

Пацієнти високого серцево-судинного ризику у практиці лікаря первинної ланки

О.Ю. Боюка, Л.Ф. Матюха, О.В. Процюк

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

У сучасній практиці лікаря загальної практики–сімейного лікаря з кожним днем зростає частка пацієнтів із серцево-судинною патологією, особливістю якої є тенденція до зниження віку хворих. Невпинно збільшуються показники захворюваності і смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) і у всьому світі – приблизно на 2 % щороку. Першочерговим завданням лікарів первинної ланки є виявлення пацієнтів групи ризику ССЗ і рання профілактика таких захворювань шляхом усунення факторів ризику їх розвитку, особливо у молодих людей на доклінічній стадії. Традиційними факторами ризику розвитку ССЗ вважаються артеріальна гіпертензія, ожиріння, куріння, гіподинамія, дисліпідемії тощо. З розвитком і удосконаленням клінічних спостережень розширяється уявлення про чинники ризику, які спричиняють серцево-судинні захворювання. Наприкінці ХХ століття наукова спільнота концентрує увагу на окремих нозологічних одиницях, які є незалежними предикторами ССЗ і пов'язані з ними патогенетично. Одними з таких є неалкогольна жирова хвороба печінки, спадкові гіпер- та дисліпідемії, такі, як гетеро- і гомозиготна гіперхолестеринемія, сімейна комбінована гіперліпідемія тощо. Ці недуги мають прихований перебіг, внаслідок чого тривалий час не виявляються та не лікуються, що призводить до скорочення термінів виникнення серцево-судинної катастрофи у пацієнтів з такими захворюваннями на 20 років порівняно із загальною популяцією. Навіть при виявленні ці захворювання часто бувають недостатньо оцінені як чинники ризику майбутніх ССЗ як лікарем, так і пацієнтом.

Саме тому для ефективної профілактики ССЗ і їх ускладнень лікар первинної ланки повинен володіти інформацією про наявність можливих факторів ризику, вміти вчасно виявити та знизити їхній вплив. Лікар загальної практики–сімейний лікар повинен також інформувати пацієнта про необхідність модифікації способу життя для ефективного усунення наявних ризиків і попередження виникнення ССЗ у майбутньому.

Ключові слова: фактори ризику, серцево-судинні хвороби, неалкогольна жирова хвороба печінки, сімейна гіперліпідемія, лікар загальної практики–сімейний лікар.

Patients with high cardiovascular risk in the practice of a primary care physician

O. Yu. Boiuka, L. F. Matyukha, O. V. Protsiuk

In the modern practice of the family doctor the share of patients with cardiovascular pathology, the feature of which has the tendency to decrease the age requirement, is growing every day. CVD morbidity and mortality rates are rising steadily worldwide, by about 2% each year.

The main task of primary care physicians is to identify patients at risk of cardiovascular disease and early prevention of such diseases by eliminating the factors of their development, especially in young people in the preclinical stage.

Traditional risk factors for CVD are hypertension, smoking, hypodynamics, obesity, dyslipidemia and more. With the development and improvement of clinical observations, the number of risk factors that can cause cardiovascular disease increase. At the end of the 20th century, the scientific community increasingly began to focus on individual nosological units, which are independent predictors of CVD and associated with them pathogenetically. These include nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), hereditary hyper- and dyslipidemias, such as hetero- and homozygous hypercholesterolemia, familial combined hyperlipidemia, and others. With a latent course, these pathologies are not diagnosed or treated for a long time, which leads to a reduction in the duration of cardiovascular catastrophe in patients with these diseases by 20 years compared to the general population. Even when detected, these diseases are often underestimated as risk factors for future CVD by both physician and patient.

That why for the effective prevention of cardiovascular diseases and their complications, the primary care physician must fully have information about the presence of possible risk factors, be able to detect, diagnose and prevent them in a timely manner. The family physician should also inform the patient of the need for lifestyle modifications to effectively address the risks involved and prevent CVD in the future.

Keywords: risk factor, cardiovascular diseases, non-alcoholic fatty liver disease, familial hypercholesterolaemia, general practitioner.

На сьогодні серцево-судинні захворювання (ССЗ) поряд з онкологічними є одними з найпоширеніших хвороб, які щорічно забирають життя близько 18 млн осіб у всьому світі та становлять 31% від загальної смертності (Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 2019 р.).

Найбільша частка смертей припадає на ускладнення атеросклеротичного процесу – інфаркт міокарда, ішемічний інсульт. ССЗ – основний тягар системи охорони здоров'я як у розвинених державах, так і у країнах, що розвиваються. Незважаючи на найновітніші досягнення науки в медицині, смертність від ССЗ не лише не зменшується, але продовжує невинно

зростати. За оцінками епідеміологів, у найближчі 10–20 років ССЗ будуть основною причиною смертності у всьому світі [1].

