldelli A. (2013). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. Nutrients, № 5 (5), р. 1544-60]. Деякі автори притримуються теорії про спільність патогенетичних механізмів розвитку АГ та НАЖХП [Колеснікова Е.В. (2014). Неалкогольная жировая болезнь печени и артериальная гипертензия: чего мы достигли в понимании проблемы. Український медичний часопис, 3 (103), 61-66]. Інші ж дослідники не виявляють незалежного зв'язку між НАЖХП та СС патологією, ними ж запропонована гіпотеза,
35 що НАСП є більше вторинним феноменом, ніж прямим предиктором СС захворювань [Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., Tomassetti S., Bugianesi E., Lenzi M... Melchionda N. (2001). Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome, Diabetes, № 50, р. 1844-50]. Тому залишається відкритим питання, наскільки виражений причинно-наслідковий зв'язок між розвитком НАЖХП та АГ та як наявність коморбідності АГ та НАЖХП можуть впливати на перебіг і прогноз захворювання у цієї категорії хворих.
40

В основу корисної моделі "Спосіб оцінки тяжкості перебігу захворювання у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в залежності від наявності супутньої неалкогольної жирової хвороби печінки (стеатозу печінки)" поставлена задача оцінити стан показників ліпідного, вуглеводного, жирового обмінів, активності неспецифічного системного запалення у хворих на
45 ГХ II ст. в залежності від наявності супутньої НАЖХП і уточнити значення останніх для оцінки тяжкості перебігу захворювання.

Поставлена задача вирішується способом, що включає повне антропометричне та клініко-лабораторне обстеження хворих на ГХ II ст.

Спосіб оцінки тяжкості перебігу захворювання у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в залежності від наявності супутньої неалкогольної жирової хвороби печінки (стеатозу печінки), що включає повне антропометричне та клініко-лабораторне обстеження із додатковим визначенням показників ліпідного спектра, ліпопротеїну (а), рівня інсуліну сироватки крові, індексу НОМА, рівня адипонектину, високочутливого С-реактивного протеїну і фактора некрозу пухлин α у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії із супутнім неалкогольним стеатогепатозом
55 та без нього, і при значенні рівнів загального холестерину - 5,6 мМ/л, тригліцеридів - 2,0 мМ/л, холестерину в ліпопротеїнах низької щільності - 3,8 мМ/л і дуже низької щільності - 0,9 мМ/л із відповідним підвищенням показника індексу атерогенності до 4,8 мМ/л, ліпопротеїну (а) - 166,2 мкг/мл, інсуліну - 16,5 мкОд/мдл, індексу НОМА - 3,3 Од, високочутливого С-реактивного протеїну - 13,4 мг/л, фактора некрозу пухлин α - 5,6 пг/мл у хворих із поєднаним перебігом

гіпертонічної хвороби II стадії та неалкогольної жирової хвороби печінки роблять висновок про зростання загального серцево-судинного ризику у даної категорії пацієнтів.

5 Проведені нами дослідження свідчать про виразні зміни нейрогуморального статусу у хворих на ГХ II ст. із супутньої НАЖХП, а саме НАСП. Обстежено 170 хворих на ГХ II ст. (98 (57,6 %) жінок і 72 (42,4 %) чоловіків) віком від 35 до 69 років (середній вік $49,3 \pm 0,5$ роки). В залежності від виявлення супутньої НАЖХП усіх обстежених було розділено на 2 групи. 1-у склали 109 (64,1 %) пацієнтів із наявністю супутнього НАСП, 2-у - 61 (35,9 %) пацієнт без ознак НАСП. До групи контролю увійшло 30 здорових людей аналогічного віку та статі.

10 Супутня НАЖХП у хворих на ГХ II ст. супроводжувалась більш суттєвими змінами показників ліпідного спектра (за рахунок достовірного ($p < 0,05$) зростання рівнів загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ХС в ліпопротеїнах низької щільності (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ) із відповідним підвищенням показника індексу атерогенності (ІА) як порівняно з обстеженими без супутньої НАЖХП, так і здоровими особами. Достовірний прямий кореляційний зв'язок зафіксований між ІА та показником SteatoTest ($r_s = 0,33$, $p < 0,05$).

15 Серед обстежених хворих при коморбідному перебігу ГХ II ст. та НАЖХП рівень ліпопротеїну (а) (Лп(а)) зростав на 85,7 % порівняно з контролем ($p < 0,05$), в той час різниця між пацієнтами без супутньої НАЖХП та здоровими особами склала 13,8 %, $p < 0,05$. Причому зафіксована достовірна різниця за рівнем Лп(а) у групах хворих на ГХ II ст. в залежності від наявності супутнього НАСП: у хворих на ГХ II ст. із ознаками "жирової інфільтрації" печінки рівень Лп(а) був на 58 % вищим порівняно з таким, серед пацієнтів без ознак враження печінки, $p < 0,05$.

