

**ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԻԻԹԱՐ ՀԵՐԱՏՈՒ ԱՆՎԱՆ
ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼ ՍԱՐԱՆ**

Քոչարյան Անի Սեյրանի

**ՈՉ ԱԼ ԿՈՅՈԼ ԱՅԻՆ ՃԱՐՊԱՅԻՆ ԼՅԱՐԴԻ ՊԱԹՈԳԵՆԵՏԻԿ ԵՎ
ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՆՇԱՆԱԿՈՒ ԹՅՈՒՆԸ ՍՐՏԱՆՈՐԱՅԻՆ ՌԻՍԿԵՐԻ
ՉԱՐԳԱՑՄԱՆ ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՈՒ Մ ՍՐՏԱՄԿԱՆԻ ՍՈՒՐ ԻՆՖԱՐԿՏՈՎ
ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ
ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒ ԹՅՈՒՆ**

**ԺԴ.00.03 – «Ներքին հիվանդությո՞ւն ու ներքին» մասնագիտությամբ
բժշկական գիտությո՞ւն ու ներքին թեկնածուի գիտական աստիճանի
հայցման**

**Գիտական ղեկավար՝
բժշկական գիտությո՞ւն ու ներքին դոկտոր, պրոֆեսոր
Սիսակյան Համայակ Սոսի**

**ԵՐԵՎԱՆ-2018
ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒ ԹՅՈՒՆ**

ՀԱՊԱԿՈՒՄՆԵՐԻ ՑԱՆԿ3

| | |
|--|----|
| ՆԵՐԱԾՈՒ ԹՅՈՒՆ..... | 4 |
| ԳԼՈՒԽ 1. ԳՐԱԿԱՆՈՒ ԹՅԱՆ ՎԵՐԼՈՒ ԾՈՒ ԹՅՈՒՆ..... | 9 |
| 1.1. Ոչ ալկոհոլային ճարպային և լյարդի և ստեատոհեպատիտի կլինիկական նշանակությունը | 9 |
| 1.2. Ոչ ալկոհոլային ճարպային և լյարդի և սրտանոթային ռիսկերի զարգացմանը նպաստող գործոններ | 24 |
| ԳԼՈՒԽ 2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒ ԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹՆՈՒ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ | 38 |
| ԳԼՈՒԽ 3. ՍԵՓԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒ ԹՅՈՒՆԵՐԻ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ | 45 |
| 3.1. Սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների մոտոչ ալկոհոլային ճարպային և լյարդի հիվանդությունների գնահատումը և կանխորոշիչ դերը | 45 |
| 3.2. Թրոմբոցիտների միջին ծավալը որպես սրտանոթային բարձր ռիսկի գործոն սրտամկանի սուր ինֆարկտով և ՈԱՃԼ-ով հիվանդների շրջանում | 58 |
| 3.3. Ոչ ալկոհոլային ճարպային և լյարդի փոխկապակցվածությունը ձախփորոքի սիստոլիկ և դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի հետ սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում | 62 |
| ԳԼՈՒԽ 4. ՍՏԱՑԿԱԾ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄ | 71 |
| ԱՄՓՈՓՈՒՄ | 79 |
| ԵԶՐԱԿԱՑՈՒ ԹՅՈՒՆՆԵՐ | 82 |
| ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՆԵՐ..... | 83 |
| ԳՐԱԿԱՆՈՒ ԹՅԱՆ ՑԱՆԿ | 84 |

Հ ԱՊԱՎՈՒ ՄՆԵՐԻ ՑԱՆԿ

| | |
|--|---|
| ՍԻՅ | Սրտի իշեմիկ հիվանդության |
| ՈԱՃԼ | Ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդ |
| ԹԹՈՆ | Թիոբարբիտոլիկ թթուների ռեակտիվ նյութեր |
| ՑԽԼ | Ցածր խտության լիպոպրոտեին |
| ԱՍՏ/ԱԼՏ | Ասպարտամինոտրանսֆերազ/ալանինամինոտրանսֆերազ |
| ՀԾ | Համակարգչային շերտագրում |
| ՄՌՅ | Մագնիսառեզոնանսային հետազոտություն |
| ԿՊՖԲ | Կուպֆերյան բջիջներ |
| ՉՅ | Չարկերակային հիպերտենզիա |
| ԹՄԾ | Թրոմբոցիտների միջին ծավալ |
| CRP c-reactive protein | C ռեակտիվ սպիտակուց |
| ԳԳՏ | Գամմա-գլյուտամիլ տրանսֆերազ |
| STEMI ST elevation myocardial infarction | ST-Էլևացիայով սրտամկանի սուր ինֆարկտ |
| non-STEMI non-ST elevation myocardial infarction | առանց ST-Էլևացիայի սրտամկանի սուր ինֆարկտ |
| ԱՓՖ | Անգիոտենզին փոխակերպող ֆերմենտ |
| TNF- α Tumor necrosis factor -α | Նորագոյացության նեկրոզի α-գործոն |
| AUC area under the curve | Մակերեսակորի տակ |
| ESC-European Society of Cardiology | Եվրոպական սրտաբանների միություն |
| PPAR peroxisome proliferator activated receptors | Պերոքսիսոմ պրոլիֆերատիվ ակտիվացված ընկալիչներ |
| ՈՒՁՅ | Ուլտրաձայնային հետազոտություն |
| ՁՓ | Ձախփորոք |

ՆԵՐԱՆՈՒ ԹՅՈՒՆ

Արդիականություն

Ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդը (ՈԱՃԼ) տարածված է զարգացած երկրներում մինչև 20% ազգաբնակչության շրջանում և ներկայացնում է իրենից բարձր կարդիոմետաբոլիկ ռիսկ՝ անկախ տրադիցիոն սրտանոթային ռիսկի գործոններից և մետաբոլիկ համախտանիշից: ՈԱՃԼ-ը հանդիսանում է պաթոլոգիկ էկտոպիկ ճարպի կուտակման կլինիկական դրսևորում, որը ուղեկցվում է ցածր աստիճանի քրոնիկ համակարգային բորբոքմամբ: Այս պաթոլոգիկ իրավիճակը կարող է նպաստել մի շարք պաթոֆիզիոլոգիական մեխանիզմների զարգացմանը՝ ներառյալ գլյուկոզի, ճարպաթթուների և լիպոպրոտեինների նյութափոխանակության խանգարմանը, օքսիդատիվ սթրեսի ակտիվացմանը, էնդոթելիալ դիսֆունկցիայի, հիպերկոագուլյացիայի և աթերոցոսկլերոզի հարաձգմանը: [Alkhoury N, Tamim TA, Yerian L. et al., 2010; Gaudio E, Nobili V, Franchitto A, 2012; Colak Y, Senates E, Yesil A, et al., 2013; Sanches PL, de Piano A, Compos RM. et al., 2014]:

Մետաբոլիկ համախտանիշի, ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդի և աթերոցոսկլերոզի փոխկապակցվածությունը համարվում է կարևոր պաթոգենետիկ մեխանիզմ սրտանոթային բարդությունների զարգացման գործընթացում: Սակայն ներկայումս մնում է առանց պարզաբանման հետևյալը. արդյոք այդ փոխկապակցվածությունը հանդիսանում է հետևանք մի շարք հայտնի ռիսկի գործոնների, թե այն պայմանավորված է արյան ալազմայում որոշ շրջանառվող գործոններով, որոնք սինթեզվում են լյարդում կամ ճարպային հյուսվածքում: Ներկայումս ուսումնասիրված է ճարպային լյարդի (ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդի և ստեատոհեպատիտի) դերը սրտանոթային բարդությունների զարգացման գործընթացում և այդ պաթոլոգիայի կանխորոշիչ նշանակությունը, երբ այն ուղեկցում է սրտի իշեմիկ հիվանդությանը (ՍԻՀ), մասնավորապես՝ սրտամկանի սուր ինֆարկտին: Կարելի է ենթադրել, որ ՈԱՃԼ-ը հանդիսանում է մետաբոլիկ համախտանիշի լյարդային դրսևորումը:

Ներկայ ու մս ոչ ալ կոհուլ այ ին ճարպայ ին լյարդը հանդիսանում է ամենատարածված լյարդայ ին հիվանդությունն արևմտյան երկրներում [Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN, 2011] և այն հաճախ ուղեկցվում է սրտանոթայ ին հիվանդություններով, մասնավորապես՝ ՍԻՀ-ով, մետաբոլիկ համախտանիշով, զարկերակայ ին հիպերտենզիայով: Այդ պաթոլոգիան ունի նաև ընդհանուր պաթոգենետիկ մեխանիզմներ շաքարայ ին դիաբետի, ճարպակալման և հիպերլիպիդեմիայի հետ: Ոչ ալ կոհուլ այ ին ճարպայ ին հեպատոզը և ստեատոհեպատիտը ախտորոշվում են, երբ ուղեկցվող սրտանոթայ ին բարդություններն արդեն կլինիկորեն նշանակալի են:

Սրտամկանի սուր ինֆարկտի դեպքում այն հաճախ հանդիսանում է ուղեկցող հիվանդություն, սակայն կլինիկական գործունեության մեջ հաշվի չի առնվում որպես հնարավոր ռիսկի գործոն այդ հիվանդների շրջանում:

ճարպայ ին լյարդը կարող է հանդիսանալ համակարգային բորբոքային մարկերների ախտածին աղբյուր [Musso G et al., 2011; Domanshi JP et al., 2011], որը կարող է նպաստել անկայուն վահանիկի զարգացմանը կորոնարաթերոսկլերոզի դեպքում [Haukeland JW, Damås JK, Konopski Z et al., 2006; Manco M, Marcellini M, Giannone G. et al., 2007; Targher G, Bertolini L, Rodella S et al., 2008 ; Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z et al., 2009]:

Ներկայ ու մս, մի շարք հետազոտությունների տվյալների հիման վրա ապացուցված է ՈԱՃԼ-ի կենտրոնական ճարպակալման դեպքում վիսցերալ ճարպի և սրտանոթային բարդությունների զարգացման միջև փոխկապակցվածությունը [Jarrar MH, Baranova A, Collantes R. et al., 2008; Lemoine M, Ratzu V, Kim M. et al., 2009]: Այդ անբարենպաստ ազդեցությունները պայմանավորված են ադիպոկինների արոբորբոքային ազդեցությամբ, ազատ ճարպաթթուների գերկուտակումով հեպատոցիտներում և կարդիոմիոցիտներում, որը խանգարում է միտոքոնդրիալ էներգետիկ մետաբոլիզմը արոբորբոքային ցիտոկինների գերակտիվացումով անոթային համակարգում:

Ոչ ալ կոհուլ այ ին լյարդի և ստեատոհեպատիտի տարածվածության ուսումնասիրումը սրտամկանի սուր ինֆարկտի դեպքում, ինչպես նաև նրա կանխորոշիչ նշանակության

ուսումնասիրումը կարող է բարձրացնել ռիսկերի գնահատման աստիճանն այդ հիվանդների մոտ:

Ներկայումս ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդի առկայությունը չի գնահատվում կլինիկական պրակտիկայում սրտանոթային ռիսկերը հաշվարկելիս: Կլինիկական բարդությունների հաճախականության ուսումնասիրությունը, ելնելով ճարպային լյարդի ծանրության և մարկերների ակտիվության աստիճանից, կարող է բարելավել կանխատեսումն այդ հիվանդների շրջանում, ինչպես նաև որոշել բուժական մոտեցումների մարտավարությունը՝ կանխելու հնարավոր լյարդային դիսֆունկցիոնալ և համակարգային բարդությունները:

Նպատակ

Սույն հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդի հիվանդության տարածվածությունը սրտամկանի սուեր ST-էլևացիայով և առանց ST-էլևացիայի ինֆարկտով հիվանդների շրջանում, ինչպես նաև այդ պաթոլոգիայի, նրա կենսաքիմիական սուերոգատ մարկերների ակտիվության կանխորոշիչ նշանակությունը սրտանոթային բարդությունների զարգացման մեջ մեկ տարվա ընթացքում սրտամկանի սուեր ինֆարկտից հետո:

Հետազոտության խնդիրները

Հետազոտության նպատակն իրագործելու համար մեր կողմից առաջադրվել են հետևյալ խնդիրները.

ա) սրտամկանի սուեր ինֆարկտի դեպքում (ST-էլևացիայով և առանց ST-էլևացիայի) ուղեկցվող ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդի հնարավոր առկայության պատրոշումը և տարածվածության որոշումն այդ հիվանդների շրջանում.

բ) սրտամկանի սուեր ինֆարկտի դեպքում ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդի առկայության կանխորոշիչ նշանակությունը սրտանոթային դեպքերի հաճախականության ուսումնասիրմամբ 12 ամիս անց.

գ) սրտամկանի սոււր ինֆարկտի դեպքում և ուղեկցվող ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդի մարկերների կանխորոշիչ նշանակությունը 12 ամիս անց.

դ) թրոմբոցիտների միջին ծավալի՝ որպես սրտանոթային հիվանդությունների ռիսկի գործոնի գնահատում սրտամկանի սոււր ինֆարկտով և ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդով հիվանդների շրջանում.

ե) ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդի հնարավոր փոխկապակցվածությունը սրտի ռեմոդելավորման ցուցանիշների հետ սրտամկանի սոււր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում:

Գիտական նորույթը

Չե տազոտություն արդյունքում հնարավոր դարձավ պարզաբանել ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդի կլինիկական նշանակությունը և կանխորոշիչ դերը, որպես ուղեկցվող հիվանդություն սրտանոթային ռիսկերի զարգացման մեջ սրտամկանի սոււր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում: Յուլյց տրվեց, որ այդ պաթոլոգիայի առկայությունը սրտամկանի սոււր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում հանդիսանում է կրկնակի հոսափտալիզացիաների և մահվան անկախ կանխորոշիչ գործոն մեկ տարվա ընթացքում:

Չե տազոտությունը հնարավորություն է ստեղծում որոշելու սրտանոթային դեպքերի ռիսկի գնահատման և կանխատեսման համար նոր մեթոդի մշակումը և կիրառումը սրտաբանական պրակտիկայում:

Չե տևաբար, նոր մեթոդների կիրառումը սրտանոթային ռիսկի գնահատման համար, մասնավորապես՝ սրտամկանի սոււր ինֆարկտի դեպքում կարող է բարելավել այդ հիվանդների երկարատև կանխատեսումը:

Գործնական նշանակությունը

Աշխատանքի գործնական նշանակությունը կարևորվում է սոււր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում ՈԱՃԼ ախտորոշման անհրաժեշտությամբ՝ հաշվի առնելով այդ պաթոլոգիայի

տարածվածությունը, ըստ մեր կողմից կատարված հետազոտության տվյալների:

ՈԱՃԼ-ը, հանդիսանալով անկախ կանխորոշիչ գործոն, պետք է հաշվի առնվի սրտաբանների կողմից գործնական աշխատանքում:

Մի շարք ցուցանիշներ, ինչպիսիք են գամմա-գլյուտամիլ տրանսֆերազ, թրոմբոցիտների միջին ծավալը, պետք է օգտագործվեն որպես մարկերներ՝ գնահատելու սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում սրտանոթային ռիսկերը:

ԱՏԵՆԱԽՈՍՈՒ ԹՅԱՆ ԿԱՌՈՒ ՑՎԱՆՔԸ ԵՎ ԾԱՎԱԼ Ը

Ատենախոսությունը կազմված է չորս գլուխներից՝ «Գրականության վերլուծություն», «Յետազոտության նյութն ու մեթոդները», «Սեփական հետազոտությունների արդյունքները և քննարկումը», «Ստացված արդյունքների քննարկումը», եզրակացություններից, գործնական առաջարկություններից ու գրականության ցանկից:

Ատենախոսության ծավալը կազմում է 101 էջ, նկարների քանակը՝ 11, աղյուսակների քանակը՝ 10:

Աշխատանքների արդյունքների հրատարակում

Ատենախոսության հիմնական արդյունքները հրատարակված են վեց գիտական աշխատանքներում, այդ թվում՝ երկուսը SCOPUS շտեմարանում առկա ամսագրում, երկուսը՝ միջազգային ամսագրերում:

ԳԼՈՒԽ 1.

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆ

1.1. Ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդի և ստեատո-հեպատիտի կլինիկական նշանակությունը

Ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդը հանդիսանում է լյարդի քրոնիկ հիվանդությունների ամենատարածված պաթոլոգիան և կլինիկական նշանակություն ունի, երբ ճարպային ինֆիլտրացիան ընդգրկվում է հեպատոցիտների 5% զանգվածն օրական 20գ-ից քիչ ալկոհոլի օգտագործման պայմաններում [Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN., 2011]: Ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդը հանդիսանում է դանդաղ զարգացող հարաճուն հիվանդություն, որը կարող է դրսևորվել ստեատոզից մինչև լյարդի ցիռոզ և հեպատոցելյուլյար կարցինոմա: Արևմտյան երկրներում ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդի (ՈԱՃԼ) հիվանդությունը հանդիսանում է մի շարք ախտաբանությունների պաթոգենետիկ օղակ՝ նպաստելով II տիպի շաքարային դիաբետի և ճարպակալման զարգացմանը [Vilar CP. et al. 2013; Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K. et al. 2009; Sanches PL, de Piano A, Campos RM et al., 2014]:

ՈԱՃԼ-ի զարգացման մեխանիզմները բազմապատճառ են և ներկայումս դեռ չի արժեք ուսումնասիրված չեն: Ինչպես հայտնի է, ճարպերի և գլյուկոզային նյութափոխանակության մեջ լյարդը կատարում է հիմնական դերը: ՈԱՃԼ-ը ներկայացնում է այդ նյութափոխանակության հոմեոստազի խանգարում: Ներկայումս պարզվել է, որ ՈԱՃԼ-ի պաթոգենեզում առաջին կարևոր մեխանիզմ է հանդիսանում տրիգլիցերիդների կուտակումը հեպատոցիտներում, որը նպաստում է բորբոքային մեդիատորների ակտիվացմանը և հեպատոցիտների վնասմանը, բորբոքմանը և ֆիբրոզի զարգացմանը [Colak Y, Senates E, Yesil A. et al., 2013]: Ազատ ճարպաթթուները և նրանց մետաբոլիտները նպաստում են պարզ ստեատոզի անցմանը դեպի ստեատոհեպատիտ [Sozio MS, Liangpunsakul S, Crabb D., 2010]:

Տրիգլ իցերիդների կուտակումն օրգանիզմում հաճախ հանդիսանում է գերսննդակարգի և ցածր ֆիզիկական ակտիվության հետևանք: Չնայած այն հանգամանքին, որ տրիգլ իցերիդները հանդիսանում են հարուստ լիպիդային պաշարների ձև, շատ այլ ճարպային նյութեր, ինչպես օրինակ, ազատ ճարպաթթուները, դիագրիլ գլիցերոլը, խոլեստերոլը և կերամիդները, կուտակվում են հեպատոցիտներում և առաջացնում տարբեր կենսաբանական ազդեցություններ [Alkhoury N, Tamimi TA, Yerian L, 2010]: Ավելին, այլ մետաբոլիկ դետերմինանտները կարող են նպաստել լիպոգենեզին, որը խթանվում է կարբոհիդրատների միջոցով, տրիգլիցերիդների մետաբոլիզմից մինչև շատ ցածր լիպոպրոտեիդների առաջացումով, որոնք տեղի են ունենում հեպատոցիտների միտոքոնդրիումների կատաբոլիկ ակտիվության շնորհիվ [Chalasan N, Deeg MA, Crabb DW. 2004]:

Ստեատոզը կարող է վերածվել ստեատոհեպատիտի դիֆուզ ախտահարումով և բորբոքային բջիջների ինֆիլտրացիայով [Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN, 2011]: Ներկայումս շատ հարցեր մնում են ոչ պարզաբանված, մասնավորապես՝ տրիգլիցերիդների կուտակումը հեպատոցիտներում առաջացնում է արդյոք բորբոքային և նեկրոտիկ փոփոխություններ: Որոշ հետազոտություններ ցույց են տալիս, որ լիպիդային մետաբոլիզմի տրոսիկ միջնորդանյութերի, ազատ ճարպաթթուների և բջիջների վնասման հետևանքով առաջացած ֆրագմենտար նյութերը կարող են ակտիվացնել և մոբիլիզացնել լյարդային մակրոֆագերը՝ Կուպֆերյան բջիջները, ինչպես նաև դենտրիտիկ բջիջները [Sanyal AJ. 2005]:

Այդ պարագենետիկ մեխանիզմներն առաջացնում են նեյտրոֆիլային և լիմֆոցիտային գերակտիվացում և պարոլոգիկ բորբոքային ինֆիլտրացիա:

Ներկայումս ՈԱՃԼ-ի ախտորոշման համար ամենաարդյունավետ ախտորոշման մեթոդ է հանդիսանում մորֆոլոգիական գնահատումը՝ լյարդի բիոպսիայի միջոցով: Հիմնական փոփոխություններն

ընդգրկում են ստեատոզը, հեպատոցելյուլյար վնասումը, բորբոքումը և ֆիբրոզը:

Ստատոհեպատիտի ախտորոշումը հիմնված է մակրովասկուլյար կամ միկրովասկուլյար ստեատոզի առկայության վրա, որը գերազանցում է 5%-ից ավելի հեպատոցիտների ախտահարմամբ և բլթային բորբոքմամբ: Սկզբնական շրջաններում կենտրոնական լոբուլյար բորբոքումը գերակշռում է: Պորտալ բորբոքման առկայությունը վկայում է հիվանդության հարաճման մասին: Երբ ստեատոզն առկա է, բայց բլթային բորբոքումը կամ արտաիբումը բացակայում են, այդ դեպքում պետք է ախտորոշվի ՈԱՃԼ, այլ ոչ թե ստեատոհեպատիտ, քանի որ բացակայում են ստեատոհեպատիտի մինիմալ նշանները:

Հեպատոցելյուլյար ստեատոզը հանդիսանում է հիմնական մորֆոլոգիական նշան ՈԱՃԼ-ի դեպքում և ընդգրկում է 5%-ից ավելի հեպատոցիտների զանգված [Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R. et al. 2004]: Հեպատոցելյուլյար ստեատոզը կարող է լինել ինչպես միկրովեզիկուլյար, այնպես էլ մակրովեզիկուլյար: Ստեատոզի դեպքում նկատվում է նաև ներբլթային և պորտալ բորբոքում, լիմֆոցիտային, նեյտրոֆիլային և կուպֆերյան բջիջների ինֆիլտրացիայով: Ֆիբրոզի զարգացումը ՈԱՃԼ-ի դեպքում բնութագրվում է հարսինոլսոիդալ և հարբջջային ֆիբրոտիկ փոփոխություններով [Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE., 2001]:

Ֆիբրոզը ՈԱՃԼ-ի դեպքում սովորաբար ուղեկցվում է ակտիվ նեկրոտիկ և բորբոքային ռեակցիայով: Հիվանդության հարաճման դեպքում այն կարող է բերել պերիպորտալ և այսպես կոչված կամրջային ֆիբրոզի և լյարդի ցիռոզի զարգացման [Vilar CP, Cotrim HP, Florentino GS, et al., 2013]:

ՈԱՃԼ-ի հարաճման գործընթացում մի շարք բորբոքային ցիտոկինների դերը պարզաբանված է: TNF-ն կարևոր պարագենետիկ դեր է խաղում ինսուլինոռեզիստենտականության և

ստեատոհեպատիտի զարգացման գործընթացում [Boddi M, Tarquini R, Chiostri M. et al., 2013]:

Լաբորատոր թեստերը, ինչպիսին են NF3, FIB-y և Fibrotest-ը, կանխատեսում են մահացությունը կամ մետաբոլիկ ռիսկը, այլ ոչ թե մորֆոլոգիական վիճակը [Martins MC et al., 2010]:

Էլաստոգրաֆիան համարվում է հաջող մեթոդ ժխտելու \$ֆիբրոզի և ցիռոզի հարճումը, բայց ունի սահմանափակ կանխատեսող նշանակություն և որոշիչ չէ մի շարք հիվանդների մոտ [Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al., 2008]:

Շիճուկի կենսաբանական ցուցանիշները և լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդությունը

Մի շարք հետազոտողներ առաջարկություն են արել դասակարգել ՈԱՃԼ-ը՝ օգտագործելով տարիքը, մարմնի քաշի ցուցանիշը, ինսուլինի դիմադրությունը, ասպարտամինոտրանսֆերազը ալանինամինոտրանսֆերազան (ԱՍՏ/ԱԼՏ), թրոմբոցիտների միջին ծավալը և ալբումինը, որը միտված է սուր հիվանդությունները քրոնիկ հիվանդություններից տարբերակելուն [Angulo P, Hui JM, Marchesini G. et al., 2007; Campos GM, Bambha K, Vittinghoff E. 2008; Harrison SA, Oliver D, Arnold HL et al., 2008]:

Սակայն այս պարզ ցուցանիշների մեկուսացումը ո՛չ զգայուն է, ո՛չ էլ բավականին կոնկրետ [Guha IN et al., 2006]: Չհիվանդության պաթոֆիզիոլոգիայի աճող տեմպով ուսումնասիրումը հնարավորություն է տվել ավելի կոնկրետ, մեխանիզմների վրա հիմնված կլինիկական և պարակլինիկական ցուցանիշների հետազոտման համար: Կենսաբանական ցուցանիշների բևեռումը կոնկրետ մեխանիզմների վրա է, որոնք ներառված են հիվանդության հարճման մեջ. հեպատոցիտների ապոպոզ, օքսիդատիվ սթրես, բորբոքում և \$ֆիբրոզ [Harrison SA et al., 2008]:

Բորբոքային մարկերներ

Բորբոքման ընդհանուր մարկերները, ինչպիսիք են՝ ֆերիտինը և բարձր զգայունության C-ռեակտիվ սպիտակուցը, ոչ ալկոհոլային ստեատոհեպատիտի հետզուգակցման տեղիք են տալիս [Iacobellis A, et al., 2006]:

Ադիպոցիտոկիններն ու այլ ցիտոկինները ճշգրտորեն դրսևորվում են հիվանդության առկայության և սուր լիներուփաստի հետ [Fitzpatrick E et al., 2012]: Մասնավորապես, նորագոյացության նեկրոզի α -գործոնը (TNF- α) բարձր շիճուկային մակարդակներում և ադիպոնեկտինի ցածր մակարդակը կապված են լյարդի ավելի մեծ չափի վնասների հետ [Browning JD et al., 2004]:

Այլ ադիպոցիտոկիններ, վիսֆատինն ու լեպտինը կարող են օգտակար լիներ հիվանդության կանխատեսման համար, թեպետ անհամատեղելի ապացույցների առկայություն կա: [Lemoine M.; Serfaty L; Nonalahaic fatty liver disease. Press Med:2012;(2) 169-189:] հայտնաբերել են, որ ադինոպեկտին-լեպտին հարաբերակցությունը արյան շրջանառության կանգի մոդելի գնահատման հետ համեմատելու դեպքում ինսուլինի դիմադրության ցուցանիշը հիվանդության կանխորոշման գործում 0.82 է՝ ըստ AU-ի:

[Pagano C. et al. 2006] ցույց տվեցին, որ ռեզիստինն առնչվում է ոչ ալկոհոլային ստեատոհեպատիտի սուր լիներու հետ 91 հիվանդների հետազոտման ընթացքում, սակայն մեկ այլ ուսումնասիրմամբ հայտնաբերվեց, որ ավելի ցածր է ոչ ալկոհոլային ստեատոհեպատիտ ունեցող երեխաների մոտ՝ ի համեմատաբար ստեատոզի հետ [Mandato C. et al., 2005]:

Ինտերլեյկին-6-ը և ինտերլեյկին-9-ը նույնպես ուսումնասիրվել են: Հայտնաբերվել է, որ ոչ ալկոհոլային ստեատոհեպատիտի կանխորոշման դեպքում ցուցանիշը 0.8 է [Targher G. 2006; Musso G. et al., 2011]: Ադիպոկինների մակարդակների արդյունքները, որպես հիվանդության կանխորոշիչներ, անհամատեղելի են և կարող են լիներ ոչ զգայուն կամ կոնկրետ, որպեսզի հնարավոր լինի նրանց կիրառել որպես կենսաբանական ցուցանիշներ:

Օքսիդադի սթրեսի ցուցանիշները

Օքսիդային սթրեսի ցուցանիշները, որոնք ներառում են Լիպիդային պերօքսիդացիայի նյութերը, կարող են նաև օգտակար կենսաբանական ցուցանիշներ լինել: Պետք է նշել սակայն, որ այս նյութերը համեմատաբար անկայուն են և ոչ միշտ են հեշտորեն չափվում շիճուկում: Միտոքոնդրիալ, պերօքսիմալ, CYP450, ազոտի և թթվածնի սինթետազի և միելոպերօքսիդազի ուղիների հարաբերական կարևորությունը դեռևս բացահայտված չէ [Hui JM, Farrell GC. et al., 2004]:

Մալոնային երկալ դեհիդրո, թիոբարբիտուրիկ թթուների ռեակտիվ նյութերը (ԹԹՆ) և օքսիդացված ցածր խտություն Լիպոպրոտեինը (ՑԽԼ) չափվել են որպես օքսիդատիվ սթրեսի ցուցանիշներ այն հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն ոչ ալկոհոլային ստեատոհեպատիտ որոշ խնդրահարույց արդյունքներով [Jarrar MH et al., 2008; Haukeland JW et al., 2006]:

Մոլեկուլների՝ օքսիդացված ՑԽԼ-ների և ԹԹՆ-ի փոխազդեցությունը աստղածև բջիջների հետ կարող են կարևոր լինել ֆիբրոզի զարգացման ժամանակ [Manco M et al., 2007]: Վերը նշված նյութերը սակայն ոչ սպեցիֆիկ են ՌԱՃԼ-ի համար և կարող են նկատվել նրանց բարձր ակտիվությունը միշտաբար պաթոլոգիաների դեպքում, որոնք ուղեկցվում են համակարգային բորբոքային ակտիվության հետ:

Ոչ ալկոհոլային ստեատոհեպատիտը սովորական ստեատոզից տարբերակելու կանխորոշիչ մոդելները

Միշտաբար հետազոտողների կողմից մշակվել և հաստատվել են կանխորոշիչ մոդելներ, որոնք տարբերակում են Լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային հիվանդությունը քաշի վերահսկումից կամ սովորական ստեատոզը ոչ ալկոհոլային ստեատոհեպատիտից: Գործիքների մեջ ներառված են HAIR հաշվարկներ (զարկերակային հիպերտենզիա, ալանինամինոտրանսֆերազը, ինսուլինի դիմադրություն), որն ունի 0.9 ցուցանիշ (AU) [Hui JM, Hodge A. et al.,

2004], ինչպես նաև NashTest®, որը բաղկացած է 13 փոփոխականներից՝ ներառյալ քաշ, տրիգլիցերիդներ, գլյուկոզ, α_2 -մակրոգլոբուլին և ապիլոպրոտեին A), որն ունի 0.79 ցուցանիշ ոչ ակոհոլային ստեատոհեպատիտը սովորական ստեատոզից տարբերակելու միտումով [Le D et al. 2007]:

Երբ NashTest®-ը համակցված է SteatoTest®-ի հետ (10 փոփոխականներ, որոնք ներառում են արյան թեստեր, տարիք, սեռ և մարմնի քաշի ցուցանիշ), ախտորոշիչ ճշգրտությունն ըստ այդմ բարելավվում է [Lemoine M et al., 2009]:

[Campos GM, et al. 2008] նկարագրում է ՈԱՃԼ-ի կլինիկական հաշվարկման համակարգ՝ օգտագործելով ասպարտատամինոտրանսֆերազան (ԱՍՏ), զարկերա-կային հիպերտենզիան, II տիպ շաքարային դիաբետը, ԱԼՏ, քնի օբստրուկտիվ ապնոէն: Այս համակարգն ունի 0.75 ցուցանիշ ՈԱՃԼ-ի ախտորոշման համար [Pagano C et al., 2006]: ՈԱՃԼ-ի ախտորոշումն օգտագործում է CK 18-M30 և M65 մակարդակների՝ ադիպոսեպտիկ և ռեզիստիկ հետ զուգակցում՝ ունենալով 0.91 ցուցանիշը թեստում և 0.73 ցուցանիշը վավերացման խմբերում:

Վերջերս արված մետասանալիզը ՈԱՃԼ-ի ախտահարման համար գնահատել է NashTest® և ActiTest®-ի կատարողականությունը 494 հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն ավելորդ քաշ, որտեղ ՈԱՃԼ-ն ունի 17.2% գերակայություն: ԱՍ-ը նշանակալից է եղել NASH-ի ախտահարման համար 0.84 ցուցանիշով (0.82-0.86, $p < 0.0001$) [Fitzpatrick E, Dew TK, Quaglia A. et al., 2012]:

Ոչ ինվազիվ բիոմարկերներ, ՌԻՁՅ, ՅՇ և ՄՈՏ հետազոտություններ

Ուլտրաձայնային հետազոտությունը (ՌԻՁՅ) ունի բարձր զգայունություն և այդ հետազոտության միջոցով առկա որոշակի առանձնահատկություններ ստեատոզի 30%-ից ավելի ախտորոշման համար, բայց այն բավարար ինֆորմատիվ չէ ֆիբրոզի բացահայտման համար: Քանի որ ՌԻՁՅ մատչելի է, և ճանաչայթային ազդեցութե-

յունը բացակայում է, դրա հետևանքով այն ունի լայն կիրառություն: ՌԻՁՀ հաճախ օգտագործվում է ՈԱՃԼ-ի հայտնաբերման նպատակով: ՈԱՃԼ-ի ուղտրածայնային ախտորոշման հիմքում ընկած է հեպատոցիտներում տրիգլիցերիդների կուտակման ֆենոմենը, իսկ լյարդի էխոգենությունը համեմատվում է երիկամի էխոգենության հետ [Iijima H, Moriyasu F, Tsuchiya K. 2007; Pacifico L, Celestre M, Anania C. et al. 2007]:

Այս եզրակացությունը ոչ սպեցիֆիկ է և հնարավոր է տարբերել ճարպը այլ նյութերի կուտակումներից, ինչպիսին է գլիկոգենը: Երբ համեմատել են հյուսվածքանական արդյունքները, ՌԻՁՀ-ի զգայունությունը հայտնաբերելու տրիգլիցերիդների կուտակումը 30%-ից ցածր, եղել է ավելի քիչ արդյունավետ [Abiru S, et al., 2006]:

Ուղտրածայնային հետազոտությունն առաջնային օգտագործման մեթոդն է ճարպային լյարդի հայտնաբերման և ախտորոշման մեջ [Chen CL, et al. 2014]: ՈւՁՀ-ն օգտագործվում է ասիմպտոմատիկ հիվանդների հայտնաբերման համար, որոնց մոտ առկա է լյարդային ֆերմենտների բարձրացում և որոնց մոտ կասկածվում է ՈԱՃԼ: Այն ճարպային լյարդի հայտնաբերման մեջ անվտանգ, ոչ ինվազիվ, հասանելի, ծախսարդյունավետ և ճշգրիտ մեթոդ է [Singh D, et al. 2013]: Հետազոտության ընթացքում կարող է օգտագործվել 2-5 ՄՐց ուղտրածայնային տվիչ: Աջ երիկամի էխոգենությունը ծառայում է որպես համեմատական ցուցանիշ լյարդի պարենխիմայի էխոգենության գնահատման նպատակով: Ոչ ճարպային լյարդի պարենխիմում ցույց է տրվում էխոհյուսվածքի միատարրություն, որը նման կամ ավելի բարձր էխոգենությամբ է, երբ այն համեմատվում է երիկամների և փայծաղի պարենխիմայի հետ: ճարպային լյարդը դրսևորվում է ավելի բարձր էխոգենությամբ ի համեմատ երիկամի և փայծաղի պարենխիմայի ինտրացելյունլյար ճարպի կուտակման հետևանքով [Lee SS, et al. 2014, Chen CL, et al, 2014; Saadeh S, et al. 2012]: Բացի այդ, ճարպային լյարդի ՌԻՁՀ պատկերին բնորոշ է հեպատոմեգալիան,

արրտալ և լյարդային երակների անոթային անհամասեռությունը [Obika M, et al. 2012]: ճարպային լյարդի աստիճանները (հեպատոստեատոզ) նկարագրվում են ՌԲՅ սանդղակի միջոցով և բաժանվում են 4 փուլերի ըստ ծանրության աստիճանի՝ նորմալ, միջին, միջինից ծանր և ծանր [Tsuchiya H, et al. 2013; Saadeh S, et al. 2012, Açıkel M, et al. 2009]: Երիկամի և լյարդի պարենքիմայի էխոգենություն համեմատականության հաշվարկման գործում ՈԱՃԼ-ի ՌԲՅ պատկերը բաժանվում է նորմալ, երբ բացակայում է ճարպային լյարդը (աստիճան 0) և միջին (աստիճան 1) աստիճանների, երբ առկա է ճարպային լյարդը: ՌԲՅ հաճախակի հայտնաբերվում է երկրորդ կամ երրորդ աստիճանի ստեատոզի հայտնաբերման դեպքում, բայց քիչ տեղեկատվական է առաջին աստիճանի ստեատոզի դեպքում:

Առավել դժվար է տարբերակել լյարդի \$իբրոտիկ փոփոխությունները ճարպային հեպատոզից [Saadeh S, et al. 2012]: Մի շարք հետազոտությունների արդյունքում հայտնաբերվել է, որ ՌԲՅ հետազոտությունն ավտորոշիչ է ճարպային լյարդի 60-94% դեպքերում և 84-95% համապատասխանությունն [Singh D 2013, Joseph AE, et al. 1991; Hamaguchi, et al. 2007] հայտնում են այն, որ ՌԲՅ ունի բարձր զգայունություն 91.7% և սպեցիֆիկություն 100% ճարպային լյարդի հայտնաբերման և բացառման գործում:

[Palmentieri et al. 2006] հաղորդում է ՌԲՅ հայտնաբերումների համեմատում 235 հիվանդների շրջանում լյարդի բիոպսիայի հետև գտել են զգայունություն, սպեցիֆիկություն, դրական նախատրամադրող արժեք և բացասական կանխորոշող արժեք 91%, 93%, 89% և 94% զգայունություն 30% ստատոզի գումարային հաշվարկման մեջ: Յեպատոռենալ սոնոգրաֆիկ ինդեքսը հայտնի է աջ երիկամի պարենքիմայի հարաբերակցությամբ լյարդի էխոգենությանը և առաջարկվել է իբրև ստեատոհեպատոզի չափման ցուցանիշ: Յետազոտությունները հայտնաբերում են բարձր զգայունություն (100%) և սպեցիֆիկություն (91%) ստեատոհեպատոզի ավտորոշման համար [Webb M, et al. 2009]:

Ստեատոհեպատոզի քանակական հաշվարկը ավելի ճշգրիտ է, քան ՈՒՁՅ ստեատոհեպատոզի որակական գնահատումը [Hamer OW, et al. 2006; Graif M, et al. 2000]: Չնայած ՈւՁՅ-ի առավել ություններին, ինչպիսիք են ոչ ինվազիվ, լայնորեն մատչելի, ցածր արժեքը, կլինիկական արակտիկայում լայն օգտագործումը, ներդրումը, այն ունի որոշակի սահմանափակումներ, ինչպիսիք են սահմանափակ տեսանելիությունը լյարդի քրոնիկական հիվանդությունների դեպքերում, ֆիբրոզի աստիճանի հայտնաբերման դժվարությունը ցիռոզի և ՈԱՃԼ-ի դեպքում, սարքավորումներից կախվածությունը, սահմանափակ օգտագործումը և ցածր զգայունությունը ճարպակալում ունեցող հիվանդների շրջանում 20%-30% դեպքերում [Chen CL, et al. 2014 ; Khov N, et al. 2014]:

[Ijima, et al. 2007] հետազոտության մեջ օգտագործվել է ՈՒՁՅ կոնտրաստավորումը՝ սովորական ստեատոհեպատոզը ՈԱՃԼ-ից տարբերակելու համար: Հետազոտողները հայտնաբերել են նշանակալի ֆիբրոզի բարձրացում ՈԱՃԼ-ով հիվանդների մոտ Լեվոլիստ կոնտրաստի ընդունման դեպքում: Հետագա կլինիկական և տեխնիկական հետազոտությունները նպաստել են ՈՒՁՅ սահմանափակումների նվազեցմանը և կատարելագործմանը:

Ստեատոհեպատոզի համակարգչային շերտագրման (ՅԾ) հետազոտության կատարումը հիմնված է լյարդի պարենխիմայի տարբեր ստորաբաժանումներում մարման աստիճանի ֆենոմենից, որն անվանվում է Յունսֆիլդի անկյուն (Hus) [Lee SS, et al. 2014]: Հիմնական հետազոտումը լյարդի ճարպային կուտակման աստիճանի հաշվարկման նպատակով նախվ ՅԾ հետազոտությունն է, որը հնարավորություն է տալիս առավել լավ գնահատել լյարդի մթազնումը [Obika M, et al. 2012 ; Kodama Y, et al. 2007]: Յյունսվածքների ռենտգենյան ճառագայթների ներթափանցման ֆիզիկա-կան բնութագրի հիման վրա չափվում է անսահմանափակ ՅԾ ներթափանցումը [Kodama Y, et al. 2007]: ՅԾ հետազոտության դեպքում ավիքի սպառման աստիճանը կախված է լյարդում ճարպի կուտակման

աստիճանից: Ալիքի հատկությունները կորցնելու հատկանիշի շնորհիվ, որը հիմնված է կոնտրաստավորման նյութի և սկանավորման ժամանակահատվածի հիման վրա, նախվ ՅՇ մեթոդն ավելի հաճախ է օգտագործվում ի համեմատ կոնտրաստավորվող ՅՇ մեթոդի [Lee SS, et al. 2014; Chen CL, et al. 2014]: Նախվ ՅՇ հետազոտությունը կարող է հատկապես օգտագործվել փոխապատման ճարպային դոնորական լյարդի ճարպային ստեատոհեպատոզի գնահատման համար: Երեք տեխնիկական մեթոդ է օգտագործվում ճարպային լյարդի ՅՇ հետազոտության դեպքում. առաջինը՝ արժեքների բացարձակ չափումը (HU- ներում), երկրորդ՝ տարբերության ռարժեքները լյարդի և փայծաղի միջև [Kodama Y, et al. 2007; Park SH, et al. 2006], երրորդ՝ լյարդի կորուստների նվազեցման այս արժեքների հարաբերակցությունը նորմալ լյարդին, որն ունի մոտավորապես 50-65 բացարձակ չափում (HU) ցողունային արժեք, որը մոտ 8-10 բացարձակ չափումով (HU) բարձր է, քան նորմալ փայծաղում [Chen CL, et al. 2014]:

Եթե լյարդի թուլացման ֆենոմենը (48 HU) բացարձակ չափումից պակաս է, ճարպային լյարդի ինֆլիտրացիան ախտորոշվում է [Lee SW, et al. 2007]: Նախվ ՅՇ հետազոտությունով, երբ լյարդի սառեցման արժեքները 40-ից պակաս բացարձակ չափում է կամ լյարդ-փայծաղ փոխհարաբերության տարբերությունը 10 HU բացարձակ չափումից փոքր է, խիստ կանխատեսելի է ստեատոհեպատոզի ախտորոշումը [Singh D, et al. 2013; Schwenzler NF, et al. 2009]: Կրկնակի Էներգետիկ ՅՇ-ն ունի առավել մեծ օգտագործում կլինիկական պրակտիկայում: Այն կարող է տարբերակել տարբեր քիմիական կոմպոնետները հյուսվածքներում և կարող է օգտագործվել ճարպային շերտի կուտկման հաշվարկման գործընթացում:

Յետազոտությունները ցույց են տվել, որ 10 բացարձակ չափման միավորի ավելի լինելու դեպքում 80-ից 140 Կգ/Վտ արտենցիալ Էներգիայի առկայության դեպքում ախտորոշվում է լյարդի ճարպային ինֆլիտրացիա 25% դեպքերում [Singh D, et al. 2013;

Raptopoulos V, et al. 1991]: ՅՇ հետազոտությունն արագ իրականացվող շերտագրային մեթոդ է, սակայն պետք է հաշվի առնվի ռադիացիոն ակտիվությունը: ՅՇ հետազոտությունն առավել հաճախ օգտագործվում է 2-3-րդ աստիճանի ստեատոզի հայտնաբերման համար, բայց ոչ ինֆորմատիվ է առաջին աստիճանի ճարպային լյարդի հայտնաբերման դեպքում: Լյարդի պարենխիմատոզ փոփոխությունների հայտնաբերումը, ինչպիսիք են երկաթի և գլիկոգենի կուտակումը լյարդի մակերեսին, դեղորայքային ակտիվությունները, որոնք կարող են առաջանալ ամֆոդարոնի և մետատրեքսատի կիրառումից, սուր հեպատիտները և սուր տոքսիկ հեպատիտները ՅՇ հետազոտության միջոցով դժվար են ակտորոշվել [Chen CL, et al. 2014; Pickhardt PJ, et al. 2012; Park YS, et al. 2011]: Այն հիվանդների շրջանում, ովքեր ունեն հեմոքրոմատոզ և հեմոսիդերոզ ճարպային ինֆիլտրացիայի հայտնաբերումը կարող է դժվարացած լինել [Limanond P, et al. 2004]:

Մագնիսառեզոնանսային հետազոտությունն (ՄՌՅ) առավել զգայուն համակարգչային մեթոդ է ճարպային լյարդի հայտնաբերման և որակավորման համար, անգամ ճարպի միկրոսկոպիկ քանակության դեպքում: Այս հետազոտության առավելությունն է նաև վերջինիս անվտանգությունը՝ ռադիացիայի բացակայում:

ճարպային ինֆիլտրացիայի աստիճանը կարելի է հաշվարկել քանակական սանդղակներով: Հավաստի կորելյացիաներ են հայտնաբերվել ՄՌՏ հետազոտության և հիստոլոգիական հետազոտությունների միջև ՈԱՃԼ-ով հիվանդների շրջանում:

Այն կարող է հայտնաբերել լյարդի 3%-ից քիչ ստեատոզը [Fishbein M, et al. 2005]: ՄՌՏ հետազոտության տեխնիկական կիրառումը կատարվում է երկու ուղղություններով՝ տարբերակելու ճարպում լուծելի սպիտակուցները ջրում լուծելիներից, որը համարվում է քիմիական ֆենոմեն: Նշված տարբերակումը ի հայտ է գալիս այն հյուսվածքներում, որոնք պարունակում են ճարպ և

ջուր, որտեղ կարող է կորել հաղորդիչ ինտենսիվությունը, երբ արոտոնայ ին մագնիտացումը հակառակվում է շերտագրման փուլին: Լյարդի նորմալ պարենքիման ցույց է տալիս նմանատիպ ինտենսիվության ազդակ \$ազային փուլում և \$ազային փուլից դուրս: Ազդակի ինտենսիվության նվազումը կարող է հետազոտվել \$ազային փուլից դուրս և կատարվել համեմատում \$ազային փուլի հետ: Լյարդի նորմալ պարենքիմայի դեպքում դիտվում է նմանատիպ ազդակի ինտենսիվություն և \$ազային փուլում և \$ազային փուլից դուրս, ճարպային շերտի կուտակումը նվազեցնում է ազդակի ինտենսիվությունը \$ազային փուլից դուրս տարբեր աստիճանի ճարպային ինֆիլտրացիայից կախած [Pilleul F, et al. 2005]: Մագնիսառեզոնանսային սպեկտրոսկոպիան ոչ ինվազիվ եղանակով ճարպային Լյարդի հայտնաբերման ճշգրիտ մեթոդներից է [Cassidy FH., et al. 2009]:

ՄՌՏ հետազոտությունը կարող է տեղեկություն տալ նորմալ օրգանի քիմիական կառուցվածքի և Լյարդի ճարպային փոփոխությունների մասին, ինչպիսին է ՈԱՃԼ: Այն գործնականում կիրառվում է բազմաթիվ դեպքերում, ինչպիսին է փոխապատաստող դոնորին Լյարդի բիոպսիա կատարելու և փոխարինելու դեպքում և մետաբոլիկ համախտանիշով ու ճարպակալմամբ հիվանդների շրջանում երկարատև բուժման արդյունավետությունը գնահատելու նպատակով: Մագնիսառեզոնանսային սպեկտրոսկոպիան հաշվարկում է արոտոնների ազդակները որպես \$ուսկցիա իր ռեզոնանսային հաճախականությամբ և ցույց է տալիս բազմաթիվ պատկերներ տարբեր տեղակայումներով: Մագնիսառեզոնանսային սպեկտրոսկոպիան ցույց է տալիս հստակ կորելյացիա եզրակացության և Լյարդի բիոպսիայի միջև: Այն անվանվում է օպտիմալ շերտագրման մեթոդ՝ հեպատոցիտում տրիգլիցերիդի կուտակման աստիճանը գնահատելու համար [Szczepaniak LS, et al. 2005]:

Լյարդի ֆիբրոզի և ոչ ալկոհոլային ստեոտիպատի ոչ ինվազիվ գնահատումը հիմնականում կարող է կատարվել նաև ՌԲՁՅ

և ՄՌ-ԷԼ աստղագրաֆիայի միջոցով: Երկու մեթոդներն էլ գնահատում են Լյարդի ԷԼ աստիկոլոթյունը՝ չափելով թափանցող պիքի արագությունը, օգտագործելով ՌԲՅ կամ ՄՌ սարքավորումները: ՌԲՅ ԷԼ աստղագրաֆիայի մի քանի մեթոդներ են սահմանվել: Դրանք ներառում են կարճատև ԷԼ աստղագրաֆիան, թափանցող պիքի գերծայնային ԷԼ աստղագրաֆիան, ակուստիկ ճառագայթման ուժի խթանի ԷԼ աստղագրաֆիան /ԱՃՈԻԽ/ և տեղում կատարվող Լյարդի հյուսվածքի ԷԼ աստղագրաֆիան: Կարճատև ԷԼ աստղագրաֆիան /Ֆիբրոսկան/ իրականացվում է պուլսետ ՌԲՅ-ի միջոցով և չափում է Լյարդի ԷԼ աստիկոլոթյունը՝ որպես Լյարդի ներծծման ընդարձակման գործառույթ: Այն կարող է բարձր ճշգրտությամբ հայտնաբերել Լյարդի ցիռոզ, սակայն ֆիբրոզի վաղ փուլերում ճշգրտությունը նվազում է [Talwalkar, et al. 2007; Friedrich, et al. 2007]:

Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել բարձր ճշգրտության ցուցանիշներ սուր Լյարդի ֆիբրոզի միջին սրության Լյարդի ֆիբրոզից տարբերելու մեջ 88-100% զգայունությամբ և 75-100% հստակությամբ [Friedrich, et al. 2007; Nobili et al. 2008; Orlicchio, et al. 2012; Palmeri, et al., 2011]: 246 ոչ պկոհոլային ճարպային Լյարդի հիվանդների մասնակցությամբ կատարված ուսումնասիրությունում, օգտագործելով ՌԲՅ ԷԼ աստղագրաֆիան միջին աստիճանի ֆիբրոզի ախտորոշման համար, զարգացող ֆիբրոզը և ցիռոզը համապատասխանաբար ունեին 0,84, 0,93 և 0,95 ցուցանիշները: Յուրյց է տրվել, որ վերահսկվող ցնցումային պարամետրը /ՅՎՊ/ ոչ ինվազիվ մեթոդ է Լյարդային ստեատոզի հայտնաբերման և չափման համար: ՅՎՊ-ի մեխանիզմն ուղտրածայնի ամպլիտուդայի կրճատումն է, որը կարող է գնահատվել այնպես, ինչպես այն ընդլայնվում է Լյարդի հյուսվածքով՝ օգտագործելով նույն ռադիո-հաճախականության տվյալները, որ օգտագործվել են ֆիբրոսկանի միջոցով Լյարդի կոշտությունը որոշելիս /Էխոսենս; Փարիզ, Ֆրանսիա, ուղտրածայնի վրա հիմնված վիբրացիայով կարգավորվող կարճաժամկետ ԷԼ աստղագրաֆիայի սարք է/ [Chan WK, et al. 2014]: Առանց պաթոլոգիկ