Щороку мільярди коштів витрачаються на фінансування лікування пацієнтів із ССЗ. Водночас для зниження рівня захворюваності потрібна активна і максимально рання їх профілактика, що направлена на зниження впливу факторів ризику ССЗ, та найбільш ефективно може бути реалізована лікарем первинного контакту – лікарем загальної практики–сімейним лікарем (ЛЗП–СЛ).

Метою роботи було узагальнення результатів сучасних досліджень щодо чинників ризику ССЗ та можливостей профілактики на первинній ланці надання медичної допомоги.

У сучасному суспільстві, яке користується найновішими досягненнями науково-технічного прогресу та існує у максимально комфортних умовах, основними факторами ризику ССЗ є артеріальна гіпертензія, гіподинамія, куріння, ожиріння (зокрема абдомінальне), дисліпідемія, порушена харчова поведінка, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП).

Із усіх чинників ризику НАЖХП є одним із найагресивніших. З недавнього часу НАЖХП вважають окремим незалежним фактором серцево-судинного ризику (ССР). В індустріально розвинених країнах НАЖХП реєструють у 20–35 % усього дорослого населення, а у жінок віком від 40 років – у 75 % випадків [2]. Поширеність НАЖХП у світових масштабах оцінюється приблизно у 24% [3], у той час як неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) уражає 1,5–6,5% дорослих у всьому світі. НАЖХП провокує розвиток порушень ліпідного (дисліпідемія) та вуглеводного (інсулінорезистентність) обмінів з подальшим розвитком цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, системного запалення та ендотеліальної дисфункції, раннього розвитку атеросклеротичних уражень судин у молодому віці [4]. Існують також дослідження, в яких продемонстровано, що у пацієнтів із НАЖХП спостерігаються відкладення позапечінкових жирових депо – навколо серця, підшлункової залози, нирок, у м'язах, що також може підвищувати ССР [5–7].

Патогенез НАЖХП складний, на сьогодні не виділено єдиного механізму розвитку цього патологічного стану. Виникнення і розвиток НАЖХП пов'язують із надмірним накопиченням ліпідів, а саме: тригліцеридів (ТГ) у печінці і пошкодженням продуктами їхнього окислення паренхіми органа, що викликає лобулярне запалення і некроз, який у подальшому активізує процеси фіброзу, призводячи в кінцевому етапі до цирозу і гепатоцелюлярної карциноми [2, 8].

На сьогодні відомо три механізми накопичення ліпідів у печінці: надмірне їх надходження, понаднормовий синтез і недостатня елімінація. Відомо, що у патогенезі НАЖХП беруть участь абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція, порушення секреції адипоцитокінів, зміни мікробіоти кишечника. Враховуючи поліетіологічне походження НАЖХП, а також можливість існування цієї патології паралельно з іншими хворобами печінки, у 2021 році експертами було запропоновано назву

«жирова хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією», яка, на їхню думку, більш влучно характеризує дану патологію [9]. На сьогодні цей термін ще не набув широкого використання у науковому і медичному середовищі.

Гістологічна класифікація НАЖХП розподіляє її на два типи: неалкогольний жировий гепатит (НАЖП) та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Для НАЖП характерно ураження стеатозом ≥ 5 % паренхіми печінки і відсутність гепатоцелюлярного пошкодження у вигляді роздуття гепатоцитів, а НАСГ характеризується наявністю ≥ 5 % стеатозу печінки з наявністю лобулярного запалення і пошкодженням гепатоцитів за типом балонування, з фіброзом або без нього [10].

Першим із трьох механізмів появи і прогресування НАЖХП є надмірне надходження ліпідів у печінку, зумовлене особливостями харчування і фізичної активності індивіда. Внаслідок переважання у раціоні жирної і вуглеводистої їжі, загалом при дотриманні так званої західної дієти і малорухомого способу життя, відбувається збільшення вісцеральної і підшкірної жирової клітковини (ПЖК).

Основним регулятором накопичення ПЖК та інших жирових депо є фермент ліпопротеїдліпаза (ЛПЛ). Утворюючись в адипоцитах, вона поступає в ендотелій судин, де взаємодіє з ліпідами кровотоку – ліпопротеїдами дуже низької щільності (ЛПДНЩ), хіломікронами. Внаслідок цієї взаємодії утворюються вільні жирні кислоти (ВЖК), які захоплюються адипоцитами, що етерифікують їх до ТГ і накопичують у своїх депо [11]. Таким чином розвивається абдомінальне ожиріння, що є компонентом метаболічного синдрому.

Прогресування абдомінального ожиріння призводить до порушення ліпідного обміну – дисліпідемії – внаслідок збільшення у циркулюючій крові ВЖК, з яких печінка синтезує атерогенні фракції – ТГ і ЛПДНЩ, а також захоплення ВЖК клітинами печінки, накопиченням в гепатоцитах з наступним розвитком стеатозу [12, 13].

