



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118829** (13) **C2**
(51) МПК

G01N 33/50 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: a 2018 05919</p> <p>(22) Дата подання заявки: 29.05.2018</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 11.03.2019</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 27.08.2018, Бюл.№ 16</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.03.2019, Бюл.№ 5</p> <p>(72) Винахідник(и): Висоцька Олена Володимирівна (UA), Колеснікова Олена Вадимівна (UA), Страшненко Ганна Миколаївна (UA), Печерська Анна Іванівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ РАДІОЕЛЕКТРОНІКИ, пр. Науки, 14, м. Харків, 61166 (UA)</p>	<p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Фейса С. В. Субклінічний гіпотиреоз як маркер високого кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки на фоні порушення вуглеводного обміну. Здоров'я нації, 2017, №3(44), С. 270-275 Беловол А. Н и др. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и гипотиреозом. Міжнародний медичний журнал, 2017, №1, С. 16-20 UA 96892 U, 25.02.2015 RU 2637412 C1, 04.12.2017 UA 33880 U, 10.07.2008 Fazio S. et al. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. Recent prog. horm. res., 2012, P. 31-50 [Інтернет-публікація], URL: https://www.endocrine.org/~media/endsociety/Files/EP/RPHR/59/RPHR_vol_59_ch_03_effects_of_thyroid_hormone.pdf (знайдено 23.01.2019) Duntas L. et al. Cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism. European endocrinology, 2014, vol. 10, no. 2, P. 157-160 [Інтернет-публікація], URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5983087/pdf/euendo-10-157.pdf (знайдено 23.01.2019) Suh Sungwan et al. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease. Endocrinology and metabolism, 2015, vol. 30, no. 3, P. 246-251 [Інтернет-публікація], URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4595347/pdf/enm-30-246.pdf (знайдено 23.01.2019) Yao Kecheng et al. Non-invasive markers of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis of 27 case control studies. Scientific reports, 15 March 2018, vol. 8, no. 4579, P. 1-11 Казакова Л. В и др. Прогностическое значение субклинического атеросклероза артерий для выявления сердечно-сосудистого риска у больных аутоиммунным тиреоидитом. СТМ, 2012, №3, С. 61-65 Потапенко А. В. Оцінка ризику розвитку субклінічного гіпотиреозу в осіб неалкогольною жировою хворобою печінки з різним рівнем серцево-судинного ризику. Вісник морфології, 2017, №2, Т. 23, С. 282-287 Колесникова Е. В. и др. Формирование кардиоваскулярного риска у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и роль субклинического гипотиреоза в его развитии. Український терапевтичний журнал, 2016, №4, С. 97-102</p>
---	---

UA 118829 C2

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ПАЦІЄНТІВ З СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ**(57)** Реферат:

Винахід стосується способу визначення кардіоваскулярного ризику (КВР) у пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом (СГ), який полягає в тому, що на підставі кардіометаболічних ознак, таких як холестерин ліпопротеїдів і тиреотропний гормон, за регресійним рівнянням визначають коефіцієнт кардіоваскулярного ризику ($K_{\text{ризик}}^{\text{у}}$), де додатково обстежують пацієнтів з неалькогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), для чого враховують холестерин ліпопротеїдів низької щільності та додатково визначають довжину теломіри в крові та рівень васкулоендотеліального фактора росту, а регресійне рівняння має вигляд:

$$K_{\text{ризик}}^{\text{у}} = \frac{1}{1 + \exp(-(4,366 \cdot X_1 + 0,860 \cdot X_2 + 0,009 \cdot X_3 + 0,871 \cdot X_4 - 19,391))}$$

де $K_{\text{ризик}}^{\text{у}}$ - коефіцієнт ступеня КВР у пацієнтів з НАЖХП в поєднанні з СГ;

X_1 - довжина теломіри в крові;

X_2 - холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ммоль/л;

X_3 - рівень васкулоендотеліального фактора росту (ВЕФР), пг/мл;

X_4 - тиреотропний гормон, мОд/л,

значення $K_{\text{ризик}}^{\text{у}}$ знаходиться в межах від 0 до 1 та відображає ймовірність ризику високого КВР, чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ступінь КВР у хворих з НАЖХП в поєднанні з СГ, якщо значення $K_{\text{ризик}}^{\text{у}}$ знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робиться висновок, що у пацієнта низький КВР при коморбідній патології, якщо $K_{\text{ризик}}^{\text{у}}$ перевищує 0,5 - КВР високий у пацієнта з НАЖХП в поєднанні з СГ.

Винахід належить до медицини, зокрема галузі - внутрішні хвороби, і може бути використаний для визначення ступеню кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом (СГ).