փոփոխությունների լյարդի շարժման կոշտությունը 6,5-ից 7 կիլոպասկալի միջև է տատանվում: ԱՃՈԻԽ-ը կատարվում է նույն ձևով. այն չափում է շարժման արագությունը: Նորմայում լյարդով անցման արագությունը 1 մ/վ է: Այդ արագությունը նվազում է, երբ կա ճարպի ինֆիլտրացիա: Կարճատև էլաստոգրաֆիայի մյուս այլընտրանքային մեթոդներն այս պահին հազվադեպ են կիրառվում: Պարզվում է, որ ՄՌՏ էլաստոգրաֆիան լյարդի ֆիբրոզի գնահատման մեջ ավելի գերակա է կարճատև էլաստոգրաֆիայի նկատմամբ: Այն գնահատում է լյարդի մեծ չափերը և անկախ է ճարպության ինֆիլտրացիայի ազդեցությունից [Huwart L., et al. 2008]: Այնուամենայնիվ, ոչ ակոհոլային ճարպային լյարդ հիվանդությունն ունեցողների մոտ տվյալները շատ սահմանափակ են: Ավելին, դրանց դժվար հասանելիությունը և բարձր արժեքը սահմանափակում են դրանց օգտագործումը կլինիկական պրակտիկայում և ՄՌՏ էլաստոգրաֆիայի ավելի շատ ուսումնասիրությունների կարիք կա: Ամփոփելով ռադիոլոգիական մեթոդների գնահատումը՝ կարելի է ասել, որ նրանք թույլ են տալիս իրականացնել լյարդի ճարպի և՛ որակական, և՛ քանակական պարզաբանում: ՈԲՁՅ-ն ապահով, համեմատելիորեն ավելի մատչելի, հեշտությամբ հասանելի մեթոդ է ՈԱՃԼ հետազոտության համար առանց հակացուցումների: Չնայած առաջին աստիճանի ստեատոզի դեպքում սահմանափակ լինելուն և որոշ գործոնների դեպքում փոփոխություններին (գազեր և ճարպակալում համարվում են հիմնական թերություններ)՝ այն նախընտրելի մեթոդ է: ՅՇ ունի գերազանց սպեցիֆիկություն, բայց ցածր զգայունությունն առաջին աստիճանի ճարպային լյարդի նկատմամբ: Յատկապես հիվանդների երկարատև հետապաքինման համար ՅՇ գլխավոր թերությունը ճառագայթման բարձր աստիճանն է: ՄՌՏ-ն այս պահին ՈԱՃԼ-ի փոփոխման համար օգտագործվող ռադիոլոգիական մեթոդներից ամենաճշգրիտն է: ՄՌՏ և մագնիսառեզոնանսային սպեկտրոսկոպիայի տեխնիկական օպտիմալացումը կբերի

ախտորոշիչ բարձր ճշգրտության, և այս մեթոդները գուցե փոխարինեն լյարդի բիոպսիային: Հետազոտությունների ՈԻՁԷԼ աստղագրաֆիան և ՄՌՏ ԷԼ աստղագրաֆիան կարող են ախտորոշել լյարդի ֆիբրոզը, որն ուղեկցվում է ՌԱՃԼ-ի հետևյալ կարող է դեր խաղալ ոչ ալկոհոլային ստեատոհեպատիտի բնութագրման մեջ: Այնուամենայնիվ, ստեատոհեպատոզի և ստեատոհեպատիտի ախտորոշման մեջ ռադիոլոգիական մեթոդների զգայունությունը ու հստակությունը բարձրացնելու համար հետազոտությունասիրությունների կարիք կա:

Համակարգչային շերտագրությունը (ՀՇ), որը հազվադեպ է օգտագործվում ՌԱՃԼ-ի գնահատման համար, չի կիրառվում երեխաների մոտ, քանի որ ունի իոնացնող ճառագայթման ազդեցություն: Մագնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիկ հետազոտությունը (ՄՌՏ) կիրառելի է ինչպես մեծահասակների, այնպես էլ երեխաների մոտ լյարդի ճարպային փոփոխություններն ախտորոշելու նպատակով [Wieckowska A et al., 2008; Sanyal AJ, 2005; Yesilova Z et al., 2005; Chalasani N et al., 2004]: Այն կիրառվում է նաև միակողմանի ճարպային փոփոխությունների գնահատման համար, որը մեծագույն ճշտությամբ ուսումնասիրության մեթոդ է, սակայն ՌԱՃԼ-ի այլ առանձնահատկություններ չի կարող գնահատել [Fishbein M. et al. 2005]:

Այլ մեթոդներում ներառում են ՄՌՏ ԷԼ աստղագրաֆիան, որն ունի բարձր զգայունություն (>85%) և սպեցիֆիկություն (>90%) ֆիբրոզի գնահատման համար [Fromenty B, et al., 2004]:

Այս տեխնիկան կարող է լինել նախընտրելի ՌԱՃԼ-ի ախտորոշման համար: Սակայն տարբեր հեղինակներ [Iijima H et al., 2007; Dixon JB et al., 2001; Felice MS et al., 2000; Munteanu M et al., 2008; Campos GM et al., 2000; Saadeh S et al., 2002; Fishbein M et al., 2005; Radetti G et al., 2006; Burgert TS et al., 2006; Pacifico L et al., 2007; Talwalkar JA et al., 2008] հայտնում են, որ ՄՌՏ ԷԼ աստղագրաֆիայի օգտագործումը, ի հակադրություն ուղտրաձայնային հետազոտության, նվազեցնում է միկրոլիպիդային կուտակումների և միկրոնոդուլյար ֆիբրոզի

աստիճանի գնահատումը: Այսպիսով, գրականության վերլուծությունը լյարդային ճարպային հեպատոզի տարբեր մեթոդների փստորոշիչ նշանակության վերաբերյալ ցույց է տալիս, որ ուլտրաձայնային մեթոդը համարվում է պարզ, մառչելի, անվտանգ, բարձր զգայնության ընտրության գործիքային հետազոտություն և ճարպային լյարդի առկայությունը փստորոշելու համար:

1.2. Ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդի և սրտանոթային ռիսկերի

զարգացմանը նպաստող գործոններ

Ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդի հիվանդությունը դարձել է առավել տարածված լյարդի հիվանդության պատճառարևմտյան երկրներում: Ոչ ալկոհոլային ստեատոհեպատիտի և ֆիբրոզի զարգացումը նույնացնում է սրտանոթային հիվանդությունների և լյարդի հետ կապակցված մահվան ռիսկի խումբը [Yamashita H et al., 2001]:

Ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդի հիվանդությունը (ՈԱՃԼ) ի հայտ է գալիս որպես առաջատար գործոն քրոնիկ լյարդի հիվանդությունների զարգացման պատճառ երեխաների և դեռահասների շրջանում Միացյալ Նահանգներում [Hesham A-Kader H, 2009; Sanches PL, de Piano A, Campos RM, et al. 2014]:

Մի շարք տվյալներ վկայում են, որ երեխաների ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդի առաջընթացից մինչև ցիռոզի զարգացումը, որոնք կարող են ի վերջո բարձրացնել լյարդի հետ կապված մահացության ռիսկը, ավելի մտահոգիչ է այն գիտակցումը, որ սրտանոթային ռիսկի զարգացումը և առաջացումը բարձր է երեխաների և դեռահասների շրջանում, ինչը կապված է լյարդի ճարպային փոփոխության հետ: Մանկական ճարպային լյարդի հիվանդությունը հաճախ ցուցադրվում է հիստոլոգիական նույնատիպ օրինակով, որը հայտնաբերվել է նաև մեծահասակների

մոտ [Ma L, Robinson LN, Towle HC, 2006; Willy PJ et al., 1995; Huang Y et al., 2010; Cha JY, Repa JJ, 2007]:

Մի շարք հետազոտություններ ցույց տվեցին, որ ՌԱՃԼ-ը կապված է ինսուլինոռեզիստենտության հետ և հանգեցնում է հակալիպոլիդեմիկ ազդեցության ինսուլինի և ճարպային հյուսվածքի հետ՝ ազատ ճարպաթթուների ավելացմամբ (FFAs) [Lautamäki R, Borra R, Iozzo P. et al. 2006; Sozio MS, Liangpunsakul S, Crabb D. 2010]:

Ազատ ճարպաթթուների աճը նպաստում է միտոքոնդրիալ դիսֆունկցիայի և լիպոտոքսիկության զարգացմանը: Ավելին, ՌԱՃԼ-ի հետ միասին ավելանում է էկտոպիկ ճարպի կուտակումը սրտամկանի և ենթաստամոքսային գեղձի մակերեսներին: Դավերանայում է այն մեխանիզմները, որոնք առնչվում են ՌԱՃԼ-ի և նյութափոխանակության սինդրոմի և դիսլիպոլիդեմիայի հետ, և նրա հետ համատեղ սրտանոթային հիվանդության զարգացմանը [Costet P et al., 1998; Domenici FA et al., 2013; Dongiovanni P, Valenti L. 2013]:

Ինչպես հայտնի է, տրադիցիոն սրտանոթային ռիսկի գործոնների առկայությունը գերակշռում է ՌԱՃԼ-ով հիվանդների մոտ: Մի շարք ռիսկի գործոնները, ինչպիսիք են ինսուլինոռեզիստենտությունը, ճարպակալումը, հիպերգլիցերիդեմիան բարձրացնում են սրտանոթային հիվանդությունների զարգացման ռիսկը [Kotronen A, Yki-Järvinen H, 2008; Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, et al., 2009]:

Ինսուլինոռեզիստենտության զարգացումը և հարաճումը հանդիսանում է կարևոր օղակ ՌԱՃԼ-ի խթանմանը գլյուկոզի, ազատ ճարպաթթուների և լիպոպրոտեինների մետաբոլիզմի խանգարման հետևանքով:

Բջջային ազատ ճարպաթթուների տրանսպորտի խանգարումը հիպերինսուլինեմիայի հետևանքով նպաստում է էկտոպիկ ճարպի վերաբաշխմանը դեպի լյարդ և կմախքային մկաններ: Այդ երևույթը նպաստում է ինսուլինի նկատմամբ ընկալելիության էլ ավելի

խախտմանն այդ հյուսվածքներում և կարդիոմետաբոլիկ փոփոխություններին խորացմանը [Mandato C, Lucariello S, Licenziati MR, et al., 2005; Kotronen A, Yki-Järvinen H, 2008]:

ՈԱՃԼ-ով հիվանդների շրջանում աթերոսկլերոզն առավել լայն տարածում ունի, ինչը ցույց է տրվել մի շարք հետազոտություններով, որտեղ քնային զարկերակի ինտիմիա-մեդիալ հաստությունն ավելի բարձր է [Agarwal AK, Jain V, Singla S, et al. 2011]: ՈԱՃԼ-ը նպաստում է աթերոսկլերոզի զարգացմանը, օքսիդատիվ պրոցեսների, մասնավորապես՝ ՑԽԼ և ապոպոզի ակտիվացմանը, աթերոսկլերոտիկ վահանակի ձևավորմանը՝ ԳԳՏ-ի գերակտիվացման հետևանքով [Gaudio E, et al. 2012]:

ՈԱՃԼ-ը նպաստում է համակարգային բորբոքմանն ու էնդոթելիալ դիսֆունկցիայի ակտիվացմանը [Colak Y et al., 2012]: V Jaruvongvanich-ի և համահեղինակների կողմից (2017) ուսումնասիրվել են MEDLINE-ում և EMBASE-ում հրատարակված հետազոտությունները, որոնք վերաբերվում են ՈԱՃԼ-ի և զարկերակների կարծրության (կոշտության) զարգացման փոխկապակցվածությանը: Չարկերակների կարծրությունը որպես աթերոսկլերոզի մարկեր որոշվել է պուլսային ալիքի արագության ցուցանիշով և արագացման ինդեքսով: Ուսումնասիրության մետաանալիզը կատարվել է 12 հետազոտությունների տվյալների հիման վրա, որոնք ներառել են ընդհանուր առմամբ 9351 ՈԱՃԼ-ով և 17684 ստուգիչ խմբի հիվանդներ: ՈԱՃԼ-ը ուղեկցվել է բարձր զարկերակային կոշտությամբ՝ ի համեմատ ստուգիչ խմբի հիվանդների: Այս տվյալները ակնհայտ վկայում են ՈԱՃԼ-ի պրոաթերոսկլերոտիկ, հիպերտենզիվ պաթոգենետիկ ազդեցության մասին:

Ըստ գրականության տվյալների՝ մինչև 70%-ը ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդի հիվանդության դեպքերում լյարդի ֆերմենտների մակարդակը արյան մեջ կարող է լինել նորմալ, իսկ ուլտրաձայնային հետազոտությունն ավտորոշիչ նշանակություն է

ձեռք բերում 30%-ից ավելի լյարդային ախտահարման դեպքում [Younossi ZM et al., 2011]:

Մի շարք հետազոտություններ ցույց են տվել գամմա-գլուտամիլ տրանսֆերազի (ԳԳՏ) բարձր կոնցենտրացիայի և սրտանոթային մահացության միջև փոխկապակցվածությունը 12 տարվա դիտարկման ժամանակահատվածում ՈԱՃԼ-ի դեպքում [Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH, 2000]: Սակայն ԳԳՏ-ն օքսիդատիվ սթրեսի գերակտիվացման հետևանքով հայտնաբերվում է աթերոսկլերոտիկ վահանիկներում և հանդիսանում է աթերոսկլերոտիկ ակտիվացման սուբոգտոցուցանիշներից մեկը [Suzuki A et al., 2005]: Չափի առեւելով այն հանգամանքը, որ սրտանոթային հիմնական ռիսկի գործոնները գերակշռում են նաև ՈԱՃԼ-ի դեպքում՝ մի շարք հետազոտողների կողմից օգտագործվել է ռիսկի կանխորոշիչ գնահատման սանդղակ:

ՈԱՃԼ-ով հիվանդների շրջանում առկա են ՍԻՅ-ի ռադիոլոգիական դրսևորման նշաններ՝ հայտնաբերված կորոնարոանգիոգրաֆիկ նշանակալի նեղացումներ, կորոնար կալցիումի մակարդակի բարձրացում [Hamaguchi M et al., 2005]:

Ինչպես շաքարային դիաբետով հիվանդների, այնպես էլ ոչ դիաբետիկ հիվանդների մոտ ցույց է տրվել ՈԱՃԼ-ի և Էնդոթելիում-կախյալ անոթալայնիչ ֆունկցիայի միջև կապը: Վերոնշյալը վկայում է այն մասին, որ ՈԱՃԼ-ի դեպքում առկա է Էնդոթելիալ դիսֆունկցիա, որն աթերոսկլերոզի պաթոգենետիկ կարևոր մեխանիզմներից մեկն է [Whalley S, et al., 2007]:

Ներկայացված տվյալները վկայում են այն մասին, որ ՈԱՃԼ-ի հարաճումը նպաստում է սրտանոթային և մետաբոլիկ ռիսկի բարձրացմանը մի շարք պաթոֆիզիոլոգիական մեխանիզմների ակտիվացմամբ՝ ենթակլինիկական բորբոքման ակտիվացմամբ, Էնդոթելիալ դիսֆունկցիայի զարգացմամբ, օքսիդատիվ սթրեսի ակտիվացմամբ, գլյուկոզի և ճարպաթթուների մետաբոլիզմի խանգարմամբ [Whalley S, et al., 2007]: Ներկայումս կլինիկական

արակտիկայ ու մբացակայ ու մ է զգայ ու ն ախտորոշիչ ցուցանիշների կիրառումը ՈԱՃԼ-ի ախտորոշման համար:

Ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդի հիվանդությունը խիստ տարածված է (15%-ից 45%-ը) ժամանակակից հասարակության շրջանում, միայն 10%-ից մինչև 25% դեպքերում կարող է զարգացնել լյարդի ֆիբրոտիկ փոփոխությունների՝ հանգեցնելով ցիռոզի, վերջին փուլի լյարդի հիվանդության կամ լյարդի քաղցկեղի [Sozio MS, Liangpunsakul S, Crabb D, 2010]: Ֆիբրոզի զարգացման ամենանշանակալի նպաստող գործոնը ոչ ալկոհոլային ստեատոհեպատոն է [Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH., 2003; Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE., 2001]: Ստեատոզի բնորոշ հատկանիշներն են՝ լյարդի դեգեներացիան (բալոնային դիստրոֆիա, Մալորիի մարմնիկներ) և խառը բորբոքային բջիջների ներծծումը [Ludwig J et al., 1980]: Թեև ենթադրվում է որոշ փոխկապակցվածությունն ստեատոհեպատոտի և մետաբոլիկ գործոնների (հավելյալ սնունդ, ինսուլինոռեզիստենտություն, հիպերգլիկեմիա, մետաբոլիկ սինդրոմ, հիպերլիպիդեմիա) միջև, քիչ է հայտնի բորբոքային ակտիվացման նշանակության վերաբերյալ լյարդի ճարպային փոփոխության զարգացման և ֆիբրոզենեզի հարցում: Մենք ներկայացնում ենք ապացույցներ, որ լյարդի բորբոքումն ունի կանխորոշիչ նշանակություն ՈԱՃԼ-ի զարգացման հարցում: Յեպատոցիտների վնասումը, տքսիկ լիպիդային մոլեկուլների կուտակումն առանցքային դեր են կատարում բնածին իմունոսիտի ակտիվ ներգրավման գործընթացում՝ առաջացնելով բորբոքային ակտիվություն կուպերյան բջիջների (ԿՊՖ), նեյտրոֆիլների միջոցով [Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH, 2011]: Յիմնական բորբոքային ազդանշանային ուղիները և ՈԱՃԼ-ը կարևոր գործոն են հանդիսանում Կուպերյան բջիջների և KAPPA B (NF-κB) և q-Jun N-տերմինալ կինազի (JNK) ակտիվացման համար: Այդտեղ ներառվում են կաչող մոլեկուլները, հեմոկինները, ցիտոկինները և բջջային ապոպտոզի ակտիվացումը: Toll-like receptors (TLRs) շարունակում է ակտիվանալ, որն ակտիվացնում է

բորբոքումը՝ բերելով լյարդի և աղիքային միկրոֆլորայի պատասխաններին, բորբոքված հյուսվածքի և շրջանառության բորբոքային բջիջների ազդեցությամբ [Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH, 2011; World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2012; Neuschwander-Tetri BA, 2005; Argo CK, Caldwell SH, 2009; Brown MS, Goldstein J, 1997]:

Լյարդի բիոպսիան մնում է ոսկե ստանդարտ ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդի ախտորոշման համար: Սակայն լյարդի ախտորոշման աստիճանը ճշտելու համար ոչ ինվազիվ բիոմարկերներ են անհրաժեշտ [Langin D, 2006], ինչը կարող է հեշտացնել կլինիկական ախտորոշումը:

Պաթոմորֆոլոգիական մեխանիզմները, որոնց միջոցով ՈԱՃԼ-ը նպաստում է աթերոսկլերոզին և սրտանոթային հիվանդությունների զարգացմանը լիարժեք ուսումնասիրված չեն [Hooper AJ, Adams LA, Burnett JR, 2011]: ՈԱՃԼ-ը, Ո տիպ շաքարային դիաբետը, մետաբոլիկ համախտանիշը և սրտանոթային հիվանդություններն ունեն մի շարք նմանատիպ ախտածին մեխանիզմներ և նույնատիպ ռիսկի գործոններ [Bandsma RH et al., 2008]: Այնուամենայնիվ, վերը նշված հիվանդության ներդրումը սրտանոթային բարդությունների զարգացման մեջ դժվար է որոշել և տարբեր անձանց մոտ կարող է տարբերվել: Ներկայումս պարզ է, որ ՈԱՃԼ-ը ուղեկցվում է աթերոզեն լիպիդային պատկերով, մասնավորապես՝ տրիգլիցերիդներով հարուստ շատ ցածր խտության լիպոպրոտեինների մակարդակների բարձրացմամբ [Schwimmer JB. et al., 2009; Hesham A-Kader H, 2009]:

Ինսուլինը նորմայում ընկճում է աղիքով հյուսվածքի լիպոլիզը հիմնական աղբյուրը լյարդում ազատ ճարպաթթուների ցեզվիցերիդների սինթեզի և լյարդից շատ ցածր խտության լիպոպրոտեինների սեկրեցիան:

Ինսուլինոռեզիստանության պայմաններում նկատվում է այդ լիպոպրոտեինների կոնցենտրացիայի բարձացում արյան պլազմայում: Որպես հետևանք, զարգանում է բարձր խտության լիպոպրոտեինների մակարդակի նվազում և ցածր խտության լիպո-

արոտեիսների կոնցենտրացիայի բարձրացում [Browning JD et al., 2004; Bambha K et al., 2012; Speliotes EK et al., 2012; Romeo S et al., 2008; Zain SM et al., 2012]:

Մի շարք հետազոտություններ ցույց են տվել, որ ինսուլինոռեզիստանտությունը էնդոթելիալ մակարդակում տեղի է ունենում ՌԱՃԼ-ի զարգացման վաղ շրջաններում, սակայն բորբոքային գործընթացում դեռ բացակայում է [Dubuquoy C et al., 2011]:

Մյուս կարևոր գործոնները, որոնք կարևոր դեր են խաղում իրենց հակաաթերոսկլերոտիկ ազդեցությամբ և որոնց ակտիվությունը ՌԱՃԼ-ի դեպքում նվազած է, ադիպոկիններն են: Ադիպոնեկտինը ակտիվացնում է ցիրկուլյատոր անգիոգեն գործոնները: Մեկ այլ մեխանիզմ, որը կարող է նպաստել սրտանոթային բարդությունների զարգացմանը ՌԱՃԼ-ի դեպքում, դա բորբոքային միջնորդանյութերի քրոնիկ գերակտիվացումն է [Chamoun Z et al., 2013; Hernaez R et al., 2013; Rogue A, et al., 2011]:

Հայտնի է, որ վիսցերալ ճարպի առկայությունը փոխկապակցված է լյարդային ճարպի զարգացման հետ [Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N. et al., 2005]: Այդ փոխկապակցվածությունը պատահական չէ, եթե հաշվի առնենք, որ լյարդային տրիգլիցերիդների սինթեզի համար ՌԱՃԼ-ի դեպքում հիմնական աղբյուր են հանդիսանում արյան պլազմայի ազատ ճարպաթթուները: Այս մեխանիզմները բացատրում են մետաբոլիկ համախտանիշի և ՌԱՃԼ-ի միջև փոխկապակցվածությունը, ինչպես նաև՝ ինչու է որովայնի շրջագծի ցուցանիշը հանդիսանում կարևորագույն ախտորոշիչ նշան ախտորոշելու համար մետաբոլիկ համախտանիշը Միջազգային դիաբետի ֆեդերացիայի ուղեցույցներում [Khot UN, Khot MB, Bajzer CT. et al., 2003]: Մի շարք հետազոտություններ ցույց են տալիս փոխկապակցվածություն կենտրոնական ճարպակալման և սրտանոթային մահացության միջև [Neuschwander-Tetri BA. 2005; Sanches PL, de Piano A, Campos RM, et al., 2014]:

Հարցը՝ արդյոք վիսցերալ ճարպն է առաջացնում բարձր մահացության ռիսկ, թե՞ ճարպային լյարդը՝ պարզաբանելու կարիք ունի: Պետք է նշել, որ վիսցերալ ադիպոզ ճարպի լիպոլիզը ինսուլինոռեզիստենտության հետևանքով նպաստում է ազատ ճարպաթթուների մեծ քանակության անցմանը արրտալ համակարգով անմիջական դեպի լյարդ, որը և բերում է ճարպի քանակության բարձրացմանը լյարդում: Ըստ Կվեբեկի սրտանոթային հետազոտության տվյալների, ազատ ճարպաթթուների բարձր քանակությունը նպաստում է սրտի իշեմիկ հիվանդության ռիսկի բարձրացմանը մինչև երկու անգամ [Fitzpatrick E, Dew TK, Quaglia A, et al., 2012; Hui JM, Hodge A, Farrell GC., et al., 2004]: Վիսցերալ ճարպը, լինելով մետաբոլիկ ակտիվ սեկրետոր, ակտիվ հյուսվածք է՝ արտադրելով ադիպոկիններ, ցիտոկիններ և հորմոններ, որոնք կարգավորում են բորբոքումը, ինսուլինոռեզիստենտականությունը [Burgert TS, Taksali SE, Dziura J. et al., 2006]:

ճարպակալումը որոշակի պայմաններում ներկայացնում է ցածր աստիճանի համակարգային բորբոքային վիճակ, որը նպաստում է վասկուլոպաթիայի և սրտանոթային ռիսկի բարձրացմանը պրոբորբոքային և աթերոգեն բիոակտիվ մոլեկուլների արտազատմամբ [Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z. et al., 2008; Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al., 2008; Targher G., 2006]: Սակայն էպիդեմիոլոգիական հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ հենց ճարպային լյարդը, այլ ոչ թե վիսցերալ ճարպն է հանդիսանում անբարենպաստ մետաբոլիկ գործոն և ինսուլինոռեզիստենտության կարևոր գործոն՝ անկախ ճարպակալման, վիսցերալ ճարպի առկայությունից կամ ադիպոկինների քանակից [Lemoine M, Ratziu V, Kim M. et al., 2009]:

Այդ հետազոտությունների արդյունքների վերլուծությունը ցույց է տալիս հաստատված փոխկապակցությունը ճարպակալման և սրտանոթային բարդությունների միջև, որը պայմանավորված է ինչպես էկտոպիկ ճարպի կուտակումով լյարդում, այնպես էլ ադիպոկինների արտադրությամբ,

կամ այսպես կոչված «վատ ճարտրվ» [Lemoine M, Ratziu V, Kim M. et al., 2009 Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, et al., 2008]:

Յետևաբար, ՈԱՃԼ-ը կարող է համարվել կարևոր նպաստող գործոն սրտանոթային բարդու թյ ու նների զարգացման մեջ:

Մեկ այլ ապացույց ՈԱՃԼ-ի և սրտանոթային բարդու թյ ու նների զարգացման միջև կարող է հանդիսանալ այն հանգամանքը, որ անգիոտենզին II-ը սինթեզվում է իր լյարդային պրեկուրսոր անգիոտենզինոգենից: Յայտնի է, որ անգիոտենզինոգենը և անգիոտենզին II-ը հանդիսանում են վազոպրեսոր, միտոգեն, պրոբորբոքային և պրոաթերոգեն գործոններ [Ayari H., 2013]: ՈԱՃԼ-ով տառապող հիվանդների մոտ առկա է անգիոտենզին II-ի և անգիոտենզինոգենի բարձր լյարդային էքսպրեսիա [Wu Y, Ma KL, Zhang Y, et al. 2016]: Ռենին-անգիոտենզինային և իր առաջնային մեդիատոր անգիոտենզին II-ը հանդիսանում են աթերոսկլերոզի անմիջական խթանող գործոններ՝ նպաստելով էնդոթելիալ դիսֆունկցիային, բորբոքմանը, ֆիբրինոլիտիկ բալանսի փոփոխմանը և վահանիկի անկայունությամբ [Wu Y, Ma KL, Zhang Y. et al. 2016; Hussain SA, Utba RM, Assumaidae AM., 2017]: ՈԱՃԼ-ով հիվանդների մոտ նկատվում է խանգարված հոսքով պայմանավորված վազոդիլատացիա և քնային զարկերակի բարձր ինտիմա-մեդիա ինդեքս, որոնք հանդիսանում են սուբկլինիկ աթերոսկլերոզի հավաստի ցուցանիշներ [Caserta CA, Mele A, Surace P. et al. 2017; Colak Y, Senates E, Coskunpinar E. et al., 2013]:

Այսպիսով, անգիոտենզին II-ի ներգրավումը ՈԱՃԼ-ի պաթոգենեզում և աթերոսկլերոտիկ վահանիկի անկայունությամբ ցույց է տալիս ՈԱՃԼ-ի և աթերոսկլերոզի հարաճման միջև փոխկապակցվածությունը:

ՈԱՃԼ-ը պաթոգենետիկ նշանակություն ունի նաև, ըստ որոշ հետազոտությունների տվյալների, միզաթթվային փոխանակության խանգարման հետ:

Ուսումնասիրվել և հետազոտվել է, որ միզաթթվի բարձր կոնցենտրացիաները նպաստում են ՈԱՃԼ-ի և հեպատիտի զարգացմանը [Kushiyama A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, et al., 2016]:

Միզաթթուն նպաստում է ճարպային կուտակմանը և լյարդում և լիպոգենեզին հեպատոլիտներում [Darmawan G, Hamijoyo L, Hasan I., 2017]: Ավելի, միզաթթվի օգտագործումը նպաստում է ներբջջային տրիգլիցերիդների քանակի շատացմանը:

Պետք է ենթադրել, որ քսանտին-օքսիդազի ինհիբիտորները կարող են դրական ազդեցություն ունենալ ՈԱՃԼ-ի բուժման գործում: Ներկայումս և այնորեն ուսումնասիրված են քսանտին-օքսիդազայի ինհիբիտորների ազդեցությունները երիկամների ֆունկցիայի վրա հիպերուրիկեմիայով հիվանդների շրջանում:

Այդ խմբի դեղամիջոցների ազդեցությունները, մասնավորապես՝ ալոպուրինոլի և ֆեբուկսոստատի ազդեցությունը և լյարդային մարկերների ֆունկցիայի վրա ՈԱՃԼ-ի դեպքում մնում են չպարզաբանված:

Ներկայումս կատարված են երկու էքսպերիմենտալ հետազոտություններ, որոնք ուսումնասիրել են ֆեբուկսոստատի ազդեցությունը ՈԱՃԼ-ի դեպքում կենդանիների մոտ, որտեղ ապացուցվել է դրական ազդեցությունը [Kushiyama A, Nakatsu Y, Matsunaga Y. et al. 2016; Nakatsu Y, Seno Y, Kushiyama A. et al. 2015]:

Կարելի է ենթադրել նաև, որ քսանտին-օքսիդազայի ինհիբիտորները, ընկճելով մակրոֆագների և այլ բորբոքային բջիջների ակտիվությունը, կարող են ընկճել աթերոսկլերոզը, դրական ազդել լիպիդային փոխանակության վրա: Այս դեղամիջոցների կիրառումը ՈԱՃԼ-ի դեպքում կարող է հանդիսանալ խոստումնալից ուղղություն:

Մի շարք կլինիկական հետազոտություններ ցույց են տվել անբարենպաստ սրտանոթային դեպքերի հաճախականությունը ՈԱՃԼ-ով հիվանդների շրջանում:

Այսպես, օրինակ, Minhas A.-ի և համահեղինակների մետաձուլիզացիայի վերլուծությունը (2017) նպատակ է ունեցել ուսումնասիրել ՌԱՃԼ-ի դեպքում նախասրտերի շողացման հավանականության բարձրացումը: Հետազոտությունն ընդգրկել է ՌԱՃԼ-ով 1044 հիվանդ, որոնց մոտ նախասրտերի շողացման զարգացման հավանականությունը 2,5 անգամ բարձր է եղել:

Հեղինակների կարծիքով համակարգային բորբոքման մարկերների գերակշռումը ՌԱՃԼ-ի դեպքում կարող է նպաստել նախասրտերի շողացող պարոքսիզմների զարգացմանը:

Մեկ այլ պատճառ այդ հիվանդների մոտ շողացման պարոքսիզմների զարգացմանը նպաստող կարող է հանդիսանալ ձախ փորոքի դիաստոլիկ դիսֆունկցիան, որը հաճախ առկա է այս դեպքում [Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C. et al. 2015] և որը նպաստում է ձախ նախասրտի լայնացմանը: Ներկայումս մի շարք հետազոտությունների շնորհիվ ցույց է տրված, որ առկա է որոշ փոխկապակցվածություններ ՌԱՃԼ-ի և ՁՓ-ի դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի միջև ոչ դիաբետիկ հիվանդների մոտ [Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S. et al. 2014], ինչպես նաև երբ այդ հիվանդների մոտ այն առանց զարկերակային հիպերտենզիայի և սրտի իշեմիկ հիվանդության է:

Մեկ փոքր հետազոտման մեջ, որտեղ ընդգրկված են եղել 50 հիվանդ առանց զարկերակային հիպերտենզիայի և ՍԻՀ-ի, հայտնաբերվել է փոխկապակցվածություններ ՌԱՃԼ-ի և ՁՓ-ի վաղ դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի միջև՝ անկախտարիքից, սեռից [Bonapace S1, Perseghin G, Molon G. et al. 2012]: Այնուամենայնիվ, հիվանդների փոքր քանակի ընդգրկումը թույլ է չի տվել հետազոտողներին համոզիչ եզրահանգում անել հնարավոր փոխկապակցվածությունների վերաբերյալ և իրականացնել նպաստող գործոնների ուսումնասիրում:

Մեր կողմից նպատակ է դրվել որոշել՝ արդյոք ՈԱՃԼ-ը կարող է նպաստել ՁՓ-ի ռեմոդելավորմանը սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում:

Մեկ այլ հետազոտության մեջ ուսումնասիրվել էր ՈԱՃԼ-ի տարածվածությունը, սրտանոթային և մետաբոլիկ ռիսկի գործոններն ու նրանց փոխկապակցվածությունը աթերոսկլերոզի հետ Իտալիայի հարավային փոքր քաղաքում [Casepta C.A., Mgle A., Surace P. et al. 2017] 33 առողջ անձանց մոտեղել է 24,8:

ՈԱՃԼ-ը առավել փոխկապակցված է եղել մարմնի զանգվածի ինդեքսի և մետաբոլիկ համախտանիշի հետ:

Ներկայումս բացակայում են ապացուցված թերապևտիկ միջոցներ ՈԱՃԼ-ի բուժման համար: Կարելի է ենթադրել, որ ՈԱՃԼ-ի դեպքում դրական թերապևտիկ ազդեցությունը կարող է անուղղակիորեն բարելավել սրտանոթային կանխատեսումը: Վերջերս առաջ է քաշվել վարկած, ըստ որի՝ սննդային խլե ստերոլի ներծծման արգելակումը հիպոլիպիդեմիկ դեղամիջոցներով կարող է դրական ազդել ինչպես ՈԱՃԼ-ի, այնպես էլ սրտանոթային ռիսկերի նվազեցմանը: Այդպիսի խոստումնալից դեղամիջոց է հանդիսանում էզետիմիբը (ezetimibe): Էզետիմիբը, սահմանափակելով էկզոգեն NPC 121 ստերոլ ռեցեպտորը աղիներում և լյարդում, կանխում է խլե ստերոլի արսորբցիան և բարելավում է բիոքիմիական մարկերները ՈԱՃԼ-ով հիվանդների շրջանում, լավացնում ինսուլինի զգայունությունը և նվազեցնում է լյարդային հեպատոզը [Simon TG, Corey KE, Chung RT. 2016]:

Որոշ նախակլինիկական և կլինիկական հետազոտություններ ցույց են տվել, որ պերօքսիսոմային պրոլիֆերատիվ-ակտիվացված ռեցեպտորները (PPAR), հանդիսանալով տրանսկրիպցիայի գործոններ ճարպաթուների համար, հսկում են ճարպային փոխանակությունը [Rogue A, Renaud MP, Claude N. et al. 2011; Montagner A, Polizzi A, Fouché E. et al., 2016; Mont Agner A, Polizzi A, Fouche E. et al. 2016]:

PPAR-կարգավորիչ մեխանիզմները, մասնավորապես՝ PPAR-ի ակտիվացումը կարող է սահմանափակել ՈԱՃԼ-ի հարածումը, իսկ նրանց դեֆիցիտը՝ նպաստել ճարպակալմանը [Costet P, Legendre C, Moré J. 1998; Dongiovanni P, Valenti L. 2013]: Յայտնի է, որ անգիոտենզին ռեցեպտորների բլոկատորները, որոնք հանդիսանում են կարդիոպրոտեկտորային դեղամիջոցներ, ակտիվացնում են PPAR-ը՝ առաջացնելով նաև հակազլիկեմիկ ազդեցությունը [Costet P, Legendre C, Moré J. 1998]:

Այս խմբի դեղամիջոցների կիրառումը տեսականորեն և նախակլինիկական հետազոտությունների հիման վրա կարող է ունենալ բարենպաստազդեցություն ՈԱՃԼ-ի դեպքում: Վերը նշված պաթոգենետիկ մեխանիզմը հանդիսանում է ամենայն հավանականությամբ ընդհանուր ինչպես սրտանոթային բարդությունների, այնպես էլ ՈԱՃԼ-ի զարգացման գործընթացում:

Կլինիկական պրակտիկայում անգիոտենզինային II ռեցեպտորների բլոկատորների լայն կիրառումը զարկերակային հիպերտենզիայի և սրտային անբավարարության դեպքում, բացի սրտանոթային համակարգի ուսումնասիրված դրական ազդեցություններից, կարող է բարենպաստազդել ՈԱՃԼ-ի վրա:

Վերը նշվածը առաջացնում է անհրաժեշտություն հետազարկլինիկական հետազոտությունների անցկացման համար:

Պետք է նշել նաև, որ ներկայումս ապացուցված է այս խմբի դեղամիջոցների պլեյոտրոպ հակադիաբետիկ ազդեցությունը պայմանավորված PPAR մեխանիզմով:

Այսպիսով, ՈԱՃԼ-ի զարգացման մեխանիզմների վերլուծությունը և նրանց փոխկապվածությունը սրտանոթային ռիսկերի միջև, մասնավորապես՝ աթերոսկլերոզի և մետաբոլիկ համախտանիշի, առաջ է քաշում այդ մեխանիզմների վրա ազդող հնարավոր \$արմակուլոգիական նոր մոտեցումների անհրաժեշտությունը, որոնք նախկինում կլինիկական լայն փորձարկում չեն անցել:

Այդպիսի արդյունավետ մոտեցումներ կարող են հանդիսանալ քսանտին օքսիդազի ինհիբիտորների, անգիոտենզին II ռեցեպտոր բլոկատորների կիրառումը ՌԱՃԼ-ի դեպքում:

Այդ խմբերի դեղամիջոցների կիրառումը կարող է ունենալ լրացուցիչ ազդեցություն (այսպես կոչված «պլեյոտրոպ» ազդեցություն)՝ առաջացնելով երկակի դրական էֆեկտներ, որոնք պայմանավորված են ընդհանուր պաթոգենետիկ մեխանիզմների հիման վրա:

Վերը նշված վերլուծությունները այդ ուղղությամբ մեկ անգամ ևս ապացուցում են ՌԱՃԼ-ի դեպքում սրտանոթային բարդությունների ուսումնասիրման, կանխատեսման անհրաժեշտությունը: Յետազոտությունները այդ ուղղությամբ կարող են ցույց տալ այդ պաթոլոգիաների կլինիկական փոխկապվածությունը, որը ներկայումս հաշվի չի առնվում գործնական աշխատանքի մեջ: Մինչ օրս կատարված հետազոտությունների քանակում մեծ տոկոս են զբաղացում էքսպերիմենտալ հետազոտությունները, իսկ կլինիկական հետազոտությունները չեն ընդգրկում մեծ քանակությամբ հիվանդներ:

Մեր կողմից առաջին անգամ նպատակ է դրվել ուսումնասիրել ՌԱՃԼ-ի առկայությունը որպես ռիսկի գործոն սրտամկանի ինֆարկտով հիվանդների շրջանում:

Ուսումնասիրության անհրաժեշտությունը բխում է հայտնաբերված բազմաթիվ պաթոգենետիկ գործոնների առկայությունից ՌԱՃԼ-ի դեպքում, որոնք նպաստում են սրտանոթային բարդությունների զարգացմանը, իսկ երբեմն, ինչպես ցույց է տրված, ընդհանուր մեխանիզմներով պայմանավորված այդ երկու պաթոլոգիաների հարաճմանը:

Պաթոգենետիկ մեխանիզմները, որոնք կարող են նպաստել սրտանոթային բարդությունների զարգացմանը ՌԱՃԼ-ի դեպքում բազմազան են, ինչպես ներկայացված է գրականության մեջ:

Սակայն վերը նշված վերլուծությունը ցույց է տալիս սրտամկանի սուր ինֆարկտի դեպքում ՈԱՃԼ-ի՝ որպես կլինիկական և պրոգնոստիկ գործոնի, ուսումնասիրման անհրաժեշտությունը: Այդ նպատակից ելնելով՝ մենք առաջ ենք քաշել խնդիրները սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների խմբում հետազոտման համար:

Ներկայիս հետազոտությունը առաջինն է ինչպես սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում, այնպես էլ այդ խմբի հիվանդների այդպիսի մեծ քանակի ընդգրկմամբ (166 հիվանդ):

ԳԼՈՒԽ 2.

ՅԵՏԱԶՈՏՈՒ ԹՅԱՆ ԱՅՈՒԹՆ ՈՒ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Յետազոտությունը իրենից ներկայացրել է բաց դիտողական բնույթ: Յետազոտությունը կատարվել է 2013-2015թ.-ին ԵՊԲՀ համալսարանական թիվ 1 հիվանդանոցի ընդհանուր և ինվազիվ սրտաբանական կլինիկայի և «Էրեբունի» ԲԿ-ի կարդիոպուլմոնոլոգիայի բաժանմունքներում: Յետազոտման մեջ ընդգրկվել են ոչ ֆատալ ST-էլևացիայով և առանց ST-էլևացիայով սրտամկանի սուր ինֆարկտով 166 հիվանդներ, որոնք ընդունվել են սրտային ինտենսիվ թերապիայի բլոկ:

Ընդունված հիվանդների ներառման չափորոշիչներ են հանդիսացել հետևյալ ցուցանիշներից առնվազն երկուսի առկայությունը բարձր տրոպոնինի հայտնաբերման հետմեկտեղ.

ա) կրծքավանդակի ցավ վերջին 24 ժամվա ընթացքում կամ այլ սիմպտոմներ վկայող սուր կորոնար համախտանիշի վերաբերյալ.

բ) դրական բարձր զգայնություն տրոպոնին T-ի թեստ, որը ենթարկվել է դինամիկ փոփոխությունների 24 ժամվա ընթացքում.

գ) ԷՍԳ փոփոխությունները վկայող սուր կորոնար համախտանիշի մասին:

Բոլոր հիվանդների մոտ սրտամկանի ինֆարկտը ախտորոշվել է ըստ միջազգային ուղեցույցների (ESC Guidelines, 2012. AHA Guidelines, 2014):

Անկախ բուժական մարտավարությունից, առաջին օրը բոլոր հիվանդներին հետազոտման նպատակով կատարվել է ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդին բնորոշ էնզիմների կոնցենտրացիայի որոշում արյան պլազմայում: Դրանք են գամմա-ԳԼՏ-ի տամիլ տրանսպեպտիդազան արյան պլազմայում և որպես ՈԱՃԼ-ի սուրոգատ մարկեր C-ռեակտիվ սպիտակուցի կոնցենտրացիան: Նշված մարկերների որոշումը կատարվել է

իմուլնոֆերմենտային մեթոդով ROCHE DIAGNOSTIC COBAS C-311 սարքի միջոցով:

Չնայած այն հանգամանքին, որ ԼՅ արդի բիոսպիան համարվում է ոսկե ստանդարտ ՈԱՃԼ-ի ախտորոշման համար՝ այն չի կատարվել, քանի որ համարվում է միջամտական մեթոդ և չի կիրառվում ամենօրյա կլինիկական գործունեության ընթացքում՝ հաշվի առնելով միջամտական բարդություն և ներքի հաճախականությունը:

Ուլտրաձայնային հետազոտության ընտրությունը, որպես հիմնական մեթոդ ՈԱՃԼ-ը ախտորոշելու համար հիմնավորված է եղել այդ մեթոդի բարձր ախտորոշիչ զգայնությամբ (90%) և սպեցիֆիկությամբ (95%), երբ ԼՅ արդային ճարպի մակարդակը 33%-ից բարձր է ԼՅ արդի բիոսպիա կատարելուց [Hamaguchi M1, Kojima T, Takeda N, et al, 2007]:

Բոլոր հիվանդներին կատարվել է որովայնի ուլտրաձայնային հետազոտություն SIEMENS 3.5 MHz հաճախականության ուլտրաձայնային Convex Array տվիչով: Գնահատվել են ԼՅ արդի էխոկառուցվածքը, հեպատոմեգալիայի առկայությունը, հնարավոր պորտալ և բիլիար հիպերտենզիայի առկայությունը: Գնահատվել է ԼՅ արդի ճարպային հեպատոզիաստիճանն ըստ ընդունված սանդղակի (Targher G, Bertolini L, Rodella S. et al, 2008): ԼՅ արդային հեպատոզը ախտորոշվել է դիֆուզ էխոգենության բարձրացման ի համեմատ երիկամների էխոգենության, էխոգրաֆիկ սիգնալի կլանման և նվազման ֆենոմենի, ԼՅ արդային անոթների վիզուալիզացիայի վատացման ֆենոմենների հիման վրա:

Ճարպային ԼՅ արդի սոնոգրաֆիկ ինդեքս

- **I աստիճան.** ԼՅ արդային էխոգենության բարձրացում, պերիպորտալ և դիաֆրագմալ տեսանելիություն
- **II աստիճան.** ԼՅ արդային էխոգենության բարձրացում, աննշան պերիպորտալ տեսանելիություն և առանց դիաֆրագմալ մթազնման,

• **III աստիճան.** Լյարդային էխոգենոթյան բարձրացում, աննշան պերիպրոտալ տեսանելիություն և դիաֆրագմալ մթազնամամբ:

Սրտամկանի սուր ինֆարկտվ բուր հիվանդները ստացել են համապատասխան բուժում ըստ միջազգային ուղեցույցների [ESC guidelines on management of acute coronary syndrom, 2013; 2014]:

Կորոնար անգիոպլաստիկան կատարվել է STEMI հիվանդների մոտ առաջին 12 ժամվա ընթացքում բացարձակ հակացուցումների բացակայության դեպքում ըստ ESC կորոնար ռեվասկուլյարիզացիայի ուղեցույցների: Non-STEMI ինֆարկտով հիվանդների մոտ, կրծքավանդակի ցավի և ECG փոփոխությունների դեպքում կորոնար անգիոպլաստիկան կատարվել է ըստ ESC ուղեցույցների մինչև 72 ժամվա ընթացքում:

Երկու հիվանդանոցներում կորոնար անգիոպլաստիկան հասանելի է եղել և կատարվել է Siemens Artis Zee (2010) անգիոգրաֆի միջոցով:

Կորոնար անգիոգրաֆիան կատարվել է ըստ ստանդարտ արակտիկայի և գնահատվել է կորոնար զարկերակների քանակական գնահատումը, նեղացման աստիճանը: Ռեվասկուլյարիզացիայի մարտավարությունը (կորոնար անգիոպլաստիկա, աորտակորոնար շունտավորում, թե դեղորայքային թերապիա) ըստ ռեվասկուլյարիզացիայի միջազգային կլինիկական ուղեցույցների [ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularizations, 2014] հարաբերական կամ բացարձակ հակացուցումների առկայությունն է:

Անգիոպլաստիկայի ենթարկված հիվանդների թիվը, հակաիշեմիկ և հակաթրոմբոցիտար բուժումը երկու խմբերում համեմատելի են եղել:

Սրտանոթային դեպքերի գնահատումը կատարվել է հեռախոսազանգերի միջոցով 12 ամիս անց: Ռեհոսպիտալիզացիաների պատճառը, ինչպես նաև կրկնակի սուր ինֆարկտի առկայությունը որոշելու համար ուսումնասիրվել են

հիվանդների պատմագրերը համապատասխան հիվանդանոցներում, որտեղ հիվանդները ռեհոսպիտալիզացվել են: Մահվան դեպքերի վերաբերյալ տեղեկությունը ստացվել է անմիջական հարազատների կողմից, հեռախոսազանգի միջոցով կամ պաթոլոգիական կենտրոնում մահվան գրանցման առկայությունը:

Մեր կողմից ուսումնասիրվել է նաև թրոմբոցիտների միջին ծավալի ցուցանիշը երկու խմբերում սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների մոտարյան ընդհանուր անալիզի ռուտին քննության միջոցով: Մեր կողմից կատարվել է համապատասխան ուսումնասիրում (MPV), ինչպես նաև թրոմբոցիտների միջին ծավալի և սրտանոթային պատահարների միջև փոխկապակցվածության ուսմունասիրում կորելյացիոն անալիզի միջոցով:

ՈԱՃԼ-ով հիվանդների համեմատական կլինիկական բնութագիրը սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում ուսումնասիրելու համար բոլոր հիվանդները բաժանվել են 2 խմբի՝ ըստ ՈԱՃԼ-ի առկայության կամ բացակայության: Աղուսյակ 1-ում ներկայացված են հիվանդների կլինիկական, լաբորատոր և դեմոգրաֆիկ գնահատականը երկու խմբերում:

Չե տազոտության մեջ ընդգրկման բացառման չափանիշ են հանդիսացել հետևյալ վիճակները՝

ա) ակտիվ ընդունումը 20գր/օրը բարձր է եղել վերջին երկու տարում,

բ) լյարդի ցիռոզով հիվանդները, որոնց մոտ ընդունվելիս կամ ընդունվելուց հետո ախտորոշվել է ցիռոզ ուլտրաձայնի միջոցով և լյարդային լաբորատոր պրոֆիլի շեղումների առկայության դեպքում,

գ) հիվանդներ, որոնց մոտ այլ լյարդային պաթոլոգիաներ են ախտորոշվել (վիրուսային հեպատիտներ, բարորակ հիպերբիլիռուբինեմիաներ, դեղորայքային ախտահարումներ),

դ) հիվանդներ որոնք մահացել են ստացիոնար ընդունվել ու ց հետո մինչև 1 րոպայիս վիճակի գնահատումը,

ե) հիվանդներ, որոնք նախկինում ընդունել են դեղամիջոցներ, որոնք հեպատոքսիկ են (քիմիոթերապիայի, կորտիկոստերոիդների) վերջին 6 ամսվա ընթացքում,

զ) հիվանդներ, որոնց մոտ ընդունվելիս նկատվել է սուր 1 րոպայիս անբավարարության նշաններ աջ փորոքային անբավարարության հետևանքով:

Անտրոպոմետրիկ ցուցանիշների գնահատում.

Անտրոպոմետրիկ ցուցանիշները՝ քաշը, հասակը, մարմնի զագվածի ինդեքսը և որովայնի շրջագիծը որոշվել են բոլոր հիվանդների մոտ: Ճարակալ ու մը ախտորոշվել է, եթե մարմնի զագվածի ինդեքսը գերազանցել է 30 կգ/մ²: Որովայնի շրջագիծը գնահատվել է մեծ, եթե գերազանցել է 90 սմ տղամարդկանց մոտ և 80 սմ կանանց մոտ: Չարկերակային հիպերթենզիան ախտորոշվել է, եթե զարկերակային ճնշումը եղել է 140/90 մմ սս-ից բարձր կամ նախկինում արդեն իսկ բարձր է եղել այդ թվերից ըստ նախկին բժշկական փաստաթղթերի:

ՁՓ-ի ռեմոդելավորման ցուցանիշները և դիաստոլիկ \$ոլևկցիան ու սուլմնասիրվել են տրանսթորակալ էխոսրտագրության և դոպլեր հետազոտության միջոցով ու 1 տրձայնային Philips Sonos 7500 (USA) սարքի միջոցով 2,25 MHz \$ագային տվիչով: Որոշվել են հետևյալ էխոսրտագրական ցուցանիշները՝ ՁՓ-ի վերջնադիաստոլիկ և վերջնասիրտոլիկ չափերը, ՁՓ-ի արտագաման \$ոլևկցիան, ձախ նախասրտի ծավալի ինդեքսը, միջփորոքային միջնապատի և ՁՓ-ի հետին պատի հաստությունները: Դոպլեր էխոսրտագրության միջոցով որոշվել են դիաստոլիկ տրանսմիտրալ հոսքերի արագությունները (E և A): Հյուսվածքային դոպլեր հետազոտման միջոցով որոշվել է միտրալ սպիի դիաստոլիկ արագությունները (e' և a') և E/e' հարաբերությունը:

Հիվանդների արյան պլազմայում որոշվել են սոված վիճակում գլյուկոզայի, ընդհանուր խոլեստերինի և ցածր խտությամբ լիպոպրոտեինների, տրիգլիցերիդների կոնցենտրացիաները: Սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների կլինիկական ծանրությունը գնահատվել է ըստ GRACE-սանդղակի, որը տարածված է և օգտագործվում է գործնական աշխատանքում [Granger C.B.; Goldberg R.J.; Dabbons O.H. et al. 2003; Eargle K.A.; Lim M.J., Dabbous O.H. 2004]:

Վիճակագրական հետազոտությունները.