Стеатоз печінки нерозривно пов'язаний з інсулінорезистентністю, яка відіграє ключову роль у прогресуванні НАЖХП і розвитку ЦД 2-го типу. Існують гіпотези щодо генетичної схильності до інсулінорезистентності, яку пов'язують із поліморфізмом генів, що кодують інформацію про білок аполіпопротеїн С3, а також білок адипонутрін, який бере участь у метаболізмі ТГ [14, 15]. На жаль, на сьогодні механізм розвитку зниження чутливості тканин до дії інсуліну до кінця не вивчений. Але за основною теорією розвиток інсулінорезистентності та НАЖХП пов'язані, з одного боку, із взаємодією між накопиченням ВЖК і ТГ у печінці, а з іншого – запаленням печінки та підвищеним окислювальним стресом, які є складовими компонентами гіпотези двох ударів [16].

Внаслідок збільшення об'єму абдомінальної і вісцеральної ПЖК, які характеризуються розвинутою системою кровотоку і безпосередньо сполучаються з кров'яним руслом через систему порталльної вени, в крові підвищується рівень ВЖК. Надмірна концен-

трація ВЖК у крові порушує поглинання глюкози тканинами-мішенями (м'язовою і жировою) внаслідок зменшення чутливості їхніх рецепторів до інсуліну, а в печінці посилює процеси глікогенезу, які у нормі інгібуються інсуліном. Це призводить до підвищення рівня глікемії натще і виникнення компенсаторної гіперінсулінемії. Щоб зрозуміти механізм виникнення інсулінорезистентності, потрібно розглянути, яким чином гормон зв'язується з таргетним рецептором.

Механізм зв'язування інсуліну з рецептором на поверхні тканин – це складний каскад реакцій фосфорилування, які проходять у декілька стадій. Спочатку відбувається аутофосфорилування тирозинових залишків на домені рецептора, що знаходиться внутрішньоклітинно, а цей процес запускає фосфорилування ключових субстратів – субстрату рецептора інсуліну-1, субстрату рецептора інсуліну-2. Запускається ферментний каскад, який пов'язаний з активацією фосфоінозитол-3-кінази. Після активації цього ферменту відбувається закріплення його на мембрані клітини. На другій стадії процесу кіназа фосфорилує мембранний фосфатидилінозитол-4,5-дифосфат до фосфатидилінозитол-3,4,5-трифосфату, який зі свого боку є стоп-сигналом для решти елементів при дії інсуліну. На третій стадії відбувається активація протеїнкінази PDK-1 і ДНК-протеїнкінази DNA-PK, які разом двічі фосфорилують протеїнкіназу В, яка, покидаючи клітинну мембрану, переміщається у цитоплазму, а звідти – у ядро клітини, досягаючи якого впливає на білки-мішені. Це в подальшому забезпечує клітинну відповідь і ознаменовує закінчення четвертого етапу послідовності реакцій фосфорилування [15].

При НАЖХП і ожирінні рівень ВЖК у крові різко зростає. Вони перетворюються у триацилгліцероли через гліцерин-3-фосфатний шлях. Інгібітором цього процесу є адипонектин, рівень якого при НАЖХП знижується. Внаслідок цього такі метаболіти, як діацилгліцерин і цераміди, накопичуються на цьому шляху та інгібують сигнали інсуліну (ключовий механізм формування інсулінорезистентності).

Жировий ацетил-КоА є ще одним метаболітом гліцерин-3-фосфатного шляху і сприяє мітохондріальному β -окисненню, яке посилюється при НАЖХП у відповідь на збільшення ліпогенезу. При цьому відбувається супутня дисфункція мітохондрій, яка призводить до окисного стресу і пригнічення передачі сигналів інсуліну через активацію інгібітору β -субодиниці кінази, ядерного фактору каппа-В і N-кінцевої кінази c-Jun. Виникає гіперглікемія, яка посилює окисний стрес.

Результатами цих патологічних процесів є посилення запального процесу у печінці, зниження синтезу глікогену, підвищення ліпогенезу і зростання рівнів інсуліну і глюкози в крові [17].

Ендотеліальна дисфункція при НАЖХП нерозривно пов'язана із зазначеними вище процесами і має наступний патогенез:

- першою ланкою є ураження внутрішньої стінки судини прозапальними цитокінами (TNF- α , IL-6 і IL-1 β), які виробляються макрофагами і кліти-

нами Купфера печінки у відповідь на окисний стрес з наступним розвитком ендотеліальної дисфункції;

- друга ланка пов'язана з атеросклеротичним ураженням судин. Макрофаги і лімфоцити, реагуючи на VCAM-1 (васкулярна молекула судинної адгезії 1-го типу, експресується внаслідок утворення турбулентного потоку крові у місцях найбільш раннього розвитку атеросклеротичних уражень) [18], активованою TNF- α , IL-6 і IL-1 β , проникають в уражений прозапальними цитокінами ендотелій і перетворюються у пінисті клітини, які захоплюють із кровотоку ліпопротеїди низької і дуже низької щільності, і поступово формують атеросклеротичну пляшку [19].