5 На сьогодні НАЖХП є одним із самих розповсюджених захворювань в гастроентерології, яке призводить до погіршення якості життя працездатного населення, його інвалідизації та навіть смерті. Насамперед, це пов'язано з підвищенням ризику прогресування НАЖХП з розвитком цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. НАЖХП займає другу позицію (12 %) з поширених уражень печінки та поступається гепатиту С (32 %). В економічно розвинених країнах світу розповсюдженість неалкогольного стеатозу печінки становить в середньому 20-35 %, неалкогольного стеатогепатиту - 3 %, включаючи Корею та багато інших азіатських країн. В США стеатоз печінки має 34 % дорослого населення, в Японії - 29 %.

10 В іноземній літературі останнім часом активно розглядається проблема субклінічних порушень функції щитовидної залози (ЩЗ) у хворих на НАЖХП. Це обумовлено значною поширеністю тиреоїдної дисфункції в популяції, а також відхиленням в метаболізмі гормонів ЩЗ при цій патології. Виявлено, що підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ), навіть на рівні високо нормальних показників, що не проявляється на цьому етапі клінічно, є статистично значимим предиктором стеатозу печінки та порушень ліпідного та вуглеводного обмінів. Але цих досліджень мало. Вони популяційні за участю великої когорти населення, у яких не проводиться клінічне обстеження хворих та недостатньо уваги приділяється дослідженню впливу дисфункції ЩЗ на перебіг основного захворювання. Тому на сьогоднішній день проблема поєданого перебігу НАЖХП та дисфункції ЩЗ залишається невирішеною та потребує подальшого вивчення.

25 Відомий спосіб визначення атеросклеротичного ураження судинної стінки у пацієнтів з абдомінальним ожирінням та неалкогольною жировою хворобою печінки (винахід РФ № 2637412, МПК G01N 33/48, опубл. 04.12.2017), що включає *in vitro* діагностику патологічних змін в печінці Стеатоскрін та визначення значення Стеатоскрін. При цьому середню товщину інтиму-медіа сонної артерії у пацієнта визначають за формулою $Y=0,64+0,34 \cdot \text{Стеатоскрін}$, і якщо $Y \geq 0,86$ мм, то у пацієнта визначають ранні ознаки атеросклерозу. Також запропонований спосіб діагностики з використанням пікової систолічної швидкості кровотоку у внутрішній сонній артерії у пацієнта. Дана група способів перспективно визначає значення патологічних змін у печінці, діагностованих за допомогою неінвазивного методу Стеатоскріна для визначення ймовірного атеросклеротичного ураження судинної стінки.

30 До недоліків способу можна віднести недостатню точність визначення ризику прогресування НАЖХП та недосконалість математичного апарату, оскільки лінійна регресія може застосовуватись лише за умови відсутності мультиколінеарності між факторами.

35 Найбільш близьким за своїм функціональним призначенням і технічною суттю до запропонованого винаходу є спосіб визначення прогностичного значення субклінічного атеросклерозу артерій для виявлення серцево-судинного ризику у хворих на аутоімунний тиреоїдит [Л.В. Казакова, Т.А. Некрасова, А.Ю. Лукушкина, Л.Г. Стронгин, Е.И. Карпович, С.А. Семашко, Ю.А. Орлова, 2012], який полягає в тому, що автори проводили обстеження 3-х груп пацієнтів (1-а - контрольна, 2-а - з аутоімунним тиреоїдитом та еутиреозом, 3-я - з аутоімунним тиреоїдитом та СГ) із застосуванням загальноклінічних, лабораторних та ультразвукових методів. Загальноклінічне дослідження включає огляд, визначення антропометричних даних (маса, зріст), розрахунок індексу маси тіла, вимірювання артеріального тиску (АТ), підрахунок частоти серцевих скорочень (ЧСС); лабораторні дослідження стосувалися гормонального статусу (ТТГ, Т4в, Т3в), ліпідного профілю, включаючи загальний холестерин (ХС) та холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), інших біохімічних параметрів. Інструментальне обстеження включало ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ, електрокардіографію, ехокардіографію, оцінку ендотеліальної функції та жорсткості артерій 40 ультразвуковим методом. Для множинних кількісних порівнянь груп автори використовують критерій Стьюдента з поправкою Бонферроні, коефіцієнт Спірмена для характеристики кореляційних взаємозв'язків. В результаті проведеного аналізу встановлено, що при наявності субклінічного гіпотиреозу відбувається значуще зниження ендотеліальної функції плечової артерії при нормальних показниках ендотелії незалежної вазодилатації, підвищується жорсткість стінок артерій з дисфункцією ендотелію, що визначається рядом факторів, включаючи рівні Т3 вільний, Т4 вільний, ТТГ, ліпідний профіль та артеріальний тиск.