Վիճակագրական տվյալները կատարվել են SPSS 17,0 տարբերակի միջոցով: Կորելյացիոն անալիզը կատարվել է Պիրսոնի մեթոդով: Վիճակագրորեն նշանակալի է համարվել $P < 0,05$ ցուցանիշը:

Ըստ ՈԱՃԼ-ի առկայության՝ բոլոր հիվանդները բաժանվել են երկու խմբի, որոնց մոտ կատարվել են համապատասխան պարամետրիկ և ոչ պարամետրիկ ցուցանիշների գնահատում ըստ ANOVA և Student-t թեստի, χ^2 անկախ թեստի միջոցով: Կլինիկական ցուցանիշների փոխկապակցվածությունը կանխորոշիչ ցուցանիշների հետ որոշվել է միջգործակցային կորելյացիոն անալիզի միջոցով Կապլան-Մայերի մեթոդով:

Հետազոտական տվյալների վերլուծության նպատակով կատարվել է նմուշահանում հետևյալ սկզբունքով: Նախընտրվել է հետազոտության առարկա բազմությունը, հետո այն բաժանվել է որոշակի չհամընկնող շերտերի (ստրատաների)՝ հիմնվելով ընտրված հատկանիշների վրա: Ստրատաներում նմուշի քանակի հարաբերակցությունը կրկնում է արարելյացիաի հարաբերակցությունները: Այնուհետև, ամեն մի շերտի ներսում կատարվել է պարզ պատահական նմուշահանում:

Տվյալների նախնական վերլուծությունը կատարվել է MS Excell և IBM SPSS ծրագրային փաթեթների օգնությամբ: Նախնական վերլուծության արդյունքները ներկայացվել են թվային

ցուցիչների (թվաբանական միջին, միջին շեղում), աղյուսակների և գրաֆիկների տեսքով: Այնուհետև, կատարվել է հիպոթեզերի ստուգում վիճակագրական թեստերի միջոցով: Ոչ թվային փոփոխականների կապը ստուգելու համար կիրառվել է Խի քառակուսու (chi squared) մեթոդը, իսկ կապի ուժգնությունը որոշելու համար հաշվարկվել է Կրամմերի գործակիցը: Որպես հիմնական հիպոթեզ ընտրվել է այն ենթադրությունը, որ փոփոխականներն անկախ են: Թվաբանական փոփոխականների թվաբանական միջինները համեմատելու համար կիրառվել է Ստուդենտի թեստը: Այս դեպքում հիմնական հիպոթեզ ընտրվել է այն ենթադրությունը, որ փոփոխականների թվաբանական միջիններն իրարից չեն տարբերվում: Թեստի օգնությամբ ստուգվել է նաև պարամետրի ազդեցությունը որևէ գործակցի վրա, այսինքն՝ չափելով գործակցի թվաբանական միջինը պարամետրի տարբեր արժեքների պարագայում:

Բոլոր մեթոդներում հիմնական հիպոթեզը համարվել է հերքված, եթե սխալ մոնոնքի գործակիցը փոքր է եղել մինիմալ (5%) շեմից ($p < 0.05$):

ԳԼՈՒԽ 3.

ՍԵՓԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒ ԹՅՈՒՆԵՐԻ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

3.1. ՍՐՏԱՄԿԱՆԻ ՍՈՒՐ ԻՆՖԱՐԿՏՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ ՈՉ ԱԼ ԿՈՐՈԼՍՅԻՆ ՃԱՐՊԱՅԻՆ ԼՅԱՐԴԻ ՀԻՎԱՆԴՈՒ ԹՅԱՆ ԳԼԱՅ ԱՏՈՒ ՄԸ ԵՎ ԿԱՆԽՈՐՈՇԻՉ ԴԵՐԸ

Մեր կողմից նպատակ է դրվել ուսումնասիրել ՈԱՃԼ-ի կանխորոշիչ դերը սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում: Որպես հիմնական կանխորոշիչ սրտանոթային իրադարձություններ մենք գնահատել ենք հետևյալ վիճակները. ST-էլևացիայով և առանց ST-էլևացիայի կրկնակի սրտամկանի ինֆարկտները, ռեհոսպիտալացումը, սրտանոթային մահը՝ սրտամկանի սուր ինֆարկտի պատճառով հիվանդանոց ընդունման առաջին 12 ամիս անց ժամանակահատվածում:

ST-բարձրացմամբ կամ առանց ST-բարձրացման սուր ինֆարկտ ունեցող 166 հիվանդ ընդունվել են համալսարանական թիվ 1 հիվանդանոցի ընդհանուր և ինվազիվ սրտաբանության կլինիկա 2012 թ. հունվարից մինչև 2014 թ. ապրիլը:

Բոլոր հիվանդների մոտ անտորոշվել է սրտամկանի սուր ինֆարկտ ըստ ESC ուղեցույցների բարձր զգայունության սրտային տրոպոնինի դիսամիկ բարձրացման, կլինիկական պատկերի և էլեկտրասրտագրության պատկերի փոփոխության հիման վրա:

Սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների կլինիկական բնութագրերը և դրանց ենթախմբերը ներկայացված են Աղյուսակ 1-ում: Կլինիկական բնութագրի համեմատական վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ հիմնական կլինիկական ցուցանիշները երկու խմբերում միմյանցից վիճակագրորեն չեն տարբերվում: Հիվանդների միջին տարիքը երկու խմբերում եղել է համեմատական: Շաքարային դիաբետի առկայությունը նույնպես երկու խմբերում եղել է համեմատական: Սակայն ի համեմատ ՈԱՃԼ-ի

խմբի ստուգիչ խմբում զարկերակային հիպերտենզիայի հաճախականությունը ավելի բարձր է նկատվել :

Աղյուսակ 2-ից նկատելի է, որ C-ռեակտիվ սպիտակուլի կոնցենտրացիայի մակարդակը արյան պլազմայում զգալիորեն բարձր է նկատվել ՈԱՃԼ-ի խմբում ի համեմատ ստուգիչ խմբի (8.57 ± 0.62 մմ/լ) ի համեմատ (5.25 ± 0.48 մմ/լ): Սրտամկանի սուր ինֆարկտի բուժման դեղամիջոցների կիրառման, կորոնար անգիոպլաստիկայի միջամտության համեմատական անալիզը երկու խմբերում ցույց է տվել, որ անցկացված հիմնական բուժումը երկու խմբերում վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն չի ունեցել: Սակայն առանց ՈԱՃԼ-ի հիվանդների խմբում IIB/IIIA գլիկոպրոտեինային ռեցեպտորների ինհիբիտորների կիրառումը եղել է ավելի հաճախ $60,8\%$ ի համեմատ $39,1\%$ -ի: ՈԱՃԼ-ի խմբում նկատվել է ԳԳՏ-ի ավելի բարձր կոնցենտրացիա արյան (100.84 ± 4.8 մմ/լ) պլազմայում՝ ի համեմատ ստուգիչ խմբի (66.95 ± 3.9 մմ/լ):

Համակցված հակաթրոմբոլիտիկ թերապիան բետա-ադրենոբլոկատորների կիրառումը երկու խմբերում եղել է համեմատական (Աղյուսակ թիվ 1):

Սակայն կորոնար անգիոպլաստիկայի կիրառումը զգալիորեն բարձր է եղել ՈԱՃԼ-ուներգողների խմբում (67% ի համեմատ 56%):

Հետազոտման մեջ ընդգրկված սրտամկանի ինֆարկտով հիվանդների մոտ ՈԱՃԼ-ի առկայությունը կազմել է 55% (91 հիվանդներ 166-ից): Այն բարձր է՝ ի համեմատ արևմտյան երկրներում նախկինում կատարված հետազոտությունների [Loria P, Adinolf LE, Bellentan S, Bugianes E. et al., 2010]:

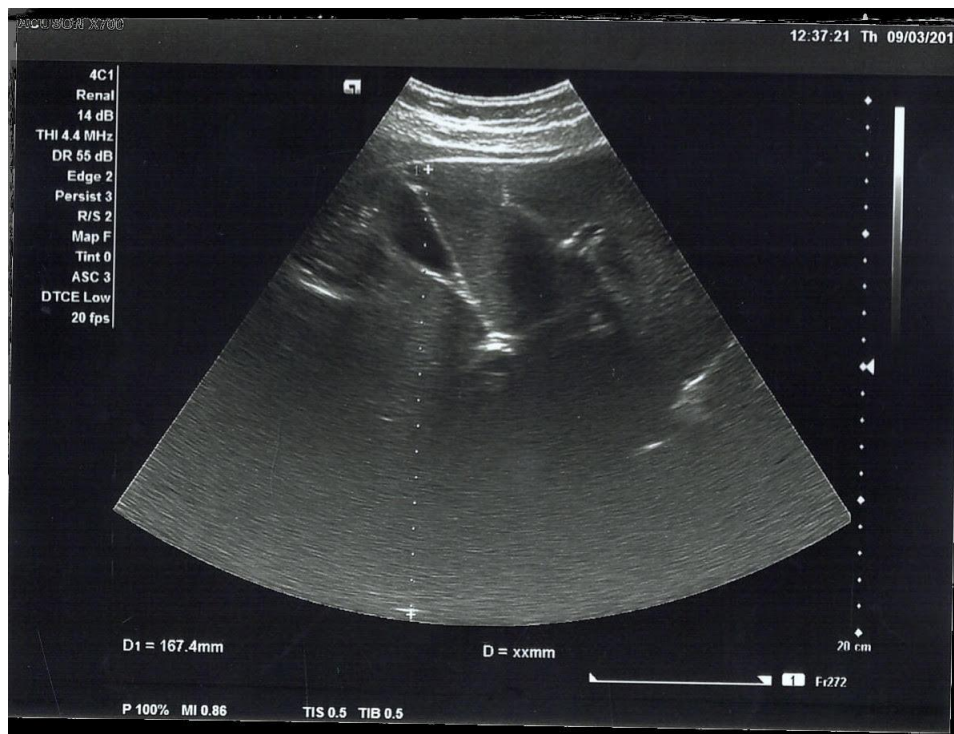
Հիվանդների մեծամասնությունը ունեցել է առանց լուրջ դեպքերի լավացում և հիվանդանոցից դուրս գրում: Հիվանդանոցային մահացությունն նկատվել է 5.6% հիվանդի մոտ: Վերջնական դիտարկման համար մեկ տարվա ընթացքում ընդգրկվել է 166 հիվանդ:

Սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների կլինիկական բնութագիրը,
բուժումն ու ղեկցող հիվանդությունների համեմատական բնութագիրը
երկու խմբերում

| Ուղեկցող հիվանդություններ | Ընդհանուր n=166 | ՈԱՃԼ | |
|--|---|-------------|-------------|
| | | n=91 | n=75 |
| | | Կա | Չկա |
| Տարիք | 63 ± 9.6 | 62.8 ± 13.8 | 63.1 ± 13.4 |
| STEMI | 55 | 32 (35%) | 23 (30%) |
| non-STEMI | 111 | 59 (65%) | 52 (70%) |
| Շաքարային դիաբետ | 33 | 17% | 16% |
| Չարկերակային հիպերտենզիա | 92 | 38 (42%) | 54 (72%) |
| Քրոնիկ երիկամների հիվանդություն | 24 | 17 (18.6%) | 7 (9.3%) |
| Սուր սրտային անբավարարություն Klip II-IV | 29 | 12 (13.1%) | 17 (22.6%) |
| Խոլեստերին մմ/լ | 7.51 ± 0.82 | 7.1±0.5 | 4.25±0.25 |
| Տրիգլիցերիդներ մմ/լ | | | |
| Գլյուկոզ | 5.2±2.2 | 6.3±2.2 | 4.9±1.8 |
| Կրեատինին | 90 ± 3.38 | 96±1.2 | 83±9.4 |
| Կորոնար անոթի ախտակա | 99 (59.6) | 61 (67%) | 38 (50,6%) |
| Դեղորայքային թերապիա | Համակցված հակաագրեգանտ թերապիա | 89 (53%) | 71 (42.7%) |
| | Բետա-ադրենոբլոկատորներ | 78 (46.9%) | 60 (43.1%) |
| | • ԱՓՖ-ինհիբիտորներ | 46 (50.5%) | 28 (37.3%) |
| | • Հակակոագուլյանտ թերապիա | 91 (100%) | 75 (100%) |
| | • IIB/IIIa գլիկոպրոտեինների ռեցեպտորների ինհիբիտորներ | 65 (39.1%) | 37 (60.8%) |

Մեր կողմից ուսումնասիրված ճարտային և լյարդի բնութագիրը որոշվել է ՌԲՀ հետազոտման միջոցով հաշվի առնելով ՌԲՀ-ի որոշիչ դերը ՈԱՃԼ-ի ծանրության աստիճանի

գնահատման մեջ: Ստորև ներկայացված է ուսումնասիրված հիվանդներից ճարպային լյարդի առկայության երկու ուղտրածայնային պատկեր, որտեղ հստակ նկատվում են ճարպային լյարդի ուղտրածայնային տարբերակիչ նշանները՝ հիպերէխոգեն լյարդի պատկերը ուղտրածայնային ալիքների մարման ֆենոմենով լյարդի պարենխիմայի խորը հատվածներում, պորտալերակների էխոգենության ընդգծվածություն (Նկ. 1 և Նկ. 2): Ուղտրածայնային մեթոդի ընտրությունը ՈԱՃԼ-ը ակտորոշելու նպատակով ընտրվել է նաև հաշվի առնելով իրարագ, ճշգրիտ ակտորոշման հնարավորությունը ինտենսիվ թերապիայի բնկում գտնվելու պայմաններում:



Նկար 1. Հիվանդ Ա. լյարդի ուղտրածայնային հետազոտության B-մոդալ մարման ռեժիմով: Նկատվում է ուղտրածայնի մարման ֆենոմենը էխոգենության նվազմամբ լյարդի խորը հատվածներում, ինչպես նաև դիաֆրագմայի սահմանների վիզուալ իզացիայի բացակայում:



Նկար 2. Ուլտրաձայնային ալիքների մարման ֆեկոմենը

Ինչպես երևում է ՈԱՃԼ-ով հիվանդներն ունեն ԳԳՏ-ի և C-ռեակտիվ սպիտակուլցի ավելի բարձր մակարդակներ՝ համեմատած առանց ՈԱՃԼ-ի հիվանդների (Աղ. 2.)

Աղյուսակ 2.

ՈԱՃԼ-ի մարկերների ակտիվությունը սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում

| Գործոններ | Շնդհանուր n=166 | ՈԱՃԼ | | P ցուցանիշ |
|--|--------------------|--------------|-------------|---------------|
| | | n=91 Կա | n=75 Չկա | |
| C-ռեակտիվ պեպտիդ CRP (մմ/լ) | 5.51 ± 0.38 | 8.57 ± 0.62 | 5.25 ± 0.48 | p<0.01 |
| Գամմա գլյուտամիլ տրանսպեպտիդազ ԳԳՏ (մմ/լ) | 82.35 ± 3.4 | 100.84 ± 4.8 | 66.95 ± 3.9 | p<0.005 |
| Ալանին ամինոտրանսֆերազ | 51.6 ± 19.4 | 70.7 ± 23.6 | 32.3 ± 16.6 | p<0.001 |

Ալ անհնամիևոտրանսֆերազի ակտիվությունը նույնպես զգալիորեն գերազանցել է ՈԱՃԼ-ի խմբում ի համեմատաբանց ՈԱՃԼ-ի խմբի (Աղյուսակ 2)

Մեր կողմից ուսումնասիրվել է նաև ՈԱՃԼ-ի տարածվածությունն ըստ մարմնի զանգվածի ինդեքսի (կգ/մ²):

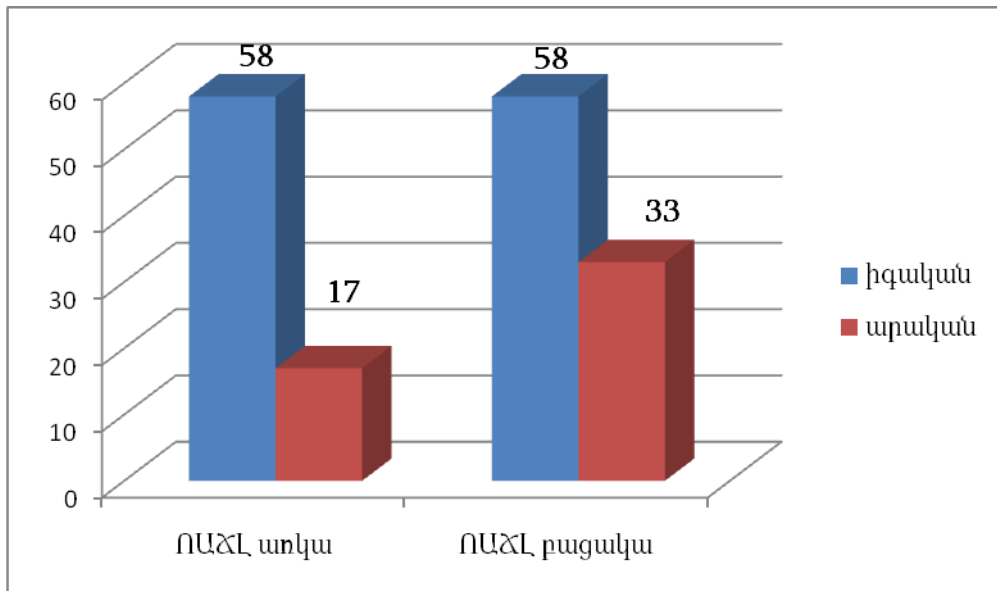
Աղյուսակ 3.

ՈԱՃԼ-ի տարածվածությունը երկու խմբերում ըստ մարմնի զանգվածի ինդեքսի (կգ/մ²)

| n | ՈԱՃԼ ՄՁԻ<25 | ՈԱՃԼ Չուևեցողներ ՄՁԻ>25 |
|----|----------------|----------------------------|
| 91 | 29 (32%) | 62 (68%) |

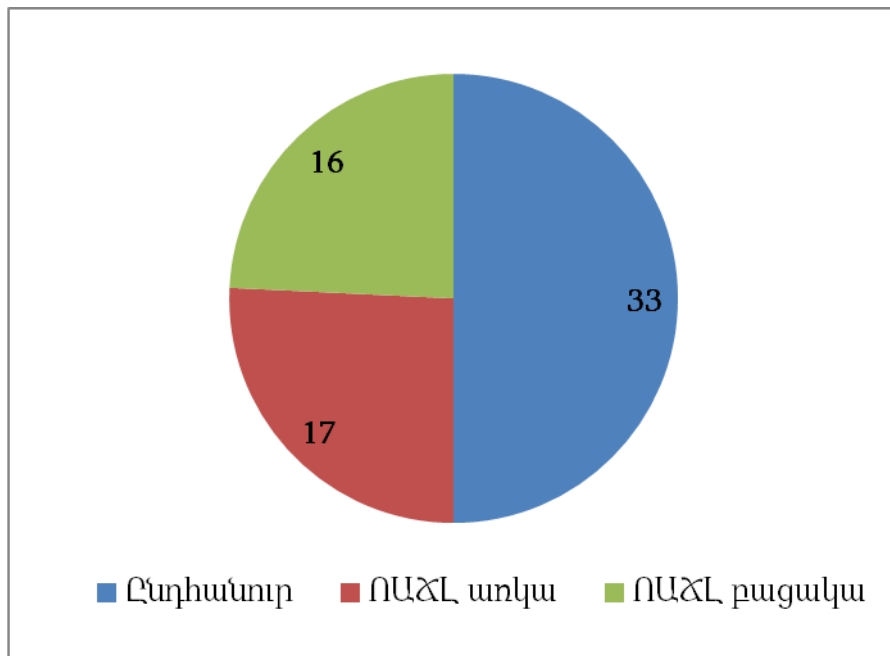
Ինչպես երևում է Աղյուսակ 3-ից, ՈԱՃԼ-ի հաճախականությունն ավելի բարձր է նկատվում բարձր ՄՁԻ-ով հիվանդների մոտ: Սակայն 32% հիվանդների մոտ այնուամենայնիվ դիտվել է ՄՁԻ-ի նորմայից ցածր ցուցանիշ: Նորմալ մարմնի զանգվածի ինդեքսի դեպքում ՈԱՃԼ-ի առկայությունը կարելի է բացատրել հնարավոր ժառանգական նախատրամադրվածությամբ [Ravi Kanth VV, Sasikala M, Sharma M. et al., 2016], ինչպես նաև ճարպի էկտոպիկ կուտակումով և արդում, սրտում (էպիկարդիալ շրջանում):

Պետք է նշել, որ ներկայումս ըստմեկայլ հետազոտության տվյալների Ասիական արարելյացիայում նկատվում է նորմալ մարմնի զանգվածի ինդեքսով ՈԱՃԼ-ով հիվանդների քանակի աճ [Kalia HS, Gaglio PJ, 2016]:



Նկար 3. Սրտամկանի սուր ինֆարկտուս ենցող հիվանդների բաշխումն ըստ սեռի ու սուր մնասիրող թյունը ՈԱՃԼ-ի առկայ ու թյան դեպքում

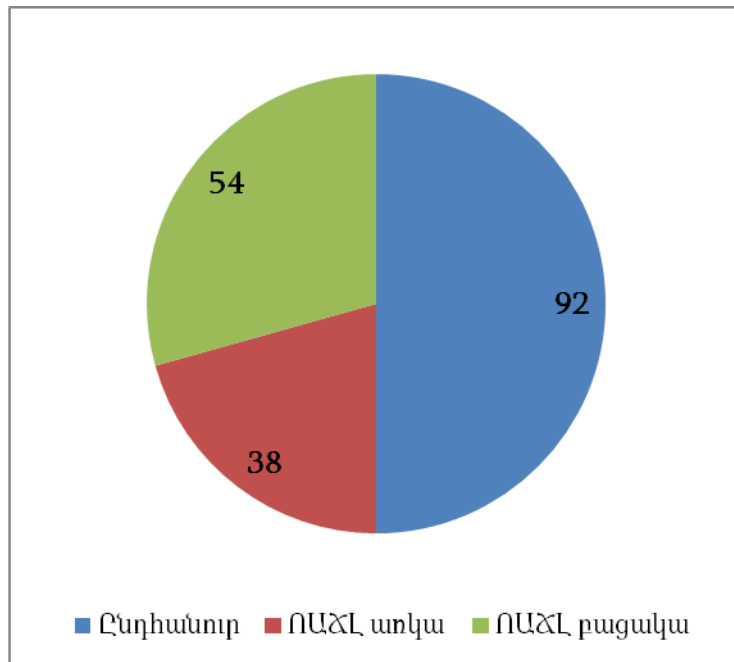
Նկար 3-ից կարելի է նկատել, որ ՈԱՃԼ-ը սրտամկանի ինֆարկտով հիվանդի մոտ զգալիորեն հաճախ հանդիպում է 58 կանանց մոտ՝ ի համեմատ 17-ի տղամարդկանց շրջանում:



Նկար 4ա. Շաքարային դիաբետի բաշխումը նմուշում

Ախտորոշված շաքարային դիաբետը առկա է եղել 33 հիվանդի մոտ (20%):

Շաբարայ ին դիաբետով հիվանդների շրջանում 49%-ի մոտ (16 հիվանդ) առկա է եղել ՈԱՃԼ:

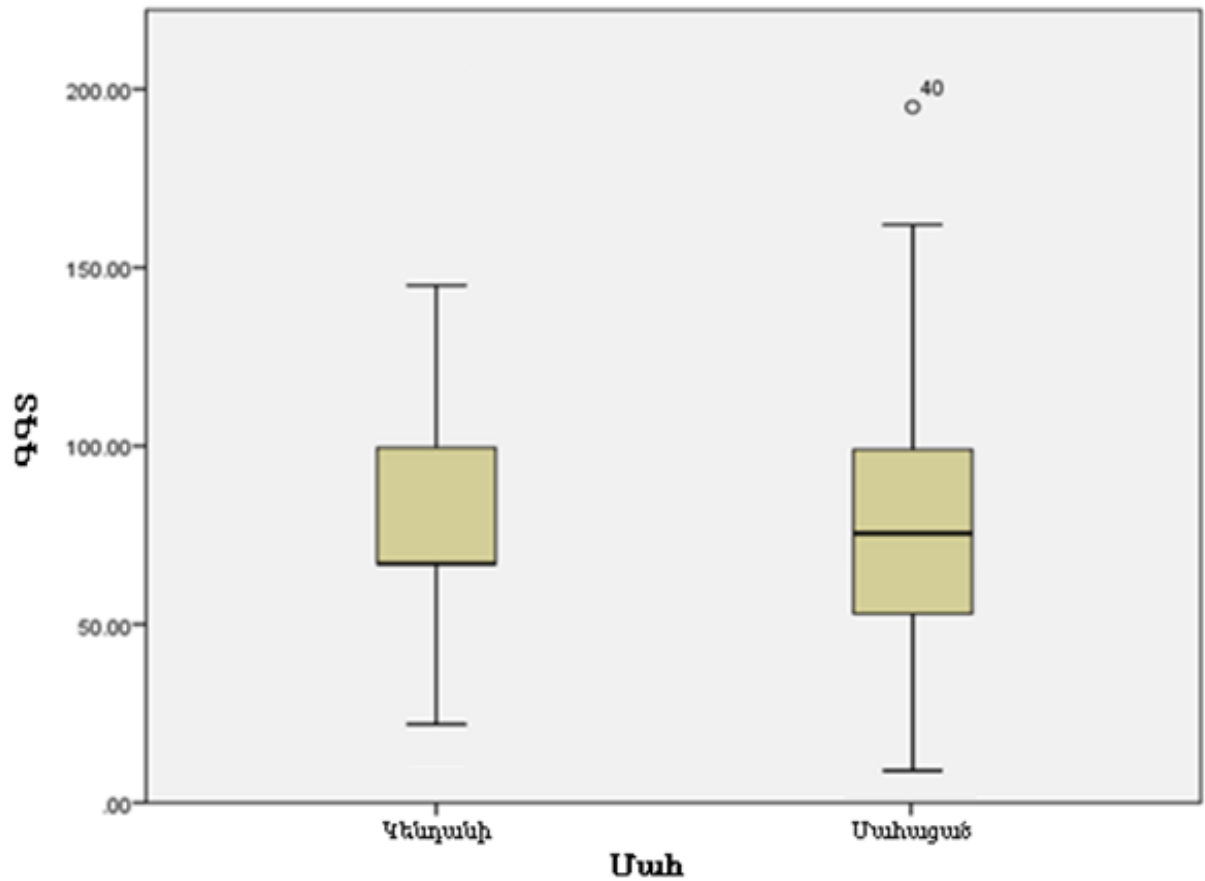


Նկար 4բ. Չարկերակայ ին հիպերտենզիայի բաշխումը նմուշում

Այս հանգամանքը ևս մեկ անգամ վկայում է ՈԱՃԼ-ի բարձր տարածվածությունը շաբարայ ին դիաբետով հիվանդների շրջանում և ընդհանուր պարոզենետիկ մեխանիզմների ընդգրկման վերաբերյալ:

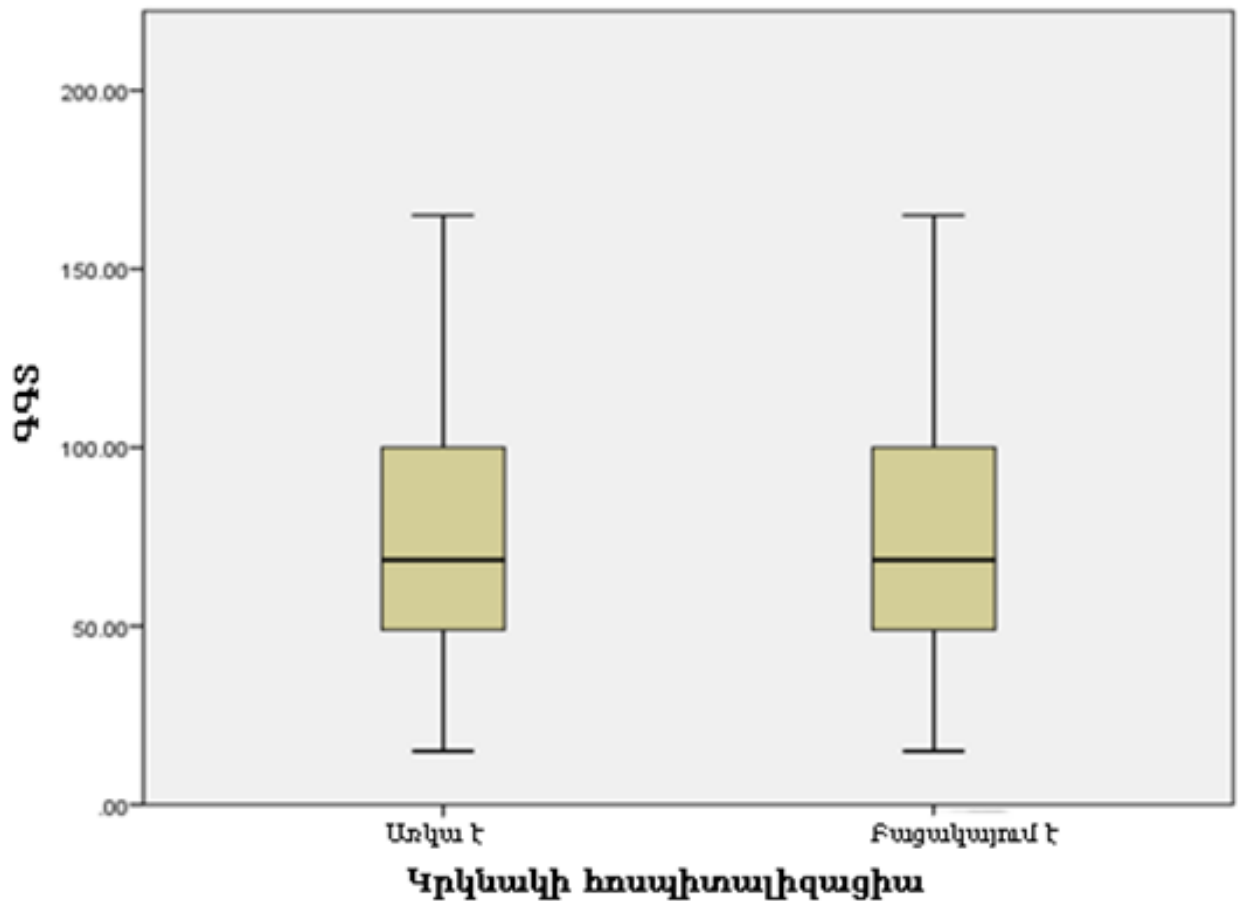
Մեր կողմից ուսումնասիրվել է 23-ի առկայությունը ՈԱՃԼ-ի առկայության և բացակայության դեպքում: Ինչպես երևում է Նկար 4բ-ից, 92 հիվանդների մոտ (55%) նկատվում է 23, որոնցից 54-ը ՈԱՃԼ չունեն: Տվյալ ցուցանիշները վկայում են, որ 23-ի հաճախականությունը կապված չի եղել ՈԱՃԼ-ի առկայության հետ:

ԳԳՏ-ի միջին համեմատությունը ՈԱՃԼ-ի գոյության միջև, մահվան և կրկնակի հոսպիտալացման միջև ներկայացված է թվերով 5ա, 5բ նկարներում:



Նկար 5ա. ԳԳՏ-ի միջին տարբերությունը խմբերի միջև

Մենք համեմատել ենք ԳԳՏ-ի միջին արժեքը մահվան ելքով և կենսունակ խմբերի միջև: Համեմատությունը կատարվել է Ստյուդենտի t-թեստով՝ անկախսմուշների վրա: Թեստը ցույց տվեց գոյություն ունեցող նշանակալի տարբերությունը՝ $p < 0.05$, ինչը նույնպես ակնհայտորեն տեսանելի է Նկար 5ա-ից:



Նկար 5բ. ՊԳՏ միջին տարբերությունը ունը կրկնակի հոսափտալ ագման խմբերի միջև

ՊԳՏ-ի միջին համեմատություն անկախ նմուշն արվել է կրկնակի հոսափտալ ագման խմբերում՝ Ստյուդենտի t-թեստի օգնությամբ, որը հաստատում է վիճակագրորեն հավաստի տարբերությունը միջինների համար ($p < 0.05$):

Նկար 5բ-ից հեշտ կարելի է տեսնել, որ բարձր ՊԳՏ-ով հիվանդները կրկնակի հոսափտալ ագման են ենթարկվել ավելի հաճախ:

χ^2 անկախ թեստը ՈԱՃԼ-ի և սրտամկանի սուր ինֆարկտի համար հաստատեց կապը ՈԱՃԼ-ի առկայության և մահվան միջև ($p < 0.05$): Կապը ՈԱՃԼ-ի առկայության և 12 ամսվա ընթացքում սուր կրկնակի

հոսսափտալ ացման հետ բացակայում է սրտամկանի սուր ինֆարկտ տարած հիվանդների մոտ ($p > 0.05$):

Աղյուսակ 4.

Փոխկապակցումն անտիծանը ՈԱՃԼ-ի առկայում և մահացումն միջև

| Parameter | Value | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Sig. (p-value) |
|------------------------------------|--------------------|----|-----------------------|----------------|
| Pearson Test χ^2 | 9.709 ^a | 1 | 0.002 | 0.001 |
| Continuity Correction ^b | 7.854 | 1 | 0.005 | |
| Likelihood Ratio | 13.866 | 1 | 0.000 | |
| Fisher's Exact Test | | | | |
| Linear-by-Linear Association | 9.651 | 1 | 0.002 | |
| N of Valid Cases | 166 | | | |

Նշված երևույթը վկայում է, որ ՈԱՃԼ-ի հիմնական լաբորատոր մարկեր՝ ԳԳՏ-ն հանդիսանում է սրտանոթային ռիսկի գործոն, որը դրսևորվում է հաճախակի սրտանոթային հոսսափտալ իզացիաներով սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների մոտ: Աղյուսակ 4-ից երևում է, որ փոփոխականների միջև առկա է չափավոր փոխկապակցվածություն ՈԱՃԼ-ի առկայում և կրկնակի հոսսափտալ իզացիաների միջև:

Աղյուսակ 5.

Կրկնակի հոսափտալի իզացիա

| | Value | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Sig. (p-value) |
|------------------------------------|--------------------|----|-----------------------|----------------|
| Pearson χ^2 -Square | 9.709 ^a | 1 | 0.002 | 0.001 |
| Continuity Correction ^b | 7.854 | 1 | 0.005 | |
| Likelihood Ratio | 13.866 | 1 | 0.000 | |
| Fisher's Exact Test | | | | |
| Linear-by-Linear Association | 9.651 | 1 | 0.002 | |
| N of Valid Cases | 166 | | | |

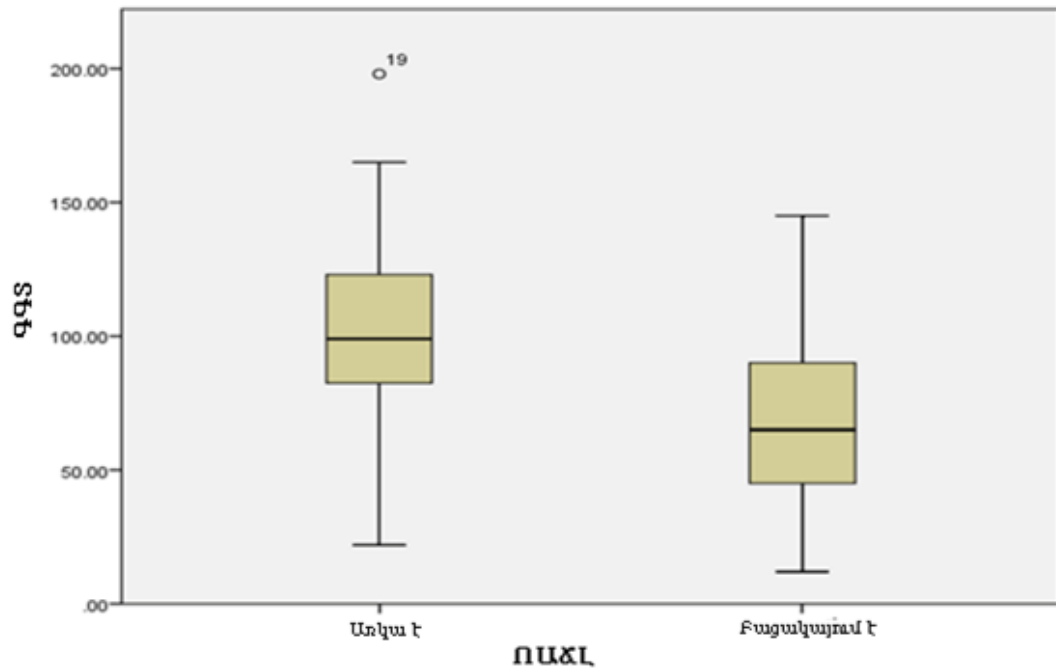
Աղյուսակ 6.

ՈԱՃԼ-ի առկայ ու թյան և կրկնակի հոսափտալի իզացիայի միջև փոխկապակցված ու թյան գնահատու մը

| | Value | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Sig (p-value) |
|------------------------------------|--------------------|----|-----------------------|---------------|
| Pearson χ^2 -Square | 2.653 ^a | 1 | 0.103 | 0.0118 |
| Continuity Correction ^b | 1.969 | 1 | 0.161 | |
| Likelihood Ratio | 2.646 | 1 | 0.104 | |
| Fisher's Exact Test | | | | |
| Linear-by-Linear Association | 2.637 | 1 | 0.104 | |
| N of Valid Cases | 166 | | | |

Ինչպես երևում է Աղյուսակներ 5 և 6-ից, ցուցանիշների կորելյացիոն վերլուծությունից $r=2.7$ և $p=0.0118$ առկա է

արտահայտված կորելյացիոն փոխկապակցվածությունը ՌԱՃԼ-ի առկայություն և կրկնակի հոսափտալիզացիաների միջև:



Նկար 5գ. ԳԳՏ-ի միջին տարբերությունը ՌԱՃԼ-ի և առանց ՌԱՃԼ-ի խմբերի միջև

Աղյուսակ 7.
ԳԳՏ-ի և ՌԱՃԼ-ի միջին արժեքների փոխկապակցվածության
ցուցանիշներ

| Independent Samples Test | | | | | | |
|--------------------------|---------|-----------------|-----------------|-----------------------|---|----------|
| t | df | Sig. (2-tailed) | Mean Difference | Std. Error Difference | 95% Confidence Interval of the Difference | |
| | | | | | Lower | Upper |
| GGT 6.639 | 156.444 | 0.000 | 33.88267 | 5.10367 | 23.80167 | 43.96366 |

Աղյուսակ 7-ից երևում է, որ միջինների միջև առկա է էական տարբերություն:

Նմանատիպ թեստ է անցկացվել ՌԱՃԼ-ի առկայության և բացակայության պարզայում, որպեսզի հասկանալի լինի դրա կախվածության կապը ԳԳՏ-ից (Նկար 5գ): Նմանատիպ նախորդ 2 արդյունքների թեստն ապացուցեց ($p < 0.05$) տարբերությունը դրանց

միջև, ինչը նշանակում է, որ ՈԱՃԼ-ով հիվանդը միջինում ունի ԳԳՏ-ի ավելի բարձր մակարդակ (Նկար 5գ, Աղյուսակ 6):

ՈԱՃԼ-ի առկայության ուսումնասիրումը սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների մոտ մեր կատարված հետազոտությանը ներդրում է ավելի ամփոփիչ վերլուծությանը ցույց է տալիս, որ ՈԱՃԼ-ի առկայությունն սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների մոտ նպաստում է հետհոսպիտալ ային մահացությանը 12 ամսվա ժամանակահատվածում:

3.2. ԹՐՈՄԲՈՑԻՏՆԵՐԻ ՄԻՋԻՆ ԾԱՎԱԼԸ ՈՐՊԵՍ ՍՐՏԱՆՈՒԱՅԻՆ ԲԱՐՁՐ ՌԻՍԿԻ ԳՈՐԾՈՆ ՍՐՏԱՄԿԱՆԻ ՍՈՒՐ ԻՆՖԱՐԿՏՈՎ ԵՎ ՈԱՃԼ-ՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ

ՈԱՃԼ-ը հանդիսանում է քրոնիկ լյարդային հիվանդությանը ներդրում է ամենահաճախակի պաթոլոգիկ վիճակը արևմտյան երկրներում: Այն նաև ուղեկցում է հաճախ ճարպակալմանը, շաքարային դիաբետին և մետաբոլիկ համախտանիշին: Թրոմբոցիտների միջին ծավալը (ԹՄՃ) հանդիսանում է թրոմբոցիտների ակտիվացման ցուցանիշ և սրտանոթային դեպքերի կանխորոշիչ գործոն: Մեծ ծավալով թրոմբոցիտները ֆերմենտատիվ ավելի ակտիվ են ի համեմատ փոքր չափերի թրոմբոցիտների, արտադրում են ավելի շատ թրոմբոքսան Ա և ունեն բարձր թրոմբոգոյացման հատկություններ [Chu SG, Becker RC, Berger PB. et al., 2010; van der Loo B, Martin JF; 1999]:

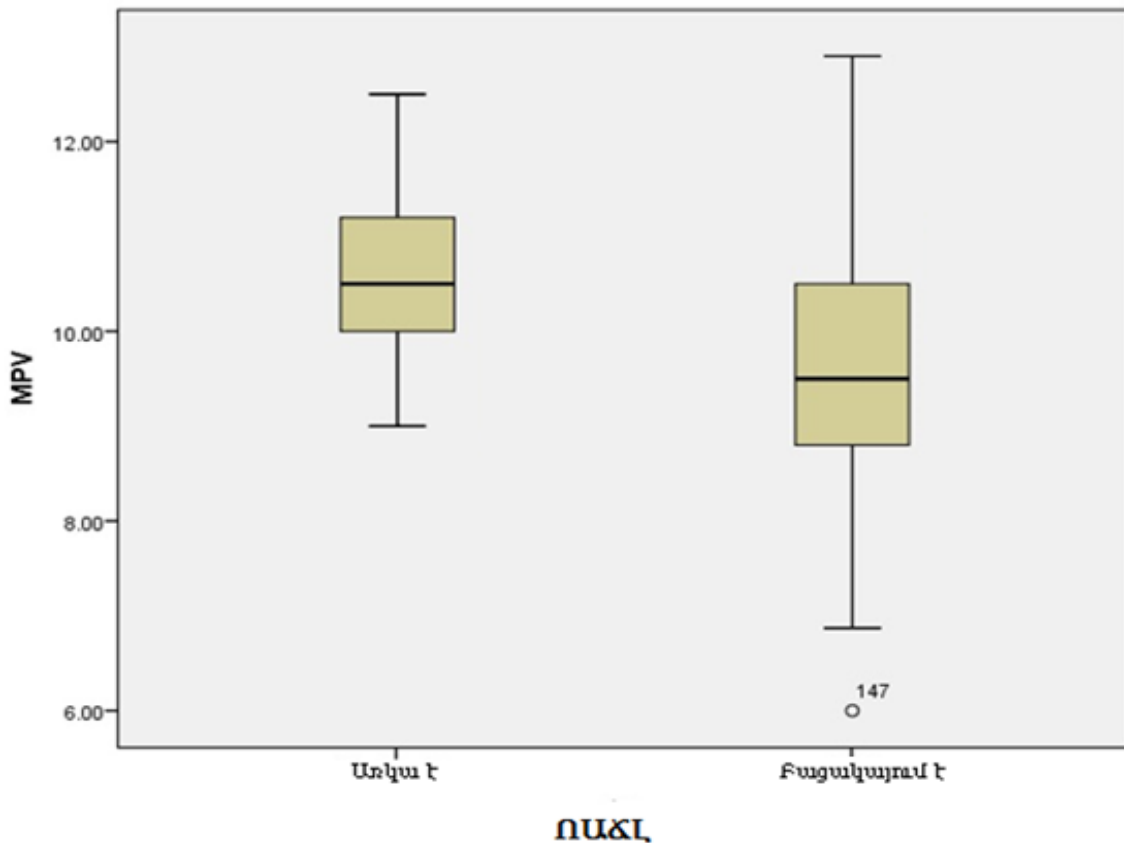
Վերոնշյալը հիմք է հանդիսացել մեր կողմից ուսումնասիրել ԹՄՃ-ի ցուցանիշները ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդով, սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում, ինչպես նաև ԹՄՃ-ի կանխորոշիչ դերը սրտանոթային դեպքերի զարգացման համար: Մեր հետազոտության մեջ ընդգրկված սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում, որոնք ունեցել են ՈԱՃԼ-ի հիվանդությանը նաև ԹՄՃ-ը եղել է 10.6:

Համեմատական վերլուծությանը ՈԱՃԼ-ով և առանց ՈԱՃԼ հիվանդների շրջանում ԹՄՃ-ն եղել է համապատասխան 10.6 ± 0.093 և 9.5 ± 0.13 ($P < 0.01$):

ՈԱՃԼ առկայ ու թյան և ՈԱՃԼ բացակայ ու թյան դեպքում ԹՄԾ ցուցանիշի վերլուծություն

| | N | Միջինը | Միջին վիճակագրական սխալ | P |
|----------|----|----------|-------------------------|--------|
| առկա է | 91 | 10.608 | 0.093784495 | p<0.01 |
| բացակա է | 75 | 9.598171 | 0.137500938 | |

ՈԱՃԼ-ով հիվանդների մոտ հիվանդության ակտիվության գործակիցը դրականորեն փոխկապակցված է ԹՄԾ-ի հետ:



Նկար 6. ՈԱՃԼ-ի և ԹՄԾ-ի փոխկապակցվածությունը

Մեր կողմից նպատակ է դրվել ուսումնասիրել ԹՄԾ-ը սրտամկանի սուր ինֆարկտի 12 ամիս անց մահացության միջին հարաբերակցությունը:

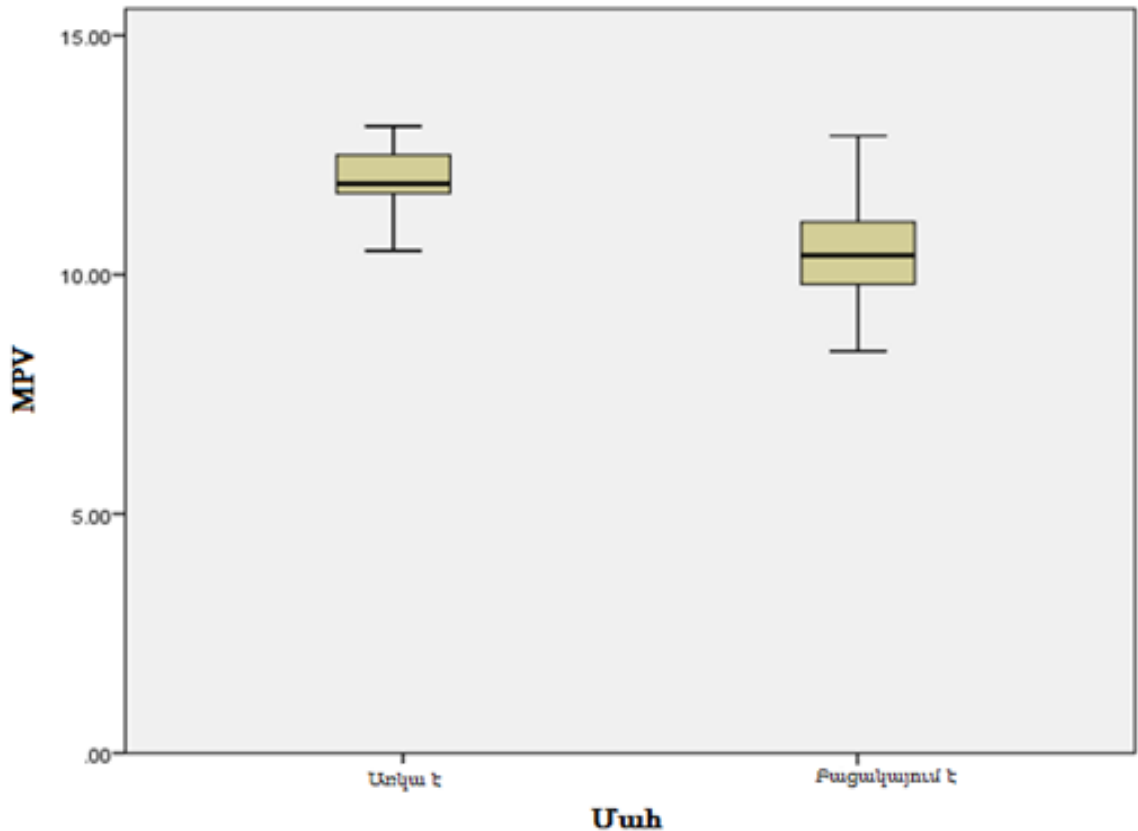
Ինչպես երևում է Նկար 7-ից, մեկնարկային ԹՄՃ 12 ամիս անց մահացած հիվանդների շրջանում կազմել է (11.9±0,97)-ի համեմատաբար հիվանդների (10.4±0.94) (P=0.01):

Աղյուսակ 9.