На сьогодні відомі дослідження, які демонструють зв'язок НАЖХП із порушенням мікробіому кишечника. Мікрофлора тонкого кишечника при порушенні свого складу може синтезувати токсичні речовини і метаболіти, які через підвищену кишкову проникність всмоктуються у кровотік і спричинюють запальні зміни паренхіми печінки [14]. Однією з таких речовин, ймовірно, є ацетальдегід, який у великій кількості можуть виробляти бактерії і гриби з етанолу. Ця токсична речовина може спричинювати запалення гепатоцитів, схоже при НАЖХП [20]. Також дослідження свідчать про зв'язок специфічних дисбіотичних змін зі ступенем запалення і фіброзу при НАЖХП [21].

Ще одним агресивним фактором ризику ССЗ є порушення ліпідного обміну – дисліпідемії. Поширеність саме гіперхолестеринемії у популяції міського населення становить у середньому 69,4 % (62,3 % у чоловіків та 71,8 % у жінок). При цьому зареєстровано зростання її поширеності з віком [22]. Розрізняють первинні (вроджені мутації генів, які кодуєть інформацію про рецептори на поверхні клітин до ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і загального ХС) і вторинні дисліпідемії, спричинені різними захворюваннями (наприклад, дисфункція щитоподібної залози, НАЖХП, ЦД тощо).

Вторинні порушення жирового обміну діагностують успішніше, адже вони мають прив'язку до первинного захворювання. Первинні дисліпідемії тривалий час «вислизають» із поля зору лікарів первинної ланки (і не тільки) внаслідок того, що роками можуть мати прихований перебіг, не викликати скарг і клінічної симптоматики, маніфестуючись серцево-судинною катастрофою.

Одну з найперших класифікацій порушень ліпідного обміну запропонував Фредеріксон у 1967 році. Скориставшись методами розділення ліпопротеїнів, він описав 5 основних фенотипів гіперліпідемій. Основними недоліками цієї класифікації є те, що вона не розподіляє первинні і вторинні дисліпідемії, а також не враховує рівні ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і генетичні дефекти, що лежать в основі багатьох порушень ліпідного обміну [23].

За даними Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска» АМН України, в українській популяції підвищення рівня загального ХС серед населення працездатного віку спосте-

рігається в середньому в 40–50% випадків (відповідно до протоколу, згідно з яким гіперхолестеринемію вважається рівень загального ХС > 6,2 ммоль/л та рівень ХС ЛПНЩ > 4,1 ммоль/л, а гіпертригліцеридемією – рівні ТГ крові > 2,3 ммоль/л) [24].

На сьогодні серед первинних дисліпідемій найчастіше зустрічається сімейна комбінована гіперліпідемія (частота у популяції – 1:100) [25], яка часто не діагностується як окрема патологія, тому що в більшості випадків поєднується із ЦД 2-го типу, метаболічним синдромом. Її успадкування пов'язане з кількома генами, тому навіть у родичів першої лінії можуть бути різні фенотипи. Характеризується підвищеними рівнями ТГ, аполіпропротеїду В і ЛПНЩ.

Важливої уваги заслуговує також гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія, яка є спадковим аутосомно-домінантним захворюванням, спричиненим мутаціями у генах, що кодують інформацію про рецептори ЛПНЩ, аполіпропротеїну В або пропротеїнкінвертази субтилін/кексин типу 9 (PCSK9). Слід зазначити, що в європейській популяції зустрічається з частотою 1:250-1:500 [26, 27]. Характеризується значним підвищенням показників загального ХС – вище 8 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – від 5 до 13 ммоль/л [28]. Рецептори ЛПНЩ знаходяться на мембранах гепатоцитів і відповідають за захоплення цих ліпідів із плазми крові, аполіпропротеїн В – білок, що зв'язується із ЛПНЩ, а PCSK9 – фермент, який відповідає за деградацію рецепторів ЛПНЩ. Відповідно мутації у цих генах спричинюють неможливість повноцінного кліренсу ЛПНЩ і значне збільшення їх у плазмі крові. За даними досліджень, без належної діагностики і лікування сімейної гіперхолестеринемії підвищує ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) у 13 разів [29].

Рідше зустрічається гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія з частотою 1:160000–1:1000000 [27, 30]. Це «агресивне» аутосомно-домінантне захворювання, при якому як і при гетерозиготній гіперхолестеринемії у плазмі крові значно підвищуються рівні ЛПНЩ – вище 13 ммоль/л. Такі зміни зумовлені мутацією в обох генах молекули ДНК, які кодують інформацію про рецептори ЛПНЩ, аполіпропротеїн В і PCSK9 [28].