50 До недоліків методу можна віднести недостатню точність оцінки ступеня серцево-судинного ризику, що є важливим для визначення тактики лікування даної категорії хворих. Крім того, оскільки гіпотиреоз належить до захворювань, що сприяють розвитку дисліпідемії, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, абдомінального ожиріння, ендотеліальної дисфункції та 60

серцево-судинних ускладнень, важливим є розгляд питання про вплив гіпотиреозу на рівні васкулоендотеліального фактору росту (ВЕФР) в крові у хворих.

Технічною задачею винаходу є підвищення точності способу визначення кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з НАЖХП в поєднанні з СГ з урахуванням кардіометаболічних показників, які впливають на ступінь КВР у хворих НАЖХП в поєднанні з СГ для запобігання розвитку серцево-судинних (СС) ускладнень з метою підвищення ефективності профілактичних та лікувальних заходів у цього контингенту хворих.

Ця задача вирішена наступним чином. У способі визначення кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з СГ, який полягає в тому, що на підставі кардіометаболічних ознак, таких як холестерин ліпопротеїдів і тиреотропний гормон за регресійним рівнянням визначають коефіцієнт кардіоваскулярного ризику ($K_{\text{ризик}}^{\text{у}}$), згідно з винаходом, додатково обстежують пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки НАЖХП, для чого враховують холестерин ліпопротеїдів низької щільності та додатково визначають тіломіри в крові та рівень васкулоендотеліального фактора росту, а регресійне рівняння має вигляд:

$$K_{\text{ризик}}^{\text{у}} = [1 + \exp(-(4,366 \cdot X_1 + 0,860 \cdot X_2 + 0,009 \cdot X_3 + 0,871 \cdot X_4 - 19,391))]^{-1},$$

де $K_{\text{ризик}}^{\text{у}}$ - коефіцієнт ступеня КВР у пацієнтів з НАЖХП в поєднанні з СГ;

X_1 - тіломіри в крові;

X_2 - холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ммоль/л;

X_3 - рівень васкулоендотеліального фактора росту (ВЕФР);

X_4 - тиреотропний гормон.

Значення $K_{\text{ризик}}^{\text{у}}$ лежить в межах від 0 до 1 та відображує ймовірність високого КВР. Чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ступінь КВР у хворих з НАЖХП в поєднанні з СГ. Якщо значення $K_{\text{ризик}}^{\text{у}}$ знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робиться висновок, що у пацієнта низький КВР при коморбідній патології, якщо $K_{\text{ризик}}^{\text{у}}$ перевищує 0,5 - КВР високий у пацієнта на НАЖХП в поєднанні з СГ.

На фіг. 1 зображена діаграма класифікації.

На фіг. 2 зображена ROC-крива.

У таблиці 1 - надані коефіцієнти моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ступеню кардіоваскулярного ризику у хворих з НАЖХП в поєднанні з СГ.

У таблиці 2 надані характеристики моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ступеню кардіоваскулярного ризику у хворих з НАЖХП в поєднанні з СГ.

У таблиці 3 надані класифікаційні результати моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ступеню кардіоваскулярного ризику у хворих з НАЖХП в поєднанні з СГ.

У таблиці 4 надано критерій Хосмера-Лемешова.

У таблиці 5 надані результати ROC-аналізу.

Розглянемо більш докладно запропонований спосіб.

Реалізація пропонованого способу здійснена наступним чином. Були проаналізовані результати комплексного дослідження 65 пацієнтів з НАЖХП в поєднанні з СГ, які були розділені на дві групи в такий спосіб:

1-а група - пацієнти з помірним кардіоваскулярним ризиком (43 пацієнти);

2-а група - пацієнти з високим кардіоваскулярним ризиком (22 пацієнти).

Діагностику НАЖХП в поєднанні з СГ здійснювали згідно діючому уніфікованому клінічному протоколу "Неалкогольний стеатогепатит" (Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014), згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO). СГ був діагностований згідно з рекомендаціями Європейської тиреоїдологічної асоціації (2013).