Թրոմբոցիտների միջին ծավալը որպես սրտանոթային բարձր ռիսկի գործոն սրտամկանի սուր ինֆարկտով և ՈԱՃԼ-ի հիվանդների շրջանում

| Equal variances assumed Equal variances not assumed | Levene's Test for Equality of Variances | | t-test for Equality of Means | | | | | | |
|--|---|-------|------------------------------|---------------|-----------------|--------------------|-----------------------|---|--------------------|
| | F | Sig. | t | df | Sig. (2-tailed) | Mean Difference | Std. Error Difference | 95% Confidence Interval of the Difference | |
| | | | | | | | | Lower | Upper |
| | 0,528 | 0,469 | 0,943 0,815 | 112 16,975 | 0,348 0,427 | 0,25556 0,25556 | 0,27097 0,31375 | - 0,28134 - | 0,79245 0,91759 |

Այսպիսով հետազոտության տվյալները վկայում են, որ սրտամկանի սուր ինֆարկտով ընդունված հիվանդների շրջանում ՈԱՃԼ-ով հիվանդների մոտ առկա է ԹՄՃ-ի մեծացում: Հետազոտությունն աստիճանաբար ԹՄՃ-ի և 12 ամիս անց մահացության միջև հայտնաբերում է ԹՄՃ-ի ավելի վիճակագրորեն հավաստի բարձր ցուցանիշներ մահացած հիվանդների շրջանում (Նկար 7):



Նկար 7. ԹՄԾ-ի և մահվան դեպքերի փոխկապակցվածությունը

Ստացված արդյունքները կարող են առաջ քաշել այն թեզը, որ լյարդի ոչ ալկոհոլային ճարպային վնասումը, ինչպես նաև քրոնիկ բորբոքումը հստակորեն ուղեկցվում են թրոմբոցիտների ծավալի որոշակի բարձր ցուցանիշների հետ, որը և հետևաբար բարձրացնում է սրտանոթային ռիսկը: Հետագա հարաբերակցության ուսումնասիրումն արդեն իսկ բոլոր հիվանդների շրջանում ԹՄԾ-ի և մահացության միջև ցույց է տալիս այդ գործոնի բարձր ցուցանիշներ մահացած հիվանդների խմբում:

Ինչպես հայտնի է, թրոմբոցիտները կարևոր դեր են խաղում աթերոթրոմբոզի և սուր կորոնար համախտանիշի զարգացման գործընթացում: Մեծ թրոմբոցիտներն ավելի ֆունկցիոնալ ակտիվ են և արտազատում են ավելի շատ աթրոթրոմբոտիկ գործոններ [Gawaz M, Langer H, May AE, 2005; Nadar S, Blann AD, Lip GY, 2004; Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E. et al., 2004]:

ԹՄԾ-ը կլ ինիկական պրակտիկայ ում օգտագործվում է որպես արդյունավետ և հասանելի թեստ՝ թրոմբոցիտների ֆունկցիոնալ ակտիվությունը գնահատելու համար: ԹՄԾ-ի բարձրացումն ուղեկցվում է սրտամկանի սուր ինֆարկտի, զարկերակային և երակային թրոմբոզների բարձր հաճախականությամբ: Սակայն արդյոք ԹՄԾ-ն կարող է օգտագործվել, որպես սրտանոթային ռիսկի գործոն ՈԱՃԼ-ի դեպքում և արդյոք այն բարձր է այդ հիվանդների շրջանում մնում էր ոչ պարզաբանված նախկինում: Մեր կողմից կատարված հետազոտությունը վկայում է ԹՄԾ-ը բարձր է ՈԱՃԼ-ով ուղեկցվող սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների մոտի համեմատայն հիվանդների խմբին առանց ՈԱՃԼ-ի:

3.3. ՈՉ ԱԼ ԿՈՐՈԼ ԱՅԻՆ ՃԱՐՊԱՅԻՆ ԼՅԱՐԴԻ ՓՈԽԱՊԱԿՑՎԱԾՈՒ ԹՅՈՒՆԸ ՁԱՆՓՈՐՈՔԻ ՍԻՍՏՈԼԻԿ ԵՎ ԴԻԱՍՏՈԼԻԿ ԴԻՍՏՈՒՆԿՑԻԱՅԻ ՅԵՏ ԱՐՏԱՄԿԱՆԻ ՍՈՒՐ ԻՆՖԱՐԿՏՈՎ ՅԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ

Ներկայումս հայտնի է, որ ՈԱՃԼ-ը նպաստում է ոչ միայն լյարդային բարդությունների զարգացման, այլ նաև սրտանոթային և այլ համակարգերի կողմից մի շարք պաթոլոգիկ փոփոխությունների [Agarwal AK, Jain V, Singla S et al., 2011; Caserta CA, Mele A, et al; 2017]: Ներկայումս սակայն ուսումնասիրված չէ ՈԱՃԼ-ի փոխկապակցվածությունը սրտի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ փոփոխությունների միջև, որոնք կարող են ունենալ անբարենպաստ կանխորոշիչ նշանակություն:

Մեր կողմից նպատակ է դրվել ուսումնասիրել արդյոք ՈԱՃԼ-ը կարող է նպաստել ձախփորոքի ռեմոդելավորման ցուցանիշների վրա սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում հոսպիտալ իզացիայից 12 ամիս անց:

Մենք ուսումնասիրել ենք մեկնարկային և 12 ամիս անց էխոսրտագրական ռեմոդելավորման ցուցանիշները այդ հիվանդների շրջանում:

Երկու խմբերը, ինչպես երևում է Ադյուսակ 10-ից չեն տարբերվել վիճակագրորեն նշանակալի իրենց սրտի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ ցուցանիշներով:

Ադյուսակ 10-ում ներկայացված են էխոսրտագրական ցուցանիշերն ըստ ՈԱՃԼ-ի առկայության և բացակայության: Ի համեմատ այն հիվանդների, որոնց մոտ բացակայել է ՈԱՃԼ-ը, 12 ամիս անց ՈԱՃԼ-ով հիվանդների շրջանում նկատվել են ձախփորոքի դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի նշաններ, որոնք դրսևորվել են ձախփորոքի վաղ դիաստոլիկ լցման խանգարմամբ (E-պիկի նվազում), ուշ դիաստոլիկ լցման մեծացմամբ (A պիկի մեծացում): Հյուսվածքային դոպլեր հետազոտության տվյալները ցույց են տվել E/e' հարաբերակցության մեծացում, որը վկայում է ձախ նախասրտում ճնշման բարձրացման մասին: ՈԱՃԼ-ով հիվանդների մոտ 12 ամիս անց նկատվել է ձախ նախասրտի ավելի մեծ առաջնահետին չափս և ձախ նախասրտի ծավալ (Ադյուսակ 10):

Ձախփորոքի սիստոլիկ ֆունկցիայի ցուցանիշները երկու խմբերում չեն տարբերվել: ՈԱՃԼ-ի առկայությունը սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում 12 ամիս անց ըստ ձախփորոքի դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի առկայության ներկայացված է Նկար 8-ում: Նկար 9, Նկար 10 և Նկար 11-ում ներկայացված են դոպլեր էխոսրտագրական պատկերները ըստ ծանրության աստիճանի, որոնք առկա են եղել ՈԱՃԼ-ով հիվանդների շրջանում 12 ամիս անց:

Մեր կողմից կատարված այս ենթահետազոտությունը ցույց է տալիս, որ ՈԱՃԼ-ի առկայությունը սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների մոտ նպաստում է ձախփորոքի դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի զարգացմանը տարբեր աստիճանի դրսևորմամբ: Հայտնի է, որ ՈԱՃԼ-ը ուղեկցում է ճարպակալմանը, զարկերակային հիպերտենզիային: Մինչդեռ դիաստոլիկ ֆունկցիայի խանգարումը հանդիսանում է բնորոշ ներսրտային հեմոդինամիկ խանգարում այլ խմբերի հիվանդների մոտ: Մեր կողմից առաջին անգամ ցույց է տրվել, որ ՈԱՃԼ-ը նպաստում է դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի զարգացմանը սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում:

Պաթոֆիզիոլոգիական մեխանիզմները, որոնք նպաստում են դիաստոլիկ սրտային անբավարարությանը ՌԱՃԼ-ի դեպքում, մնում են ոչ պարզաբանված: Ներկայումս պարզ է, որ ՌԱՃԼ-ը իրենից ներկայացնում է մետաբոլիկ ռիսկի գործոն և տարբեր էկտոպիկ ճարպի կուտակման է նպաստում (վիսցերոզ, միոկարդիալ, աերիկարդիալ) այն անձանց մոտ, ովքեր ունեն բարձր սրտանոթային ռիսկ: Ներկայումս ցույց է տրված, որ ՌԱՃԼ-ով անձանց շրջանում առկա են ձախ փորոքի չափավոր դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի նշաններ, եթե նույնիսկ չկա որևիցե սրտանոթային հիվանդություն: (Goland S; Shimoni S; Zornitzki T; 2006; Singh Gh; Vitola B; Holland M; 2013; Petta S; Argano C; Colomb D; 2015): Ըստ էությունից թեզի, հավանական է, որ առկա է պաթոգենետիկ կապ էլյարդի և տարածված ու բորբոքված ասիպոզիոլ սվածքի միջև:

10.

Էխոսրտագրական հիմնական ցուցանիշները սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում

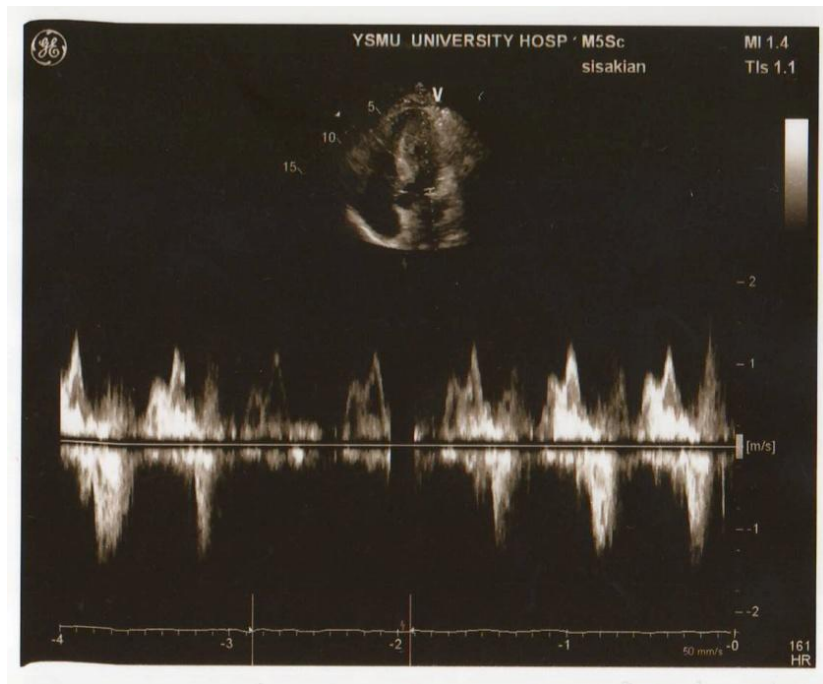
| Էխոսրտագրական ցուցանիշ | ՌԱՃԼ-ի առկայ ու թյ ու ն | ՌԱՃԼ-ի բացակայ ու թյ ու ն |
|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|

ըստ ՌԱՃԼ-ի առկայ ու թյ ան և բացակայ ու թյ ան

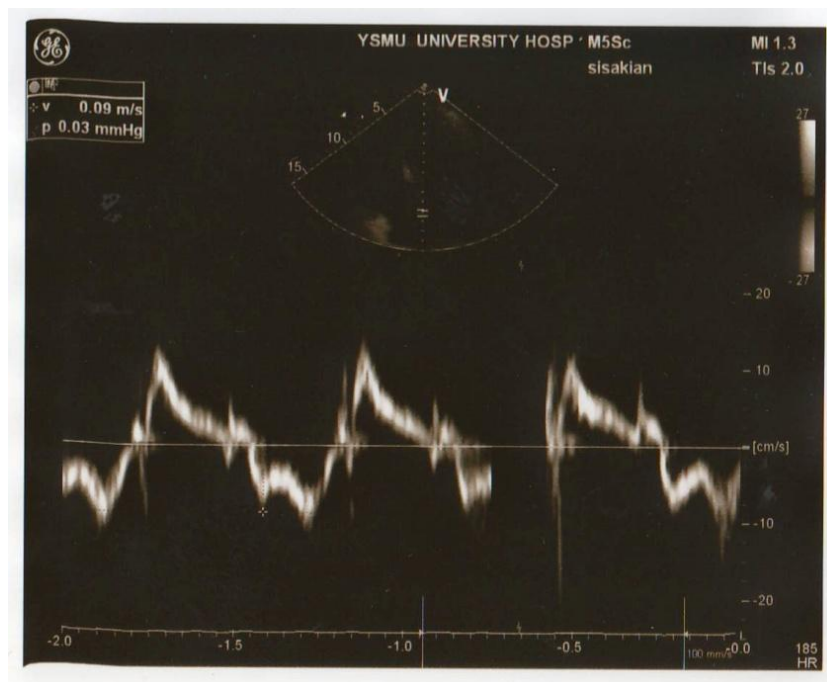
| | մեկնարկային | 12 ամիս անց | մեկնարկային | 12 ամիս անց |
|---|-------------|----------------|-------------|----------------|
| ՁՓ-ի վերջնադիաստոլիկ չափ (սմ) | 4,9±1,0 | 4,8±1,3* | 4,3±1,1 | 4,8±1,2* |
| ՁՓ-ի արտամղման ֆրակցիա (%) | 50,4±8 | 63,4±7 | 48,1±8 | 63,6±9 |
| ԱՓ-ի վերջնադիաստոլիկ չափ (սմ) | 3,1±0,7 | 3,8±0,9 | 3,5±0,7 | 4,0±0,6 |
| ՁՓ-ի նախարտի ծավալի ինդեքս (մլ /մ ²) | 24,2±5 | 29,2±6* | 25,1±5 | 24,7±6 |
| Է-դիաստոլիկ արագություն (սմ/վ) | 54,8±13 | 39,1±8* | 58,9±12 | 62,0±10,3 |
| Ա-դիաստոլիկ արագություն (սմ/վ) | 70,5±16 | 76 ±18* | 76,1 ±15 | 60,6 ±9* |
| E/ A | 0,78 ±0,2 | 0,51 ±0,1** | 0,77 ±0,2 | 1,1 ±0,1* |
| E/e'-ի յուսվածքային դոպլերի ցուցանիշ | 7,3 ±1,0 | 11,4 ±1,8** | 6,8 ±0,9 | 7,2 ±0,7* |
| ՁՓ դիաստոլիկ արագության նվազման ժամանակահատված (մվրկ) | 230±38 | 220±35* | 261±45 | 254±41 |
| e' | 8,1±0,7 | 3,4±0,4** | 11,3±1,2 | 8,6±0,9 |

* p<0.01

** p<0.005



Նկար 8. Սպեկտրալ դոպլեր հետազոտու թյան պատկեր

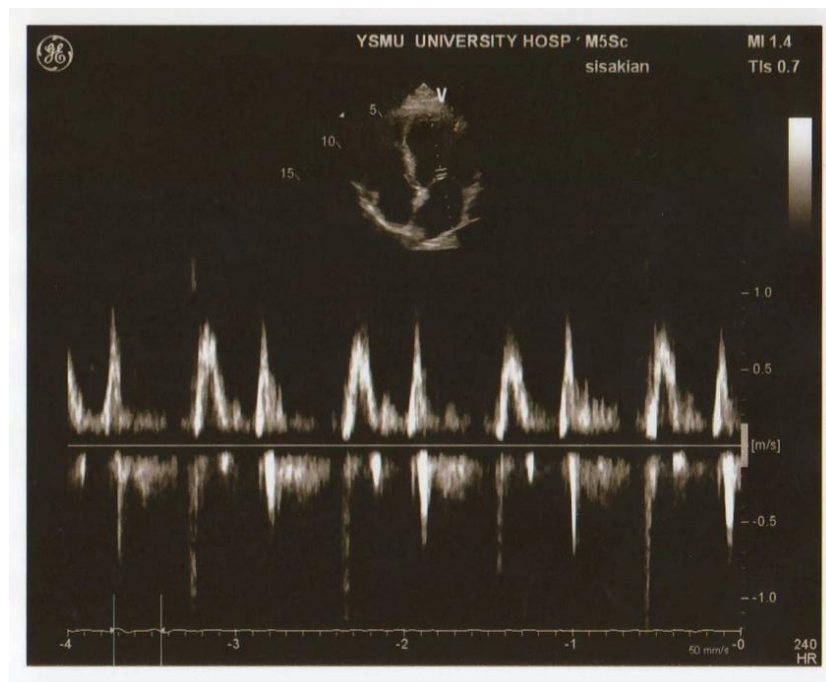


Նկար 9. Հյուսվածքային դոպլեր հետազոտու թյան դիսֆունկցիայի պատկեր

Նկար 8, Նկար 9-ում սրտամկանի սուր ինֆարկտից մեկ տարի անց ուղեկցվող ՈԱՃԼ-ով առկա է ՁՓ-ի կոնցենտրիկ հիպերտրոֆիա, որտեղ պատկերված է նաև առաջին աստիճանի ՁՓ-ի դիաստոլիկ դիսֆունկցիա:



Նկար 10. Էխոսրտագրական պատկեր՝ դիաստոլիկ դիսֆունկցիա



Նկար 11. Էխոսրտագրական պատկեր՝ ՁՓ-ի կոնցենտրիկ հիպերտրոֆիա

Նկար 10, Նկար 11-ում առկա է պսևդոնորմալ տիպի դիաստոլիկ դիսֆունկցիա և կոնցենտրիկ հիպերտրոֆիա՝ առանց ՁՓ-ի լայնացման և պսևդոնորմալ տիպի դիաստոլիկ դիսֆունկցիա նախասրտի լայնացման պատկերով:

Ինչպես երևում է Աղյուսակ 10-ից, մեկնարկային էխսրտագրական ցուցանիշները չեն տարբերվել երկու խմբերում. այսպես ՁՓ-ի և ԱՓ-ի վերջնադիաստուլիկ չափսերը եղել են համեմատական երկու խմբերում և երկու խմբերում փորոքների խոռոչների լայնացում չի նկատվել: Այս հանգամանքը կարելի է բացատրել վաղ անգիոպլաստիկայի կատարման բարձր տոկոսով սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների մոտ:

12 ամիս անց փորոքների լայնացում նույնպես չի նկատվել, իսկ ՁՓ-ի արտամզման ֆրակցիան վիճակագրորեն հավաստի բարձրացել է: ՈԱՃԼ-ի հիվանդների խմբում նկատվել է ՁՓ-ի ծավալի ինդեքսի մեծացում ի համեմատ առանց ՈԱՃԼ-ի խմբի 12 ամիս անց ($\Delta+5\pm 0,4$ ի համեմատ $\Delta-0,4\pm 0,07$; $p<0,01$):

Տրանսմիտրալ դիաստուլիկ հոսքերի ցուցանիշների փոփոխությունները և այդ հոսքերի հարաբերակցությունը (E/A) ՈԱՃԼ-ի առկայության դեպքում 12 ամիս անց փոխվել է, ինչը վկայում է, որ առկա է վաղ դիաստուլիկ լցման խանգարում և ուշ դիաստուլիկ լցման արագության ուժեղացում: Այդ փոփոխությունները վկայում են ՁՓ-ի դիաստուլիկ դիսֆունկցիայի առաջին աստիճանին: Դիաստուլիկ դիսֆունկցիայի խանգարման մասին են վկայում հյուսվածքային դոպլերի E/e' հարաբերակցության բարձրացումը այդ հիվանդների մոտ 12 ամիս անց ($\Delta+3,1\pm 0,2$ ի համեմատ $\Delta+0,4\pm 0,07$; $p<0,01$): Ցածր e' արագությունը, հետևաբար E/e' հարաբերության մեծացումը վկայում է դիաստուլիկ դիսֆունկցիայի հարաճման մասին: E/e' և e' համարվում են նուրբ և ճշգրիտ դիաստուլիկ լցման հյուսվածքային դոպլեր ցուցանիշներ: ՈԱՃԼ-ով հիվանդների մոտ նկատվում է ավելի ցածր e' ցուցանիշի սկզբանե ($8,1\pm 0,7$ ի համեմատ $11,3\pm 1,2$; $p<0,01$):

Այսպիսով, մեր կողմից կատարված այս հետազոտությունը ցույց է տվել, որ ՈԱՃԼ-ի դեպքում նկատվում է առաջին աստիճանի դիաստուլիկ դիսֆունկցիա: Սակայն 12 ամիս անց նկատվում է դիաստուլիկ դիսֆունկցիայի հարաճման նշաններ, որոնք դրսևորվում են ձախ նախասրտի ծավալի մեծացմամբ, E/A հարաբերության փոփոխմամբ և E/e' հարաբերության մեծացմամբ և

e' ցուցանիչի նվազմամբ: Ներկա հետազոտությունը միակն է, որ նպատակ է ունեցել ուսումնասիրել դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի առկայությունը և հնարավոր հարաճումը ՈԱՃԼ-ով հիվանդների մոտ սրտամկանի սուր ինֆարկտի դեպքում: ՈԱՃԼ-ի և ՁՓ-ի դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի փոխկապակցվածությունը ստատիստիկ ակնհայտ է մեր հետազոտության մեջ: Ստացված արդյունքները վկայում են, որ ՈԱՃԼ-ի առկայությունը նպաստում է ՁՓ-ի դիաստոլիկ լցման խանգարմանը: Մեխանիզմները, որոնք կարող են նպաստել այդ ներսրտային հեմոդինամիկայի խանգարմանը դեռևս պարզաբանված չեն: Ըստ լիարտոքսիկ թեզի, հնարավոր է, որ առկա է պաթոգենետիկ կապ լյարդի ճարպակալման և բորբոքված ադիպոզ հյուսվածքի միջև [Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, et al.; 2008; Lemoine M, Ratziu V, Kim M, et al.; 2009], որը արտադրում է պրոբորբոքային գործոններ, ազան ճարպաթուներ, որոնք նպաստում են ինսուլինոռեզիստենտության, ՁՓ-ի դիաստոլիկ ռելաքսացիայի խանգարման: Մի շարք հետազոտություններ ցույց են տվել, որ ՈԱՃԼ-ը նպաստում է սրտի էներգետիկ մետաբոլիկ փոփոխություններին, որը կարող է բերել սրտամկանի ֆունկցիոնալ սուբկլինիկ փոփոխություններին [Byrne CD, Targher G; 2014; Rijzewijk LJ; Jonker JT; Vander Meer RW et al. 2010]: Այդպիսի փոփոխությունները ավելի ակնհայտ են սրտամկանում, երբ առկա է տրիգլիցերիդների բարձր կոնցենտրացիա արյան պլազմայում [Rijzewijk LJ; 2010]:

Հայտնի է, որ ձախ փորոքի և ձախ նախասրտի կառուցվածքային փոփոխությունները կարող են նպաստել ռիթմի խանգարումների զարգացմանը: Այդ իսկ պատճառով մեր կողմից նպատակ է դրվել ուսումնասիրել ՈԱՃԼ-ի առկայության դեպքում սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում նախասրտային և փորոքային առիթմիաների հաճախականության ուսումնասիրումը 12 ամիս անց: Ռիթմի խանգարումների գնահատումը չի իրականացվել սրտամկանի ինֆարկտի սուր շրջանում՝ հաշվի առնելով սուր իշեմիայի դեպքում անմիջակա

առիթմոգեն ազդեցությունները ոպես էթիոլոգիկ գործոն: Մեր կողմից կատարված վերլուծությունները ցույց է տվել, որ ՈԱՃԼ-ի ուղեկցումը 12 ամիս անց սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների մոտ նպաստում է նախասրտերի շողացման պարոքսիզմների առկայության ավելի հաճախակի զարգացմանը ի համեմատ այն հիվանդների, որոնց մոտ ՈԱՃԼ չի նկատվել 13 հիվանդ (14%) ՈԱՃԼ-ի խմբում՝ ի համեմատ 3 հիվանդ (5.3%) առանց ՈԱՃԼ-ի:

Երկու խմբերում 12 ամիս անց բարձր գրադացիայի փորոքային էքստրասիստոլիայի հաճախականությունը չի տարբերվել (11 հիվանդ՝ 12.1% ՈԱՃԼ-ի խմբում և 9 հիվանդ՝ 12.0 % առանց ՈԱՃԼ-ի խմբի):

Մեխանիզմները, որոնք կարող են նպաստել ռիթմի խանգարումների զարգացմանը ՈԱՃԼ-ի դեպքում պարզաբանված չեն, բայց տարբեր վարկածներ կարող են առաջ քաշվել՝ հաշվի առնելով սրտանոթային բարդությունների պաթոգենետիկ մեխանիզմների զարգացումը ՈԱՃԼ-ի դեպքում: Կարելի է ենթադրել, որ նախասրտերի ռեմոդելավորումը, որը մենք հայտնաբերել ենք այդ հիվանդների շրջանում 12 ամիս անց հանդիսանում է նախասրտերի շողացման պարոքսիզմների զարգացման հիմնական պատճառ: Մեխանիկական կառուցվածքային փոփոխությունները նպաստում են էլեկտրական դիսֆունկցիային, որը և կլինիկորեն դրսևորվում է նախասրտերի շողացման պարոքսիզմներով: Այլ լրացուցիչ պատճառներ, որոնք կարող են հանդիսանալ տրիգեր նախասրտերի շողացման պարոքսիզմների զարգացման համար, կարող են հանդիսանալ մարմնի զանգվածի բարձր ինդեքսը, բարձր CRP-ն, լյարդային էնզիմների բարձր ակտիվությունը: Հայտնի է, որ վերը նշված գործոնները, որոք բնորոշ են ՈԱՃԼ-ին, բարձրացնում են նախասրտերի շողացման զարգացման ռիսկը [Sinner MF, Wang N, Fox CS, et al., 2013; Perseghin G, Lattuada G, et al., 2008]:

ԳԼՈՒԽ 4.