У більшості пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією діагностика є запізнілою. Навіть тоді, коли у таких пацієнтів розвивається ІХС чи її ускладнення (інфаркт міокарда), діагноз сімейної гіперхолестеринемії не завжди встановлюється [31, 32]. Без ранньої діагностики та агресивної ліпідознижувальної терапії сімейні гіперліпідемії маніфестують ускладненнями атеросклерозу – інфарктом міокарда, ішемічним інсультом тощо [33]. Пацієнти із вродженими сімейними дисліпідеміями належать до групи високого ССР, адже поява серцево-судинних подій у них скорочується мінімум на 20 років порівняно із загальною популяцією [34, 35].

На сьогодні саме лікарі загальної практики–сімейні лікарі (ЛЗП–СЛ) орієнтовані на виконання лікувальних та профілактичних функцій, зокрема і раннє виявлення пацієнтів із групи високого відносного ССР, планування діагностичних заходів і контроль за станом таких хворих.

Особливої уваги заслуговують пацієнти віком до 45 років. У цій віковій групі фактори ризику ССЗ діагностуються дуже складно. Це пов'язано з відсутністю клінічних проявів та скарг з боку пацієнта і, як наслідок, зниженням настороженості і малу кількість профілактичних візитів, не дивлячись на рекомендації ЛЗП–СЛ. Виявлення факторів ризику ССЗ у даного контингенту є важливим для попередження розвитку ІХС і профілактики її віддалених ускладнень у молодому віці.

Пацієнти молодого і середнього віку з недиагностованими вродженими гіперліпідеміями, НАЖХП, абдомінальним ожирінням належать до групи високого і дуже високого ССР, який є набагато вищим, ніж той, що вираховується калькуляторами ССР. Саме тому застосовувати його для пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією, НАЖХП та ожирінням не варто [34]. Здатність ЛЗП–СЛ визначити, які саме пацієнти на первинній ланці піддаються найбільшому ризику розвитку ССЗ, має велике значення для цілеспрямованого діагностичного і лікувального втручання на ранніх етапах.

На сьогодні для діагностики ССЗ та порушень метаболізму ЛЗП–СЛ можна застосувати широкий спектр лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Лабораторні методи дозволяють:

- виявити порушення ліпідного обміну (дисліпідемії) – зміни у ліпідогамі, які спричинюють розвиток атеросклеротичного процесу;
- вуглеводного обміну – підвищення рівня глюкози, а також індексу НОМА і глікозильованого гемоглобіну – маркерів інсулінорезистентності і ЦД;
- системного запалення, яке спричинює розвиток ендотеліальної дисфункції, – сечової кислоти та С-реактивного протеїну;
- оцінити функціональний стан щитоподібної залози (тиреотропний гормон, трийодтиронін, тетрайодтиронін), печінки (печінкові проби біохімічного дослідження) – ключових органів у формуванні факторів ризику, які пов'язані з порушенням обміну речовин.

Визначення рівня натрійуретичного пептиду – NTproBNP (N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону) дозволяє виявити й оцінити наявність серцевої недостатності. NTproBNP – пептид, який синтезується міоендокринними клітинами шлуночків серця у відповідь на збільшення об'єму крові, що надходить до серця, спричинюючи розтягування стінок шлуночків, а також підвищення тиску в них. Цей показник має пряму кореляцію зі ступенем серцевої недостатності і виявляється навіть при асимптоматичній серцевій недостатності.

Особливу увагу потрібно звертати на показники ліпідогамі – загальний ХС, ТГ, ЛПНЩ і ЛПДНЩ. Залежно від підвищення їх рівнів, а також комбінації підвищених показників, визначають тип порушення ліпідного обміну, важкість дисліпідемії, формують подальшу тактику лікування. А якщо ЛЗП–СЛ запідозрив наявність спадкового порушення ліпідного об-

міну, то необхідно направлення пацієнта на вторинну і третинну ланку медичної допомоги для подальшого обстеження і лікування.

При виявленні дисліпідемії (особливо у молодих пацієнтів) слід пам'ятати, що дане порушення може супроводжувати дисфункцію щитоподібної залози, захворювання нирок, жовчовивідних шляхів чи вживання гормональних препаратів (прогестерону, глюкокортикостероїдів тощо). ЛЗП–СЛ також повинен призначити розгорнуту ліпідограму, якщо у пацієнта наявні ксантелазми, ксантоми, рогівкова дуга, якщо сімейний анамнез обтяжений сімейною гіперхолестеринемією або випадком серцево-судинної катастрофи у віці до 60 років.

До інструментальних методів діагностики ССЗ належить УЗД органів черевної порожнини, яке дозволяє оцінити структурні зміни печінки, а саме: вираженість стеатозу і НАЖХП. Також інформативною є еластографія печінки – різновид УЗД – метод, який із високою точністю дозволяє виявити фібротичні зміни в печінці на ранніх стадіях розвитку. Ехокардіографія спрямована на дослідження морфологічних і функціональних змін серця і його клапанного апарату, а саме: товщину стінки лівого шлуночка, фракцію його викиду, кінцевий діастолічний об'єм, а також зміни клапанів серця. УЗД судин ший проводять для оцінювання наявності атеросклеротичних змін методом визначення товщини комплексу інтима-медіа каротидних артерій. УЗД брахіоцефальних артерій – це неінвазивний метод дослідження, який поєднує високу інформативність і низьку затратність для отримання попередньої інформації про ступінь ураження судин, характер кровотоку і стан оточуючих тканин [36].