При визначенні кардіометаболічних ознак, які впливають на формування різного ступеня КВР у хворих НАЖХП в поєднанні з СГ, як потенційні предиктори використовували наступні ознаки:

- паспортні дані: П.І.Б., рік народження;

- антропометричні показники: маса тіла, об'єм талії, об'єм стегон, зріст;

- показники ендотеліальної дисфункції: С-реактивний білок, циркулюючі десквамовані клітини ендотелію, товщина комплексу інтима-медіа (ТКІМ), рівень васкулоендотеліального фактора росту;

- показники судинного старіння: тіломіри в крові, тіломіри в букальному епітелію;
 - показники ліпідного обміну: загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності, холестерин ліпопротеїдів низької щільності, холестерин ліпопротеїдів високої щільності, коефіцієнт атерогенності;

5 - показники функціонального стану печінки: аланінамінотрансфераза (АЛТ) та аспартатамінотрансфераза (АСТ), гамаглутамілтранспептидаза; лужна фосфатаза;

- показники вуглеводного обміну: глікемія натще, інсулін, глікозильований гемоглобін;

- показники функціонального стану щитоподібної залози: тиреотропний гормон; Т4 вільний, Т3 вільний, А/т до ТПО (антитіла до тиреоїдної пероксидази).

10 Всі ознаки були закодовані і поставлені відповідно 27-мірному вектору, який враховує відсутність, наявність, спрямованість та величину кожної ознаки.

Математична обробка результатів проводилася з використанням пакета прикладних програм SPSS 21.0 для Windows.

15 Рівняння бінарної логістичної регресії, за яким визначається ймовірність прогресування захворювання, має наступний вигляд:

$$\hat{P} = [1 + \exp(z)]^{-1},$$

де \hat{P} - ймовірність того, що захворювання прогресуватиме;

Z - значення логістичної функції, яка визначається згідно з формулою:

$$z = b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_n * X_n + b_0,$$

20 де X_i - фактор ризику прогресування захворювання,

b_i - коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії.

Значення коефіцієнта b_i вказує на зміну відношення шансів при зміні X_i . Відношенням шансів є частка від ділення ймовірності того, що захворювання прогресуватиме, до ймовірності того, що воно не прогресуватиме, розраховується як $P/(1-P)$.

25 Метод покрокового включення предикторів, який ранжує ознаки відповідно до їхнього внеску в модель, застосовують при оцінці рівнянь регресії. З урахуванням розглянутих ознак склали рівняння логістичної регресії, за яким визначають ймовірність ступеня кардіоваскулярного ризику у хворих НАЖХП в поєднанні з СГ:

$$K_{\text{ризик}} = [1 + \exp(-(4,366 \cdot X_1 + 0,866 \cdot X_2 + 0,009 \cdot X_3 + 0,871 \cdot X_4 - 19,391))]^{-1},$$

30 де $K_{\text{ризик}}$ - коефіцієнт ступеня КВР у пацієнтів з НАЖХП в поєднанні з СГ;

X_1 - тіломіри в крові;

X_2 - холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ммоль/л;

X_3 - рівень васкулоендотеліального фактора росту (VEGF);

X_4 - тиреотропний гормон.

35 Значення $K_{\text{ризик}}$ лежить в межах від 0 до 1 та відображує ймовірність високого КВР. Чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ступінь КВР у хворих з НАЖХП в поєднанні з СГ. Якщо значення $K_{\text{ризик}}$ знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робиться висновок, що у пацієнта низький КВР при коморбідній патології, якщо $K_{\text{ризик}}$ перевищує 0,5 - КВР високий у пацієнта на НАЖХП в поєднанні з СГ.

40 Розраховані коефіцієнти регресійної функції та результати перевірки їх значущості наведені в табл. 1. Всі змінні, згідно статистики Вальда, (табл. 1), значущі ($p < 0,05$) та підібрані правильно.

45 Якість наближення регресійної моделі оцінюють за допомогою функції подібності. У дослідженні, $G=39,297$ при $p=0,001$ (табл. 2), що вказує на те, що в цілому незалежні змінні мають значний вклад щодо прогнозування залежної змінної.

Показник Нейджелкерка, який вар'юється від 0 до 1 є мірою визначеності. Згідно зі значенням розрахованого показника R^2 Нейджелкерка, частина дисперсії, поясненої за допомогою отриманої логістичної функції становить 68 % (табл. 2).

50 На фіг. 1 представлена діаграма розподілу значень розрахованих коефіцієнтів ступеня кардіоваскулярного ризику у пацієнтів НАЖХП з СГ. По горизонтальній осі відкладені значення

передбаченої ймовірності кардіоваскулярного ризику $K_{\text{ризик}}^{\text{ризик}}$, обчислені за розробленим рівнянням бінарної логістичної регресії, по вертикалі - кількість пацієнтів з відповідним значенням $K_{\text{ризик}}^{\text{ризик}}$. Чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ступінь кардіоваскулярного ризику у хворих НАЖХП з СГ.