25 При поєднаному перебігу ГХ II ст. та НАСП сироватковий рівень інсуліну достовірно ($p < 0,05$) перевищував аналогічний показник серед здорових осіб на 61 %, в той час як при наявності тільки ГХ II ст. - на 43 % порівняно з контролем. Розрахований індекс Homeostasis Model Assessment (НОМА) виявився вищим пограничної межі 2,77 Од. лише серед хворих із поєднаним перебігом ГХ та НАЖХП, становлячи 3,33 (2,32; 5,44) Од. та достовірно ($p < 0,05$) відрізняючись від аналогічного рівня в контрольній групі та у хворих з ізольованим перебігом ГХ II ст. (1,41 (1,07; 1,87) Од. та 2,53 (2,02; 3,85) Од., відповідно). Хоча рівень інсуліну сироватки крові серед хворих на ГХ II ст. без НАСП достовірно ($p < 0,05$) перевищував аналогічний показник в контролі, однак у даній групі ознак ІР не відмічено. Окремо варто відмітити достовірний ($p < 0,05$) прямий кореляційний зв'язок між показником індексу НОМА та наявністю НАСП ($r_s = 0,48$).

35 Коморбідність ГХ II ст. із НАЖХП асоціювалась із вираженим підвищенням концентрації високочутливого С-реактивного протеїну (hsCRP) в сироватці крові: на 77 % вище порівняно з контролем ($p < 0,0001$) та на 22 % - порівняно із хворими без супутнього враження печінки ($p < 0,05$) (проте без достовірної різниці в залежності від наявності у хворих на ГХ II ст. супутнього враження печінки, $p > 0,05$). Середня концентрація фактора некрозу пухлин (TNF α) в сироватці крові, в свою чергу, максимально зростала у групі із поєднаним перебігом ГХ II ст. та НАЖХП, достовірно відрізняючись від аналогічного рівня у здорових осіб (на 124 %) та пацієнтів із ГХ II ст. без супутнього враження печінки (на 49 %), відповідно, ($p < 0,05$ для обох значень).

40 Коморбідний перебіг ГХ II ст. та НАЖХП характеризувався суттєвим зниженням сироваткового рівня адипонектину, що достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся від значення в контрольній групі (на 37 %) та порівняно з хворими на ГХ II ст. без супутнього враження печінки (на 46 %). Необхідно відзначити достовірний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем адипонектину і наявністю НАСП ($r_s = -0,50$, $p < 0,05$).

45 Таким чином, аналіз отриманих даних засвідчив, що коморбідний перебіг ГХ II ст. та НАЖХП характеризувався більш суттєвими ($p < 0,05$) змінами ліпідного обміну (не лише за рахунок більш значимих проатерогенних змін ліпідного спектра, а й достовірного зростання рівня Лп(а)). Серед пацієнтів із АГ та супутньої НАЖХП відмічена виразна активація неспецифічного системного запалення (не тільки за рахунок зростання концентрацій hsCRP, а й достовірного ($p < 0,05$) підвищення прозапального цитокіну TNF α) та відповідне зниження рівня адипонектину сироватки крові порівняно із хворими на ГХ II ст. без супутнього враження печінки. Поєднаний перебіг ГХ II ст. та НАЖХП супроводжувався розвитком ІР, хоча рівень інсуліну сироватки крові суттєво не відрізнявся ($p > 0,05$) між пацієнтами без/із НАСП, $p < 0,05$.

55 Спосіб здійснюється таким чином. Проводиться повне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження для підтвердження або скасування діагнозу ГХ II ст. згідно з критеріями European Society of Cardiologists, European Society of Hypertension (2013 р.) та рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2013 р.). Наявність НАЖХП підтверджується/виключається за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) печінки та біохімічного тесту "FibroMax".

Рівень З ХС, ХС в ЛПВЩ та ТГ визначається спектрофотометричним методом за допомогою стандартних наборів реагентів "Холестерин-Ф", "Тригліцериди-Ф", "HDL-холестерин" виробництва "Філісіт-Діагностика" (Україна). Рівень ХС в ліпопротеїнах дуже низької щільності (ХС в ЛПДНЩ) визначається за формулою: $ТГ \times 0,45$. Рівень ХС в ЛПШЩ розраховується за формулою W. Friedwald: $ХС \text{ в ЛПНЩ} = 3 \text{ ХС} - \text{ХС в ЛПВЩ} - (0,45 \times ТГ)$. ІА розраховується як співвідношення кількості ХС в проатерогенних ліпопротеїнах до ХС в ЛПВЩ: $ІА = 3ХС - \text{ХС в ЛПВЩ} / \text{ХС в ЛПВЩ}$.

Рівні Лп(а), hsCRP, TNF α , інсуліну та адипонектину визначаються методом "сендвіч" - варіанта твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою наборів реактивів "Human Lp (a) ELISA Kit" (Assaypro, USA), "СРБ-ИФА-БЕСТ(высокочувствительный)" (А-9002; ЗАТ "Вектор-Бест", Росія), "Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ" (А-8756; ЗАТ "Вектор-Бест", Росія), "Insulin ELISA" ("DRG", Germany), "Human Adiponectin" ("Mediagnost" Germany), відповідно, на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Наявність ІР оцінюється після розрахунку індексу НОМА за формулою: $\text{індексу НОМА} = \text{концентрація глюкози сироватки крові (мМ/л)} \times \text{концентрація інсуліну сироватки крові (мкОД/мл)} / 22,5$. Критерієм ІР є значення індексу НОМА вище 2,77 Од.