Для діагностики сімейних гіперліпідемій використовують анкетування на основі критеріїв Мережі Голландських ліпідних клінік (Dutch Lipid Clinic Network – DLCN) [37]. Генетичне дослідження, спрямоване на виявлення генів, що кодують рецептор ЛПНЩ (LDLR), аполіпопротеїн В (APOB) та пропротеїноконвертазу субтилізин/кексин 9 (PCSK9), є найбільш інформативним [38], але через високу вартість і складність проведення в рутинній практиці не застосовуються.

Беручи до уваги той факт, що більшість пацієнтів із НАЖХП не мають скарг і клінічних проявів патології, потрібно врахувати важливість ранньої діагностики даного захворювання з точним визначенням стадії фіброзу, адже ці фактори є вирішальними у подальшому спостереженні і лікуванні цих осіб.

На первинній ланці медичної допомоги основними біохімічними показниками, на які потрібно звертати увагу у безсимптомного пацієнта, є печінкові проби. Зазвичай при НАЖХП рівні амінотрансфераз не є високими (не перевищують норму більше ніж у 5 разів), а тому не відображають важкість фібротичного процесу [39]. Саме тому основним показником є величина відношення АСТ до АЛТ, яка дає можливість визначити ступінь фіброзу за шкалою BARD (включає також значення індексу маси тіла і наявність ЦД 2-го типу) чи FIB-4 [40].

Гамаглутамілтранспептидаза і загальний білірубін також відображають активність фіброзу і є активними показниками FibroTest-ActiSerum – алгоритму серологічної діагностики активності фіброзу, який, окрім зазначених показників, включає також аполіпопротеїн А, альфа-2-макроглобулін, гаптоглобін і АСТ, на основі яких вироблено алгоритм розрахунку ступеня активності печінкового фіброзу.

Ще однією діагностичною шкалою ступеня фібротичних змін у печінці є CDS (cirrhosis discriminant score), яка виражається в балах і включає показники рівня тромбоцитів у крові, співвідношення АЛТ/АСТ і показник згортання крові МНО [41]. Важливим маркером запального процесу є С-реактивний протеїн, який попри свою неспецифічність дозволяє припускати наявність запальних процесів у печінці за умови відсутності супутніх захворювань.

Профілактика ССЗ є скоординованим комплексом санітарно-технічних, гігієнічних, педагогічних та соціально-економічних заходів, які спрямовані на попередження і мінімізацію наслідків цих захворювань, а також спричиненої ними інвалідності [42]. Багато пацієнтів мають високий ризик розвитку ССЗ у молодому віці (до 45 років). Це пов'язано насамперед зі зростанням поширеності деяких факторів ризику, зокрема ожиріння і гіподинамії.

Профілактика ССЗ повинна реалізовуватися на заходах доказової медицини як на популяційному рівні шляхом роз'яснення населенню переваг ведення здорового способу життя, так і на індивідуальному – у пацієнтів з помірним та високим ступенем ризику ССЗ шляхом рекомендацій з модифікації харчової поведінки, підвищення фізичної активності, відмови від куріння і впливу на інші фактори ризику, такі, як дисліпідемія, НАЖХП, артеріальна гіпертензія. Рання активна профілактика дозволяє попередити до 67 % ССЗ [43].

На сьогодні продовжується наукова робота, спрямована на удосконалення методів профілактики ССЗ на якомога більш ранніх етапах. Основними стратегічними напрямками є необхідність попередження ССЗ протягом усього життя індивіда, перенесення фокусу уваги на молодих осіб з низьким рівнем ССР, а також розширення медикаментозної корекції чинників ризику у таких пацієнтів [43].

ЛЗП–СЛ повинен мати настороженість щодо безсимптомних молодих пацієнтів із чинниками ризику ССЗ і у разі їхнього виявлення здійснювати профілактику цих захворювань шляхом взаємодії з пацієнтом у трьох основних напрямках, а саме: на індивідуальному рівні надавати рекомендації щодо зміни способу життя і харчової поведінки, при потребі застосовувати медикаментозне лікування, проводити скринінгові обстеження для виявлення захворювань на доклінічному етапі, знижувати вплив їх чинників, а також сприяти максимальному комплаєнсу у виконанні цих рекомендацій пацієнтом [43].

Важливою умовою успішної профілактики є залучення самого пацієнта до активної участі у впровадженні цих заходів, адже спочатку ініціативу проявляє лікар, а для успішної реалізації цих заходів пацієнт зі свого боку повинен активно їх підтримати.