5 Класифікаційна таблиця (табл. 3) дозволяє судити про кількість правильних та неправильних прогнозів. З таблиці можна зробити висновок про те, що із загального числа пацієнтів з помірним кардіоваскулярним ризиком, що дорівнювала 43, тестом були визнані 41 та 2 помилково віднесені до групи з високим кардіоваскулярним ризиком. Із загальної кількості пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком, що дорівнювала 22, тестом були визнані 18 та 10 4 помилково віднесені до групи пацієнтів з помірним кардіоваскулярним ризиком. Загалом, правильно були розпізнані 59 випадків з 65, це становить 90,8 %.

Загальна оцінка згоди між впливом виявлених факторів кардіоваскулярного ризику у хворих з НАЖХП в поєднанні з СГ та реально зафіксованим настанням несприятливого результату проводилася з використанням тесту згоди Хосмера-Лемешова (H_L) (табл. 4). Отримане значення = 10,905, при рівні значущості $p > 0,05$ ($p = 0,143$), свідчить про високу якість підібраної моделі.

Для оцінки ефективності моделі використовують також ROC-аналіз (фіг. 2, таблиця 5), який виявив її характеристики, що є показником відмінної якості. Значення площі під кривою AUC (Area Under Curve) склало 0,919.

20 Корисність математичної моделі була перевірена на практиці при визначенні кардіоваскулярного ризику у хворих з НАЖХП в поєднанні з СГ, які знаходилися на амбулаторному або стаціонарному спостереженні у ДУ "Національний Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України".

25 Було обстежено 68 пацієнтів з НАЖХП в поєднанні з СГ. Кожному з пацієнтів було проведено комплексне клініко-інструментальне дослідження з додатковим визначенням вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності, рівня васкулоендотеліального фактора росту та тиреотропного гормону (ТТГ), рівня тіломір в сироватці крові.

Приводимо два клінічних приклади.

30 Приклад 1. Хвора М., 43 роки, № амбулаторної картки 248, 2016 р., звернулася зі скаргами на дискомфорт у верхніх відділах живота, підвищення маси тіла протягом останнього року на 3 кг, періодично епізоди відчуття нестачі повітря.

Проводять загальноприйняті методи обстеження: анамнез захворювання та анамнез життя, об'єктивне обстеження.

35 Анамнез захворювання: вважає себе хворим коло 3 років, коли вперше зафіксовано підвищення ваги. При плановому обстеженні було виявлено значення ТТГ, що відповідало контрольному та дорівнювало 3,4 мОд/л. При УЗД щитовидної залози - без патологічних змін, органів черевної порожнини - ознаки неалкогольного стеатозу печінки. Рекомендовано дієта, дозовані фізичні навантаження. В сімейному анамнезі - без особливостей з боку захворювань серцево-судинної системи.

40 Об'єктивне обстеження: загальний стан відносно задовільний. Шкіряні покрови 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 - 120/85 мм рт. ст. Периферійні набряки відсутні. Випорожнення та діурез без відмінностей.

45 Оцінюють антропометричні показники: маса тіла 78 кг, зріст 162 см; вимірюють індекс маси тіла (ІМТ) 29,77 кг/м², що перевищує норму (25 кг/м²) та свідчить про наявність надлишкової маси тіла. Визначають об'єм талії (ОТ) 102 см (більше ніж 80 см для жінок), об'єм стегон (ОС) 88 см, ОТ/ОС - 1,2.

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.

50 Хворому поряд з загальноприйнятим комплексом досліджень проводять додаткові дослідження (дослідження довжини тіломір, ВЕФР в сироватці крові).

Результати досліджень:

У сироватці крові: загальний холестерин (ХС) - 6,87 ммоль/л, тригліцериди - 2,7 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ - 0,28 ммоль/л; розраховане значення ХС ЛПНЩ - 2,8 ммоль/л. Глюкоза - 5,2 ммоль/л.

55 Рівень ТТГ склав 4,0 мОд/л, Т4 вільний - 0,8 ммоль/л, що свідчить про наявність субклінічного гіпотиреозу.

Рівень АСТ - 0,38 ммоль/л, АЛТ - 0,48 ммоль/л, ГГТП - 28 ммоль/л, що є свідомством адекватної функційної активності печінки.

Хворому додатково проводять молекулярно-генетичне дослідження з визначенням довжини тіломір, яке дорівнює 0,9, що свідчить про незначне зниження порівняно з контрольним значенням та може виступати як фактор, що попереджує судинне старіння.