Клінічний приклад.

Хворий Х., 41 років, історія хвороби № 23736, перебував на стаціонарному лікуванні в умовах кардіологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова з 14.12.2014 р. по 28.12.2014 р. з діагнозом: гіпертонічна хвороба II ст., артеріальна гіпертензія 2 ст., гіпертензивне серце (ГЛШ), гіпертонічна ангіопатія судин сітківки обох очей, СС ризик (SCORE) помірний, СН 0 (М.Д. Стражеско, В.Х. Василенко), ФК I (NYHA).

Основними скаргами пацієнта були головний біль, запаморочення, мерехтіння мушок перед очима при підвищенні цифр АТ (максимальні значення 165/100 мм рт. ст.) Тривалість АГ - 6 років. Не палить.

Об'єктивно. Зріст - 176 см, вага - 92 кг, ІМТ=29,9 кг/м². Загальний стан хворого задовільний. Свідомість ясна. Пульс - 76/хв, ритмічний; АТ-172/95 мм рт. ст.; Серце: перкуторно - ліва межа зміщена вліво на 1 см від 1. medioclavicularis sinistra в V міжребер'ї; судинний пучок розширений вправо за рахунок аорти; аускультативно - 1 тон ослаблений на верхівці, акцент II тону над аортою. Над легеньми - везикулярне дихання; хрипів не вислуховується. Живіт при пальпації м'який, безболісний, печінка виступає з-під нижнього краю правої реберної дуги на 1 см, нижній край заокруглений, при пальпації безболісний. Набряків нижніх кінцівок немає.

На ЕКГ - ритм синусовий, правильний із середньою ЧСС 72/хв; відхилення ЕВС вліво; ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ). Висновок добового моніторингу артеріального тиску: добовий профіль відповідає систоло-діастолічній АГ II; ступінь зниження САТ 8,2% (nondipper). Висновок ехокардіографії: концентрична гіпертрофія лівого шлуночку, діастолічна дисфункція лівого шлуночку II тип, систолічна функція його задовільна (ФВ 62%). За результатами УЗД печінки: права частка - 128 см, ліва частка - 70, хвостата частка - 18 см; структура однорідна, ехогенність підвищена.

Результати додаткового біохімічного обстеження сироватки крові. За тестом "FibroMax": "FibroTest" - 0,04 (F0), "ActiTest" - 0,01 (A0), "SteatoTest" - 0,32 (S2), "NashTest" - 0,06 (N0), "AshTest" - 0,02 (H0). Заключення: помірний стеатоз печінки. Показники ліпідного спектра: ЗХ - 5,17 мМ/л; ТГ - 2,36 мМ/л; ХС в ЛПНЩ - 2,82 мМ/л; ХС в ЛПДНЩ - 1,06 мМ/л; ХС в ЛПВЩ - 0,93 мМ/л; ІА-4,56 Од. Лп(а) - 183,00 мкг/мл; hsCRP-21,0 мг/мл; TNF α - 17,36 пг/мл; адипонектин - 4,66 мкг/мл; інсулін сироватки крові - 25,73 мкОД/мл; індекс НОМА - 5,7 Од.

Корисна модель "Спосіб оцінки тяжкості перебігу захворювання у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в залежності від наявності супутньої неалкогольної жирової хвороби печінки (стеатозу печінки)" дозволяє простежити взаємозв'язок між наявністю супутньої НАЖХП та виразними змінами показників нейрогуморального статусу, що розширює знання з даної теми та дозволяє більш детально оцінити загальний СС ризик у хворих на ГХІІ ст. при наявності супутнього жирового враження печінки.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оцінки тяжкості перебігу захворювання у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в залежності від наявності супутньої неалкогольної жирової хвороби печінки (стеатозу печінки), що включає повне антропометричне обстеження та клініко-лабораторне обстеження із додатковим визначенням показників ліпідного спектра, ліпопротеїну (а), рівня інсуліну сироватки крові, індексу НОМА, рівня адипонектину, високочутливого С-реактивного протеїну і фактора некрозу пухлин α у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії із супутнім неалкогольним стеатогепатозом та без нього, і при значеннях рівнів загального холестерину - 5,6 мМ/л,

тригліцеридів - 2,0 мМ/л, холестерину в ліпопротеїнах низької щільності - 3,8 мМ/л і дуже низької щільності - 0,9 мМ/л із відповідним підвищенням показника індексу атерогенності до 4,8 мМ/л, ліпопротеїну (а) - 166,2 мкг/мл, інсуліну - 16,5 мкОд/мдл, індексу НОМА - 3,3 Од, високочутливого С-реактивного протеїну - 13,4 мг/л, фактора некрозу пухлин α - 5,6 пг/мл у 5 хворих із поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби II стадії та неалкогольної жирової хвороби печінки роблять висновок про зростання загального серцево-судинного ризику у даної категорії пацієнтів.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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

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