ВИСНОВКИ

1. Функціонування первинної медико-санітарної допомоги на засадах сімейної медицини дозволяє значно підвищити ефективність профілактичної роботи, спрямованої на усунення і мінімізацію впливів факторів серцево-судинного ризику (ССР), зменшення поширеності серцево-судинних захворювань (ССЗ) в Україні.

2. Сімейні гіперхолестеринемії та жирова хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією, –

важливі чинники ССР, усунення яких дасть змогу попередити розвиток ССЗ.

3. Здатність лікаря загальної практики–сімейного лікаря визначати, які пацієнти молодого віку зазнають найбільшого впливу чинників ССР, має суттєве значення для профілактичної роботи з цією групою пацієнтів щодо попередження виникнення ССЗ і їх ускладнень у майбутньому та цілеспрямованого терапевтичного впливу.

Відомості про авторів

Боюка Ольга Юрївна – лікар загальної практики–сімейний лікар, аспірантка, кафедра сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 288-10-34 (33); (044) 362-04-68. *E-mail: oliaboyuka@yahoo.com*

ORCID: 0000-0002-5710-0729

Матюха Лариса Федорівна – д-р мед. наук, доцент, завідувачка, кафедра сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика 2012–2021 рр., м. Київ
ORCID: 0000-0001-8249-8583

Процюк Ольга Вікторівна – д-р мед. наук, професор, завідувачка, кафедра сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ; тел.: (044) 288-10-34 (33); (044) 362-04-68. *E-mail: procuk@hotmail.com*

ORCID: 0000-0002-5038-3375

Information about the authors

Boiuka Olha Yu. – General Practitioner, Postgraduate, Department of Family Medicine and outpatient care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 288-10-34 (33), (044) 362-04-68. *E-mail: oliaboyuka@yahoo.com*

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5710-0729>

Matyukha Larysa F. – PhD in Medicine, Professor, Head, Department of Family Medicine and outpatient care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine 2012–2021, Kyiv

ORCID: 0000-0001-8249-8583

Protsiuk Olha V. – PhD in Medicine, Docent, Head, Department of Family Medicine and outpatient care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 288-10-34 (33), (044) 362-04-68. *E-mail: procuk@hotmail.com*

ORCID: 0000-0002-5038-3375

ПОСИЛАННЯ

- Janosi AA. Cardiovascularis betegségek epidemiológiája és megelőzése [Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases]. *Orv Hetil.* 2005;146(15):683-8.
- Yahmur VB. Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky: suchasnyy pohlyad na patohenez, diahnostyku ta likuvannya. *Hastroenterol.* 2013;49(3):138-47.
- Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(1):11-20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109.
- Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010;363(14):1341-50. doi: 10.1056/NEJMra0912063.
- Katsiki N, Mikhailidis DP. Perivascular Adipose Tissue: Pathophysiological Links With Inflammation, Atherosclerosis, and Thrombosis. *Angiol.* 2022;73(3):195-6. doi: 10.1177/00033197211014676.
- Katsiki N, Mikhailidis DP. Abnormal Peri-Organ or Intra-Organ Fat Deposition and Vascular Risk. *Angiol.* 2018;69(10):841-2. doi: 10.1177/0003319718776528.
- Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation.* 2012;126(10):1301-13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264.
- Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, et al. LIDO Study Group. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol.* 2013;59(3):550-6. doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.027.
- Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999-2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-57. doi: 10.1002/hep.29367.
- Chernyshov VA. Dyslipidemia in abdominal obesity. Modern views on pathogenesis and correction. *Ukr Therapeutic J.* 2010;(1):60-7.
- Ha Y, Seo N, Shim JH, Kim SY, Park JA, Han S, et al. Intimate association of visceral obesity with non-alcoholic fatty liver disease in healthy Asians: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(11):1666-72. doi: 10.1111/jgh.12996.
- Perova NV, Metelskaya VA, Oganov RG. Metabolic syndrome: pathogenetic relationships and directions for correction. *Cardiol.* 2001;(3):4-9.
- Petersen KF, Dufour S, Harii A, Nelson-Williams C, Foo JN, Zhang XM, et al. Apolipoprotein C3 gene variants in non-alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010;362(12):1082-9. doi: 10.1056/NEJMoa0907295.
- Tendler AD. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease [Internet]. UpToDate; 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-non-alcoholic-fatty-liver-disease>.
- Ziolkowska S, Binienda A, Jabkowski M, Szemraj J, Czarny P. The Interplay between Insulin Resistance, Inflammation, Oxidative Stress, Base Excision Repair and Metabolic Syndrome in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):11128. doi: 10.3390/ijms22011128.
- Khan RS, Bril F, Cusi K, Newsome PN. Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2019;70(2):711-24. doi: 10.1002/hep.30429.
- Horobets NM. New strategic approaches to the correction of endothelial dysfunction. *Medicines Ukraine.* 2015;2(188):22-6.
- Kitade H, Chen G, Ni Y, Ota T. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments. *Nutrients.* 2017;9(4):387. doi: 10.3390/nu9040387.
- Salaspuro M. Bacteriocolonial pathway for ethanol oxidation: characteristics and implications. *Ann Med.* 1996;28(3):195-200. doi: 10.3109/07853899609033120.
- Loomba R, Seguritan V, Li W, Long T, Klitgord N, Bhatt A, et al. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metab.* 2017;25(5):1054-62.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.001.
- Mitchenko OI, Mammadov MN, Kolesnyk TV, Deev AD, Romanov Yu, Kulyk OYu, et al. Prevalence of disorders of lipid metabolism in the urban population of Ukraine depending on the degree and type of obesity. *Int J Endocrinol.* 2015;(5):13-8.