5 Визначають рівень ВЕФР, котрий у хворої М. має значення 278 пг/мл, що свідчить про незначне, але достовірне підвищення порівняно з контрольним значенням.

Таким чином, у хворого визначені наступні значення прогностичних критеріїв: довжина тіло мір (x_1) - 0,9, вміст ХСЛПНЩ (x_2) - 2,8 ммоль/л, рівень ВЕФР (x_3) - 278 пг/мл, вміст ТТГ (x_4) - 4,0 мОд/л.

10 Хворому здійснюють індивідуальну кількісну оцінку прогностичних критеріїв та розраховують в автоматичному режимі в Excel прогностичний індекс за розробленою формулою:

$$K_{\text{ризик}} = [1 + \exp(-(4,366 \cdot 0,9 + 0,860 \cdot 2,8 + 0,009 \cdot 278 + 0,871 \cdot 4 - 19,391))]^{-1}$$

Ймовірність кардіоваскулярного ризику $K_{\text{ризик}} = 0,001$

15 Висновок: так як ймовірність ступеня КВР знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робимо висновок, що у обстежуваної низький кардіоваскулярний ризик при наявності НАЖХП в поєднанні з СГ, що підтвердилося через 1 рік спостереження.

20 Рекомендовано: своєчасна профілактика та медикаментозна корекція (за потреби) з постійним спостереження та моніторингом додаткових клініко-інструментальних методів дослідження, тому, що хвора М. має низький ризик розвитку кардіоваскулярних подій з ймовірним ризиком його прогресування до помірного. Це необхідно для зменшення темпів появи більш виражених кардіометаболічних змін, що сприяють формуванню загального кардіоваскулярного ризику у хворої НАЖХП в поєднанні з СГ, що має не тільки медичний, але і соціально-економічний ефект.

25 Приклад 2. Хворий Е., 42 роки, історія хвороби № 935, 2016 р., звернувся в поліклініку Інституту терапії до ендокринолога зі скарги на дискомфорт при ковтанні, який рецидивує до 3-4 разів на тиждень тривалістю до 15-20 хвилин, купірувався самостійно.

Проводять загальноприйняті методи обстеження: анамнез захворювання та анамнез життя, об'єктивне обстеження.

30 Анамнез захворювання: вважає себе хворим протягом 5 років, коли вперше при плановому обстеженні виявлені ознаки гіпотиреозу, рівень ТТГ складав 4,2 м Од/л, Т4 вільний - 15 пмоль/л. Далі не обстежувався, лікування не проводилось, придержувався дієтичним рекомендаціям. Алкоголь та гепатотоксичні препарати не вживає. В сімейному анамнезі - у матері гіпотиреоз, ішемічна хвороба серця.

35 Об'єктивне обстеження: загальний стан відносно задовільний. Шкіряні покрови звичайного кольору, сухі. Відзначаються ксантелазми повік. Над легеньми везикулярне дихання. Межі відносної серцевої тупості розширені вліво 0,5 см. Серцева діяльність ритмічна, тони приглушені. ЧСС 68 уд. за хв. АТ 125/85 мм рт. ст. Периферійні набряки відсутні. Випорожнення та діурез без відмінностей.

40 Оцінюють антропометричні показники: маса тіла 72 кг, зріст 167 см; вимірюють ІМТ 25,8 кг/м, що свідчать про незначний відсоток надлишкової ваги. Визначають ОТ 93 см (більш, ніж 94 см для чоловіків), ОС 94 см, ОТ/ОС 0,99. При пальпації живіт не збільшений у розмірах, м'який, безболісний. Печінка збільшена в розмірах. Розміри по Курлову 14×13×12 см.

Хворому, поряд з загальноприйнятим комплексом досліджень, проводять дослідження метаболічних показників та судинного маркера (ВЕФР та рівня ТТГ, довжини тіломір в сироватці крові та вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності).

45 Результати інструментальних досліджень:

За даними УЗД сонних артерій - збільшення ТКІМ до 1,2 мм, без наявності атеросклеротичних бляшок.

За даними УЗД органів черевної порожнини - ознаки неалкогольного стеатозу печінки.

УЗД щитовидної залози - ознаки аутоімунного тиреоїдиту без вузлуотворення.

50 Результати лабораторних досліджень:

У сироватці крові: загальний холестерин (ХС) - 7,0 ммоль/л, тригліцериди - 2,1 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ - 0,31 ммоль/л; ХС ЛПНЩ - 3,2 ммоль/л. Рівень ТТГ склав 5,4 мОд/л. Рівень інсуліну - 22,8 мкОд/мл, що свідчить про гіперінсулінемію.

55 Хворому додатково проводять молекулярно-генетичне тестування дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) з вимірюванням довжини тіло мір.

Результати: пацієнт має скорочену довжину тіломір - 0,65.

Визначають вміст васкуендотеліального фактору росту. Результат: у хворого рівень ВЕФР - 658 пг/мл, що втричі перевищує контрольне значення.

Таким чином, у хворого визначені наступні значення прогностичних критеріїв для ступеня кардіоваскулярного ризику: довжина тіломір (x_1) - 0,65, вміст ХС ЛПНЩ (x_2) - 3,2 ммоль/л, рівень ВЕФР (x_3) - 658, вміст ТТГ (x_4) - 5,4 ммоль/л.

5 Хворому здійснюють індивідуальну кількісну оцінку прогностичних критеріїв та розраховують в автоматичному режимі в Excel прогностичний індекс за розробленою формулою:

$$K_{\text{ризик}} = [1 + \exp(- (4,366 \cdot 0,65 + 0,860 \cdot 3,2 + 0,009 \cdot 6,58 + 0,871 \cdot 5,4 - 19,391))]^{-1}$$

Ймовірність кардіоваскулярного ризику $K_{\text{ризик}} = 0,960$, отже, у обстежуваного хворого з НАЖХП в поєднанні з СГ визначено високий кардіоваскулярний ризик, що свідчить про ймовірний розвиток серцево-судинних подій найближчим часом (1 рік).

10 Рекомендовано: враховуючи високий кардіоваскулярний ризик у пацієнта Е., який обумовлений прогресуванням атеросклеротичних змін сонних артерій та прогресивного зростання рівня кардіометаболічних показників хворому показано обов'язкове призначення гіполіпідемічної терапії. Крім того, родичам першого ступеню рекомендовано додаткове клініко-інструментальне та молекулярно-генетичне тестування з метою проведення своєчасних

15 профілактичних заходів для запобігання формування КВР високих градацій.

Таким чином, запропонований спосіб дозволяє прогнозувати ступінь кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з НАЖХП в поєднанні з СГ на основі кардіометаболічних показників. Застосування запропонованого способу в клінічній практиці дозволяє досягати підвищення точності визначення кардіоваскулярного ризику у пацієнтів НАЖХП в поєднанні з СГ за рахунок

20 визначення факторів, що впливають на прогресування кардіометаболічних змін при НАЖХП саме у пацієнтів з СГ, що допоможе лікареві призначити адекватні лікувально-профілактичні заходи та покращити якість надання медичних послуг пацієнтам з НАЖХП в поєднанні з СГ.

Таблиця 1

Коефіцієнти моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ступеню кардіоваскулярного ризику у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом

Ознаки, X_i	Коефіцієнти	Стандартні похибки	Критерії Вальда	Значущість (P_i)
X_1	4,366	1,738	6,311	0,012
X_2	0,860	0,437	3,872	0,049
X_3	0,009	0,004	6,661	0,010
X_4	0,871	0,361	5,820	0,016
Константа	-19,391	4,787	16,407	0,001

Таблиця 2

Характеристики моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ступеню кардіоваскулярного ризику у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом

Результати заключного кроку аналізу	-2 Log Правдоподібності (G)	R ² Нейджелкерка	χ^2	Значущість (p)
	39,297	0,680	43,905	0,001

25

Таблиця 3

Класифікаційні результати моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ступеню кардіоваскулярного ризику у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки в поєднанні з субклінічним гіпотиреозом

Дійсні групи		Спрогнозовані групи		
		Кардіоваскулярний ризик		% вірно спрогнозованих
		Помірний	Високий	
Кардіоваскулярний ризик	Помірний	41	2	95,3
	Високий	4	18	81,8
Загальний процент				90,8

Таблиця 4

Критерій Хосмера-Лемешова

N _L	Степінь вільності	Значущість (p)
10,905	7	0,143

Таблиця 5

Результати ROC-аналізу

Характеристики ROC Кривої			95 % Довірчий інтервал	
Площа	Стандартна похибка	Значущість (p)	Нижня межа	Верхня межа
0,919	0,041	0,001	0,838	1,000