23. Kuzin AI, Vasiliev AA, Cherednikova MA, Cameraman OV. Diagnosis and treatment of dyslipidemia in patients with metabolic syndrome [Internet]. Kyiv; 2003. Available from: <http://medbib.in.ua/chto-takoe-lipidy-i-lipoproteinyih-znachenie.html>.
24. Mitchenko OI, Lutai MI. Dyslipidemias: Diagnosis, prevention and treatment. - Kyiv: The Fourth Wave; 2007. 56 p.
25. Todurov BM, Malyshev PP, Susekov AV, Konovalov GA, Zharinov OI, Druzhina AN. Familial dyslipidemia. Extracorporeal treatments. Expert group consensus. *Cardiolog Interventional Cardiol.* 2012;(1):67-72.
26. Aljenedil S, Ruel I, Watters K, Genest J. Severe xanthomatosis in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2018;12(4):872-7. doi: 10.1016/j.jacl.2018.03.087.
27. Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia - epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17(2):482. doi: 10.1007/s11883-014-0482-5.
28. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2014;35(32):2146-57. doi: 10.1093/eurheartj/ehu274.
29. Wong B, Kruse G, Kutikova L, Ray KK, Mata P, Bruckert E. Cardiovascular Disease Risk Associated With Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review of the Literature. *Clin Ther.* 2016;38(7):1696-709. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.05.006.
30. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol.* 2004;160(5):407-20. doi: 10.1093/aje/kwh236.
31. Abul-Husn NS, Manickam K, Jones LK, Wright EA, Hartzel DN, Gonzaga-JC, et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. *Scie.* 2016;354(6319):aaf7000. doi: 10.1126/science.aaf7000.
32. Braenne I, Kleinecke M, Reiz B, et al. Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(2):191-7. doi: 10.1038/ejhg.2015.100.
33. Bucholz EM, Rodday AM, Kolor K, Khoury MJ, de Ferranti SD. Prevalence and Predictors of Cholesterol Screening, Awareness, and Statin Treatment Among US Adults With Familial Hypercholesterolemia or Other Forms of Severe Dyslipidemia (1999–2014). *Circulation.* 2018;137(21):2218-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032321.
34. Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS, Verter J. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation.* 1974;49(3):476-88. doi: 10.1161/01.cir.49.3.476.
35. Hu M, Lan W, Lam CW, Mak YT, Pang CP, Tomlinson B. Heterozygous familial hypercholesterolemia in Hong Kong Chinese. Study of 252 cases. *Int J Cardiol.* 2013;167(3):762-7.
36. Sellar RJ. Imaging blood vessels of the head and neck. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59(3):225-37. doi: 10.1136/jnnp.59.3.225.
37. Mitchenko OI, Romanov VY, Chulaevska NM, Timokhova KO. Simeyna hiperkholesternemiya: etiopatohenez, diahnozyka, likuvannya ta stan problemy v Ukraini. *Ukr Kardiolog Zhurn.* 2019;(4):23-31. doi:10.31928/1608-635X-2019.4.2331.
38. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, et al. Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(6):662-80. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.044.
39. Giboney PT. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient. *Am Fam Physician.* 2005;71(6):1105-10.
40. Martinou E, Pericleous M, Stefanova I, Kaur V, Angelidi AM. Diagnostic Modalities of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Biochemical Biomarkers to Multi-Omics Non-Invasive Approaches. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(2):407. doi: 10.3390/diagnostics12020407.
41. Drapkina OM, Shepel RN, Yakovenko EP, Zyatunkova EV. Non-invasive methods for detecting progressive fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Preventive Med.* 2019;22(2):82-88. doi: 10.1016/j.premed.2019.02.012.
42. Diachuk DD, Moroz HZ, Hidzynska IM, Kravchenko AM, Lasysia TS, Dzizinska OO. Prophylaktyka sertsevo-sudynnyh zahvoriuvan: teoretychni zasady i praktychni vprovadshennia. Kyiv; 2019. 175 p.
43. Dube CE, O'Donnell JF, Novack DH. Communication skills for preventive interventions. *Acad Med.* 2000;75(7Suppl):45-54. doi: 10.1097/00001888-200007001-00007.

Стаття надійшла до редакції 08.08.2022. – Дата першого рішення 12.08.2022. – Стаття подана до друку 19.09.2022