5

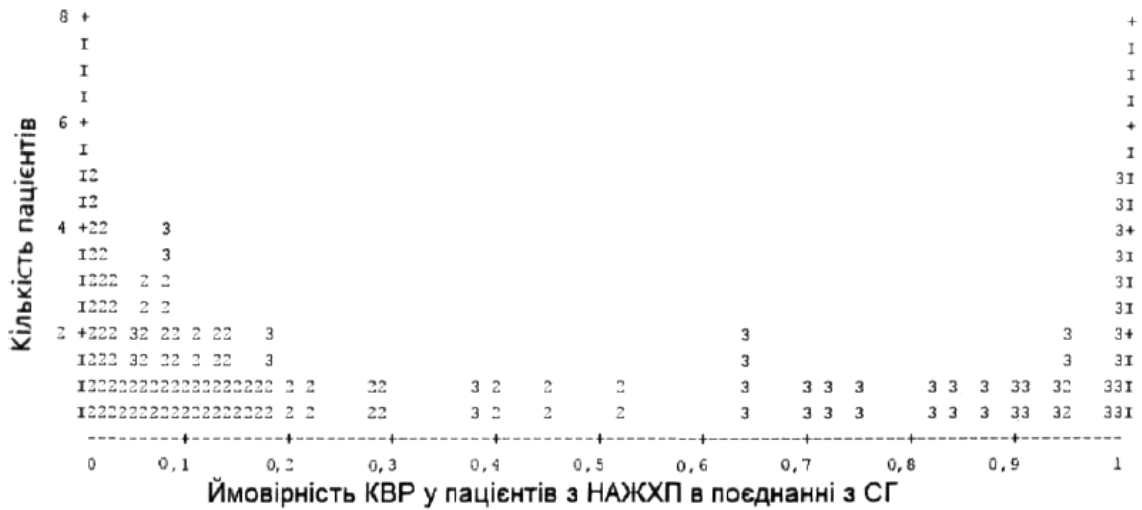
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб визначення кардіоваскулярного ризику (КВР) у пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом (СГ), який полягає в тому, що на підставі кардіометаболічних ознак, таких як холестерин ліпопротеїдів і тиреотропний гормон, за регресійним рівнянням визначають коефіцієнт кардіоваскулярного ризику ($K_{\text{ризик}}$), який **відрізняється** тим, що додатково обстежують пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), для чого враховують холестерин ліпопротеїдів низької щільності та додатково визначають довжину теломіри в крові та рівень васкулоендотеліального фактора росту, а регресійне рівняння має вигляд:

$$K_{\text{ризик}} = \left[1 + \exp(- (4,366 \cdot X_1 + 0,860 \cdot X_2 + 0,009 \cdot X_3 + 0,871 \cdot X_4 - 19,391)) \right]^{-1}$$

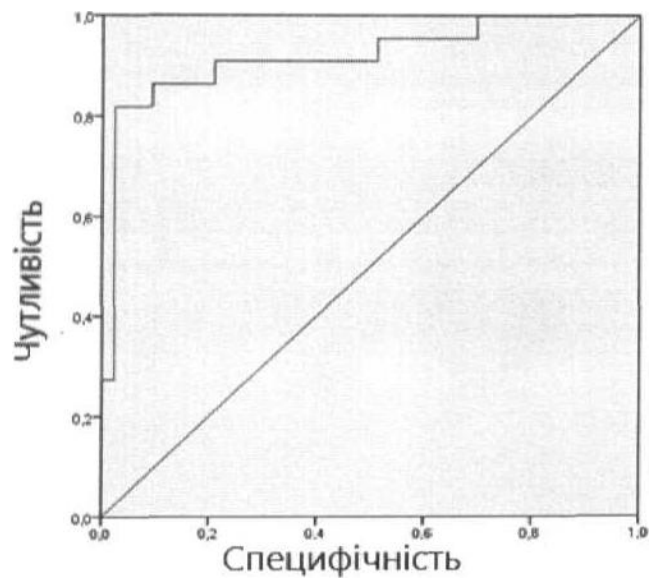
де $K_{\text{ризик}}$ - коефіцієнт ступеня КВР у пацієнтів з НАЖХП в поєднанні з СГ;
 X_1 - довжина теломіри в крові;
 X_2 - холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ммоль/л;
 X_3 - рівень васкулоендотеліального фактора росту (ВЕФР), пг/мл;
 X_4 - тиреотропний гормон, мОд/л,
 значення $K_{\text{ризик}}$ знаходиться в межах від 0 до 1 та відображає ймовірність ризику високого КВР, чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ступінь КВР у хворих з НАЖХП в поєднанні з СГ, якщо значення $K_{\text{ризик}}$ знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робиться висновок, що у пацієнта низький КВР при коморбідній патології, якщо $K_{\text{ризик}}$ перевищує 0,5 - КВР високий у пацієнта з НАЖХП в поєднанні з СГ.

25



Фіг. 1
Діаграма класифікації

Символи: 2 - пацієнти з помірним кардіоваскулярним ризиком; 3 - пацієнти з високим кардіоваскулярним ризиком



Фіг. 2
ROC-крива

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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