ՍՏԱՑՎԱԾ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄ

ՈԱՃԼ-ը համարվում է ամենատարածված լյարդի քրոնիկ հիվանդությունը դանդաղ հարճուն ընթացքով և կարող է իրենից ներկայացնել տարբեր դրսևորումներ՝ պարզ ստեատոզից մինչև հեպատոցիտների բորբոքում, նեկրոզ, ֆիբրոզ: ՈԱՃԼ-ը իր հարճման ընթացքում ընդգրկում է նաև համակարգային բորբոքային կոմպոնենտներ, որը նպաստում է սրտանոթային բարդությունների զարգացմանը: Ինսուլինո-ռեզիստենտականությունը և ճարպակալումը, որոնք հանդիսանում են մետաբոլիկ համախտանիշի նշաններ հստակորեն ուղեկցվում են ՈԱՃԼ-ի զարգացումով:

ՈԱՃԼ-ի տարածվածությունը մետաբոլիկ համախտանիշով հիվանդների շրջանում 4 անգամ ավելի բաժր է, իսկ ՈԱՃԼ-ով հիվանդների 30%-ն ունի նաև մետաբոլիկ համախտանիշ [Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R. et al., 2004; Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH.2011; Ferrara LA, Cardoni O, Mancini M et al., 2007; Kotronen A, 2008]: Չնայած այն հանգամանքին, որ մետաբոլիկ համախտանիշն ինքնին բարձրացնում է սրտանոթային բարդությունների ռիսկը երկու անգամ՝ ներկայումս մնում է ոչ պարզաբանված ՈԱՃԼ-ի և սրտանոթային հիվանդությունների ռիսկերի զարգացման միջև [Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, et al., 2009; Martins MC, Faleiro LL, et al., 2010]: Հաշվի առնելով, որ սրտանոթային ռիսկի գործոնները նաև առկա են ՈԱՃԼ-ով հիվանդների շրջանում՝ մի շարք հետազոտողներ ուսումնասիրել և գնահատել են սրտանոթային ռիսկի նշանակությունը ՈԱՃԼ-ի դեպքում:

Մի շարք հետազոտություններ ցույց են տվել, որ բարձր C-ռեակտիվ սպիտակուլի [Targher G, Arcaro G, 2007] ինսուլինոռեզիստենտականությունը, հիպերգլիցերիդեմիան ՈԱՃԼ-ով հիվանդների շրջանում կարող է ուղեկցվել սրտանոթային բարդություններով [Mandato C, Lucariello S, Licenziati MR, et al., 2005; Sanches PL, de Piano A, Campos RM. et al. 2014]: Ցույց է տրված նաև, որ

կորոնար հոսքի ռեգերվը գնահատված է խոզենու թյան միջոցով, ցածր է ՈԱՃԼ-ի հիվանդների մոտ: Այդ հետազոտության արդյունքները ՈԱՃԼ-ով ասիմպտոմատիկ սրտանոթային տեսակետից զարմանալի չեն՝ հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ ձախ փորոքի դիսֆունկցիան և ՁՓ-ի մասսան ուղեկցվում են ինսուլինոռեզիստենտականոթայամբ [Ferrara LA, Cardoni O, Mancini M, et al. 2007]:

Ներկայումս պարզաբանված է Էնդոթելիալ դիսֆունկցիայի դերը աթերոսկլերոզի զարգացման գործընթացում: Ինչպես դիաբետիկ, այնպես էլ ոչ դիաբետիկ ՈԱՃԼ-ի հիվանդների մոտ հայտնաբերված է խանգարված Էնդոթելիալ-պայմանավորված անոթային թափանցելիությունը դիլատացիա [Yilmaz Y, Kurt R, Yonal O, et al. 2010]: Մեկ այլ հետազոտության մեջ ցույց է տրված, որ Լյարդում ճարպային քանակությունը ուղեկցվում է միոկարդի սրտամկանի կողմից գլյուկոզի կլանման և էքսկրեցիայի խանգարման հետևարյան պլազմայում բորբոքային մարկերների բարձրացման հետ [Colak Y, Senates E, Yesil A. et al. 2013]:

Այդ մեխանիզմների զարգացումը կարելի է բացատրել համակարգային և Լյարդային ինսուլինոռեզիստենտականոթայամբ, որը բերում է հիպերինսուլինեմիայի, ազատ ճարպաթթուների կոնցենտրացիայի բարձրացմանը հետագա միոկարդիալ ինսուլինոռեզիստենտականոթայան զարգացմամբ [Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, et al. 2009; Lautamäki R, Borra R, Iozzo P, et al. 2006]: Այդ գործընթացները նպաստում են կարդիոմիոցիտների էներգետիկ նյութափոխանակության խանգարմանը: Լյարդը հանդիսանում է կարևոր մետաբոլիկ օրգան, այդ իսկ պատճառով համակարգային բորբոքման կարգավորման մեջ առանցքային դեր է խաղում՝ սինթեզելով միջարք բորբոքային հորմոնալ գործոններ: ՈԱՃԼ-ի հարաճումը ամենայն հավանականությամբ նպաստում է համակարգային բորբոքային մարկերների ակտիվացմանը: Ֆիբրինոգենը, պլազմինոգենի ակտիվացնող ինհիբիտոր 1-ը, CRP-ն

սինթեզվում են լյարդում, հանդիսանում են կոագուլյացիոն համակարգի խթանիչներ և նպաստում են աթերոսկլերոզի հարածմանը [Kushiya A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, et al. 2016; Mandato C, Lucariello S, Licenziati MR, et al. 2005]:

Վերոնշյալ հետազոտության արդյունքները և վերլուծությունը թույլ տվեցին մեզ առաջ քաշել հետազոտական մի ծրագիր, որը նպատակ ունի ուսումնասիրել ՈԱՃԼ-ի առկայության հաճախականությունը սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների մոտ, ինչպես նաև այդ պաթոլոգիայի կանխորոշիչ նշանակությունը սուր ինֆարկտի դեպքում մոտակա 12 ամիսների ընթացքում: Ներկայումս սրտաբանական պրակտիկայում լայնորեն կիրառում են սրտանոթային ռիսկերի գնահատման մի շարք սանդղակներ՝ TIMI, GRACE, որոնց մեջ հաշվի է առնվում ուղեկցող հիվանդությունների առկայությունը. հեմոդինամիկ ցուցանիշների, կրեատինինի կոնցենտրացիայի, տարիքի, ՁՓ-ի կծկողական ֆունկցիայի, պրոգնոստիկ նշանակությունը այդ հիվանդների շրջանում:

Սակայն ներկայիս լայնորեն ռիսկի գործոնների ուսումնասիրվող սանդղակներում ուշադրության չի արժանանում ուղեկցող լյարդային պաթոլոգիայի պրոգնոստիկ նշանակությունը սրտանոթային ռիսկերի կարգավորման մեջ: Յենց այս հանգամանքը նպաստեց առաջ քաշել մի հետազոտական ծրագիր, որը նպատակ ունի ուսումնասիրել լյարդի ամենատարածված պաթոլոգիայի՝ ՈԱՃԼ-ի կանխորոշիչ նշանակությունը՝ հաշվի առնելով այդ պաթոլոգիայի և սրտանոթային հնարավոր անբարենպաստ ռիսկերի հնարավորությունը ՍԻՅ դեպքում:

Մեր կողմից կատարված հետազոտությունը ցույց տվեց նաև, որ ՈԱՃԼ-ի խմբում վերջնական կետերը ուսումնասիրելիս «մահ + ռեհոսպիտալ իզացիա» ավելի հաճախ է հանդիպում, քան համեմատվող խմբում: Ստացված արդյունքները թույլ են տալիս եզրակացնել, որ գործնական պրակտիկայում սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդներին վարելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել

ՈԱՃԼ-ի առկայությունը որպես ռիսկի գործոն: Գործնական արակտիկայում ՈԱՃԼ-ը կարելի է ուսումնասիրել սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում հաշվի առնելով լյարդի ուլտրաձայնի և արյան պլազմայում ԳԳՏ-ի բարձր կոնցենտրացիայի ցուցանիշները: ՈԱՃԼ-ի պարզ, էժան և ոչ ինվազիվ փտորոշումը կարող է նպաստել դրալայն կիրառմանը սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում:

Ինչպես հայտնի է, գամմա-գլյուտամիլ տրանսֆերազը տեղակայվում է բջջային մեմբրանի արտաքին մակերեսում և նպաստում է ցիտոպլազմատիկ գլիատիկ ֆիզիոլոգիական կոնցենտրացիայի պահպանմանն ու բջջային պաշտպանմանը օքսիդատիվ սթրեսից: Մի շարք արարելյացիոն հետազոտություններ ուսումնասիրել են փոխկապակցվածությունը ԳԳՏ-ի և սրտանոթային հիվանդությունների ու մահվան միջև: Հայտնի է, որ ԳԳՏ-ի բարձր կոնցենտրացիաները նկատվում են համակարգային բորբոքման մարկերների բարձրացման հետևանքով և նպաստում են համակարգային բորբոքման մարկերների բարձրացմանը, արթրոսկլերոտիկ վահանիկի անկայությունը: Սակայն, արդյո՞ք ԳԳՏ-ն նպաստում է սրտամկանի սուր ինֆարկտի զարգացմանը, սրտային մահերի հաճախականությունը մնում է ոչ պարզաբանված:

Մեր կողմից առաջին անգամ կատարվել է ԳԳՏ-ի կոնցենտրացիայի և սրտային մահերի միջև փոխկապակցվածության ուսումնասիրությունը սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում: Յուրյց է տրված փոխկապակցվածությունը ԳԳՏ-ի բարձր կոնցենտրացիայի և մահացություն միջև այդ հիվանդների մոտ 12 ամիս անց:

Կատարվել են բնակչության վրա հիմնված որոշ ուսումնասիրություններ՝ ԳԳՏ-ի և սրտանոթային պատահարների կապի կամ մահվան ռիսկի վերաբերյալ: Ֆրամինգեմյան հետազոտությունը իրենից ներկայացնում է համաճարակային հետազոտության առաջիններից մեկը, որն իրենից ներկայացնում է ԳԳՏ-ի համաճարակաբանական ուսումնասի-

րու թյուր ներքին նախաձեռնած փորձարկային ասոցիացիան սրտանոթային ռիսկի և հիվանդության հետ: Իր երկրորդ փորձաքննության ցիկլում 1978-1982 թվականների ընթացքում 3,451 հիվանդ է հավաքագրվել և ուսումնասիրվել, միջինում 19 տարի գտնվել են հսկողության տակ: ԳԳՏ-ն կապված է մարմնի զանգվածի բարձր ցուցանիշի, զարկերակային ճնշման, լիպոպրոտեինների ցածր խտության (LDL)-խոլեստերոլի, տրիգլիցերիդների և գլյուկոզի հետ: Յետոյուրաքանչյուր ստանդարտ շեղումով (SD) ավելի բարձր ԳԳՏ մետաբոլիկ սինդրոմի ռիսկը աճել է 26%-ով: Սրտանոթային ռիսկի գործոնների տեղյակացումից հետո, ԳԳՏ ունեցավ սրտանոթային հիվանդության ռիսկի և մահացության յուրաքանչյուր ստանդարտ շեղման (SD) ավելի բարձր մակարդակ ԳԳՏ-ի 13% և 26% աճ: Ամենաբարձր ԳԳՏ-ի հետազոտման նյութերը ցույց են տվել սրտանոթային դեպքերի 67%-ի աճ: Ուսումնասիրությունը հստակ ցույց տվեց, որ շրջանառվող ԳԳՏ-ի ակտիվության աճը կանխատեսում էր մետաբոլիկ համախտանիշի առաջացում, սրտանոթային պատահարների և մահացության դեպք՝ ցույց տալով ԳԳՏ-ի դերը որպես մետաբոլիկ և սրտանոթային ռիսկի մարկեր: Ըստ Մեծ Բրիտանիայի Տարածաշրջանային սրտի ուսումնասիրության տվյալների, որը 11,5 տարի մշտական հսկողության տակ գտնվող 7613 միջին տարիքի բրիտանացի տղամարդկանց շրջանում իրականացվող մի հեռանկարային ուսումնասիրություն էր, ԳԳՏ կապված էր միջարթ սրտանոթային ռիսկի գործոնների, բոլոր պատճառներով մահացության և սրտի իշեմիկ հիվանդության հետ կապված մահացության (CHD) հետ: ԳԳՏ-ի մակարդակի բարձրացումը ($>24\text{U/L}$) փոխկապակցված է 22% և 42% անհանգստացնող է առաջին կարգի հարազատների բոլոր դեպքերում ու սրտանոթային մահացության հետ:

Ենթադրվում է, որ սրտանոթային մահացության կապը առկա է ԳԳՏ և մահացության միջև: [Emdin M. et al. 2007] Ենթադրվում են փոխկապակցվածությունը ԳԳՏ-ի և մահացության կամ մահացության գումարված ոչ \$ատալ սրտամկանի ինֆարկտի 6

տարիների ստուգիչ հետազոտություններում 469 հիվանդների շրջանում անգիոգրաֆիկ սրտանոթային հիվանդությունը հաստատված է:

262 հիվանդների ենթախմբում, ովքեր ունեցել են նախորդող սրտամկանի ինֆարկտ սրտային մահացությամբ (25.2% ընդդեմ 13.9%; $p=0,038$), կամ սրտային մահացության գումարված ոչ ֆատալ սրտամկանի ինֆարկտ (32.7% ընդդեմ 20,4%; $p = 0,031$) դիտվել է բարձր ԳԳՏ 40Ս/Լ-ից բարձր ցուցանիշների համեմատմյուս ենթախմբի, որտեղ դիտվել է ԳԳՏ-ի մակարդակի նվազում 40Ս/Լ-ից: Հատկանշական է, որ ԳԳՏ-ն չունենր զգալի կանխորոշիչ դեր այն հիվանդների շրջանում, ովքեր նախկինում չեն ունեցել սրտամկանի ինֆարկտ:

Մեր կողմից նպատակ էր դրվել նաև ուսումնասիրել թրոմբոցիտների միջին ծավալի և սրտանոթային դեպքերի փոխկապակցվածությունը սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում, ինչպես նաև թրոմբոցիտների միջին ծավալի և ՈԱՃԼ-ի փոխկապակցվածությունը:

Հայտնի է, որ թրոմբոցիտները արտազատում են վազոակտիվ, պրոթրոմբոտիկ և պրոբորբոքայի CD4: L-բջջերը կարևոր դեր են խաղում աթերոթրոմբոզի զարգացման մեջ: Թրոմբոցիտների միջին ծավալի որոշումը համարվում է պարզ և մատչելի թեստ, որով կարելի է որոշել թրոմբոցիտների չափսը և ակտիվությունը:

Մի շարք հետազոտություններում ցույց է տրված, որ թրոմբոցիտների միջին ծավալը փոխկապակցված է որոշ սրտանոթային ռիսկի գործոնների հետ, ինչպիսիք են՝ զարկերակային հիպերտենզիան (23), դիսլիպիդեմիան, շաքարային դիաբետը, թրոմբոցիտների միջին ծավալի մեծացումը ըստ որոշ հետազոտությունների փոխկապակցված է սրտամկանի սուր ինֆարկտի, իշեմիկ ինսուլտի, զարկերակային և երակային թրոմբոզի հետ: Վերը նշվածը թույլ է տվել մեզ եզրակացնել հնարավոր թրոմբոցիտների միջին ծավալի

հնարավոր պաթոգենետիկ նշանակությունը ՈԱՃԼ-ով հիվանդների շրջանում:

Մեր կողմից կատարված ուսումնասիրությունները ցույց տվեցին, որ թրոմբոցիտների միջին ծավալը ՈԱՃԼ-ի հիվանդների շրջանում բարձր է և ցուցանիշը կարող է գնահատվել և ունենալ կլինիկական նշանակություն սրտանոթային ռիսկերի գնահատման մեջ: Հայտնի է, որ թրոմբոցիտների ակտիվացումը ուղեկցվում է բարձր սրտանոթային դեպքերի հաճախականությամբ: Մեծ թրոմբոցիտները առավել ակտիվ են և արտազատում են ավելի մեծ քանակությամբ պրոթրոմբոտիկ գործոններ: Թրոմբոցիտների միջին ծավալը կարող է ուսումնասիրվել որպես թրոմբոցիտների ակտիվության պարզ, արդյունավետ և մատչելի թեստ կլինիկական պրակտիկայում: Մեր հետազոտության տվյալները վկայում են, որ թրոմբոցիտների միջին ծավալը սրտամկանի սուր ինֆարկտով և ՈԱՃԼ-ի խմբում ավելի բարձր են՝ ի համեմատստուգիչ խմբի:

Պաթոֆիզիոլոգիական մեխանիզմները, որոնք կարող են ներգրավված լինել ԹՄՃ-ի բարձրացման մեջ ՈԱՃԼ-ով հիվանդների մոտ ուսումնասիրված չեն: Սակայն որոշ ենթադրություններ կարող են առաջ քաշվել՝ հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ ՈԱՃԼ-ը հանդիսանում է ցիտոկինների կոնցենտրացիայի բարձրացմամբ՝ ինտերլեյն-1, ինտերլեյն-6, ուռուցքի նեկրոզի գործոն և ֆա: Հայտնի է, որ թրոմբոցիտները կարող են խթանել բորբոքային միջնորդանյութերի ակտիվացմանը, որը կարող է ուղեկցվել իրենց կառուցվածքի փոփոխությամբ: ԹՄՃ-ի բարձրացմանը նպաստող մեկ այլ հնարավոր մեխանիզմ կարող է հանդիսանալ ինսուլինոռեզիստենտականության բարձրացմանը, առկա ՈԱՃԼ-ի դեպքում, որը նպաստում է ԹՄՃ-ի բարձրացմանը [Al-Tamimi TR, Ba-Omar HA, Nadar S., 2017]:

Մեր կողմից կատարված հետազոտության արդյունքները վկայում են, որ ՈԱՃԼ-ի դեպքում թրոմբոցիտների միջին ծավալի

բարձրացման առկայությունը կարող է հանդիսանալ նոր, անկախ, կարևոր մեխանիզմ այդ բարդությունների զարգացման մեջ:

Կատարված հետազոտությունների արդյունքները կարևորվում են ՈԱՃԼ-ով հիվանդների շրջանում գնահատելու համար ինչպես պաթոգենետիկ, այնպես էլ կլինիկական նշանակությունը սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում:

ՈԱՃԼ-ի պրոգնոստիկ նշանակությունը այդ հիվանդների շրջանում կայանում է դրանք անբարենպաստելքերի բարձրացման հավանականությունը սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների մոտ:

Պաթոգենետիկ մեխանիզմները, որոնք ընկած են սրտանոթային բարդությունների զարգացման հիմքում այս հիվանդների շրջանում, հետևյալն են՝ համակարգային բորբոքային գերակտիվացում, անոթների էնդոթելիալ շերտի անկայունություն և բարձրացման հավանականությունը, մետաբոլիկ համախտանիշի ռիսկի բարձրացում, պրոաթերոգեն գործոնների գերակտիվացում:

Մեր կողմից կատարված հետազոտությունները առաջին անգամ ցույց են տվել, որ թրոմբոցիտների ֆունկցիոնալ գերակտիվությունը, որը կլինիկորեն դրսևորվում է թրոմբոցիտների միջին ծավալի մեծացմամբ ՈԱՃԼ-ով հիվանդների շրջանում, նույնպես անբարենպաստ պաթոգենետիկ նշանակություն ունի սրտանոթային դեպքերի զարգացման մեջ: [Chen CL, et al. 2014]:

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդը հանդիսանում է ամենատարածված լյարդային պաթոլոգիան՝ զարգացած երկրներում, ինչպես նաև ուղեկցվող հիվանդությունն ճարպակալման, մետաբոլիկ համախտանիշի դեպքում:

Ներկայումս ՈԱՃԼ-ն ընդունված է համարել մետաբոլիկ համախտանիշի լյարդային դրսևորում: Սակայն բազմաթիվ հետազոտություններ ցույց են տալիս, որ ՈԱՃԼ-ի դրսևորումները ունեն արտալյարդային բնույթ, մասնավորապես՝ ազդեցություն սիրտ-անոթային համակարգի վրա, փոխկապակցվածություն շաքարային դիաբետի, դիսլիպիդեմիայի հետ: Ցույց է տրված նաև, որ ՈԱՃԼ-ը հանդիսանում է աթերոսկլերոզի հարածման ռիսկի գործոն: Սրտի իշեմիկ հիվանդությունները և ինսուլինները կազմում են սիրտ-անոթային հիվանդությունների 75%-ը, որոնք նաև հիմնական մահացության պատճառ են հանդիսանում: Ներկայումս այդ հիվանդությունների առաջնային և երկրորդային կանխարգելումը ոչ բավարար բնույթ է կրում: Վերը նշվածը հիմնական պատճառ է հանդիսացել առաջ քաշելու մի ուսումնասիրություն, որը նպատակ ունի պարզաբանելու ՈԱՃԼ-ի տարածվածությունը, կանխորոշիչ նշանակությունը սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում: Կատարվել է բաց դիտողական բնույթի հետազոտություն 166 հիվանդների շրջանում՝ ՈԱՃԼ-ի առկայությունը որոշելով ուղիործայնային մեթոդով: Որպես հիմնական կանխորոշիչ սիրտ-անոթային իրադաճություններ՝ մենք գնահատել ենք կրկնակի սրտամկանի ինֆարկտները, ռեհոսպիտալացումները, սիրտ-անոթային մահը 12 ամիս անց: Մեր կողմից կատարված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ՈԱՃԼ-ը հանդիսանում է տարածված պաթոլոգիա սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում (55% հիվանդների շրջանում): Այդ հիվանդների շրջանում վերջնական կետերը ուսումնասիրելիս

(մահ+ռեհոսափտալ ացու մ) ավելի հաճախ է հանդիպում, որը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ այդ հիվանդներին վարելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել և ախտորոշել այդ պաթոլոգիայի առկայությունը: Որպես լաբորատոր մարկեր ՈԱՃԼ-ի առկայությունը գնահատելու համար մենք առաջարկում ենք որոշել ԳԳՏ-ի կոնցենտրացիան այդ հիվանդների շրջանում, իսկ որպես հիմնական ախտորոշիչ՝ լյարդի ուղտրածայնային հետազոտությունը: Մեր կողմից առաջին անգամ է իրականացվել ԳԳՏ-ի կոնցենտրացիայի և սիրտ-անոթային պատահարների փոխկապակցվածության ուսումնասիրումը 12 ամիս անց սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում: Չնայած այն հանգամանքին, որ մի շարք ռիսկի գործոնների առկայությունը բացատրում է ՈԱՃԼ-ի և սիրտ-անոթային պաթոլոգիաների զարգացման միջև փոխկապակցվածությունը՝ կոնկրետ պաթոլոգիական մեխանիզմները պարզաբանված չեն:

Մի շարք հետազոտություններ [Haukeland JW, Damås JK, Konopski Z et al., 2006; Hui JM, et al., 2004; Kushiyaama A, et al., 2016] ցույց են տալիս օքսիդատիվ սթրեսի և համակարգային բորբոքման ակտիվացման դերը սիրտ-անոթային բարդությունների զարգացման մեջ, որը ակտիվանում է ՈԱՃԼ-ի դեպքում:

Մեր կողմից պարզաբանվել է, որ ԳԳՏ-ի ակտիվությունը սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում ՈԱՃԼ-ի ուղեկցությունը, որը վատթարացնում է կանխատեսումը:

Հայտնի է, որ թրոմբոցիտների միջին ծավալը հանդիսանում է թրոմբոցիտների ֆունկցիոնալ ակտիվացման ցուցանիշ և սիրտ-անոթային դեպքերի կանխորոշիչ մարկեր: Վերոնշյալը հիմք է հանդիսացել ուսումնասիրելու սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների մոտ ՈԱՃԼ-ի ուղեկցությունը ԹՄՃ-ի հնարավոր կանխորոշիչ դերը: ԹՄՃ-ն այդ հիվանդների շրջանում ավելի բարձր է եղել՝ ի համեմատառանց ՈԱՃԼ-ի հիվանդների և այն վիճակագրորեն ավելի բարձր ցուցանիշներ է հայտնաբերվել 12 ամիս անց մահացած հիվանդների շրջանում:

Կարելի է ենթադրել, որ ԹՄԾ-ը թրոմբոցիտների գերակտիվության ցուցանիշ է ՈԱՃԼ-ի դեպքում, որը կարող է հանդիսանալ պաթոգենետիկ խթանող գործոն սուր կորոնար համախտանիշի զարգացման մեջ:

ՈԱՃԼ-ի առկայությունը այդ հիվանդների շրջանում նպաստում է նաև սրտի կառուցվածքային և ֆունկցիոնալ փոփոխությունների զարգացմանը, որը դրսևորվում է չափավոր նվազած ՁՓ-ի արտադրման ֆրակցիայով սրտային անբավարարություն, առաջին աստիճանի դիաստոլիկ դիսֆունկցիայով:

Չետագոտական աշխատանքի համալիր վերլուծությունը ցույց է տալիս, որ ՈԱՃԼ-ն իր դրսևորումներով համարվում է բազմակոմարտենոտ, բազմահամակարգային պաթոլոգիա իր ակնհայտ սիրտ-անոթային դրսևորումներով և բարձր սիրտ-անոթային ռիսկի զարգացմամբ սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում:

Այս պաթոլոգիայի արտալյարդային ռիսկի գնահատումը նախկինում չի կատարվել երկարատև դիտարկման միջոցով: Մինչդեռ ՈԱՃԼ-ի համակարգային դրսևորումները թելադրում են բազմակողմանի ուսումնասիրում և բուժման մոտեցում այս պաթոլոգիայի դեպքում: Մեր կողմից առաջին անգամ առաջարկվում է այդ պաթոլոգիայի գնահատումը սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Ոչ ալկոհոլային ճարպային լյարդը հանդիսանում է սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում հաճախ հանդիարող ուղեկցող պաթոլոգիա (հիվանդների 55%):
2. ՈԱՃԼ-ի առկայությունը սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում հանդիսանում է կրկնակի հոսափտալիզացիայի և մահվան անկախ կանխորոշիչ գործոն մեկ տարվա ընթացքում:
3. Գամմա-գլյուտամիլ տրանսֆերազը, որպես ՈԱՃԼ-ի, ինչպես նաև աթերոսկլերոզի մարկեր, հանդիսանում է և՛ սրտամկանի սուր ինֆարկտի, և՛ ՈԱՃԼ-ի ուղեկցությամբ հիվանդների մահացության և կրկնակի հոսափտալիզացիաների կանխորոշիչ գործոն:
4. Սրտամկանի սուր ինֆարկտով և ՈԱՃԼ-ի ուղեկցությամբ հիվանդների շրջանում թրոմբոցիտների միջին ծավալը ավելի բարձր է՝ ի համեմատ միայն սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում:
5. Թրոմբոցիտների միջին ծավալի բարձրացումը սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների մոտ անկախ ՈԱՃԼ-ի առկայությունից չի ազդում մահացության և կրկնակի հոսափտալիզացիաների վրա մեկ տարվա ընթացքում, սակայն կարող է հանդիսանալ թրոմբոցիտների ֆունկցիոնալ գերակտիվության սուրոգատ մարկեր և ունենալ այլ անբարենպաստ պաթոգենետիկ նշանակություն:
6. ՈԱՃԼ-ի առկայությունը սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում նպաստում է ձախ փորոքի ռեմոդելավորմանը դիաստոլիկ դիսֆունկցիայի զարգացումով պահպանված կամ չափավոր նվազած սիստոլիկ ֆունկցիայով 12 ամիս անց:

ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՈՒ ԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Կատարված հետազոտությունների արդյունքները կարևորում են ոչ ավելի քան ճարտարապետական լայնարդի առկայության գնահատումը սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում:
2. Ոչ ավելի քան ճարտարապետական լայնարդի կանխորոշիչ նշանակությունը սրտամկանի սուր ինֆարկտով հիվանդների շրջանում ելքերի բարձրացման հավանականությունը ամբողջությամբ պետք է հաշվի առնվի գործնական սրտաբանական աշխատանքների մեջ:
3. Գամմա-գլյուտամիլ տրանսֆերազը և լայնարդի ուլտրաձայնը կարող են հանդիսանալ կլինիկական պրակտիկայում սրտամկանի սուր ինֆարկտով և միաժամանակ ոչ ավելի քան ճարտարապետական լայնարդով հիվանդների շրջանում որպես պարզ, մատչելի ախտորոշիչ և կանխորոշիչ մեթոդներ:
4. Ոչ ավելի քան ճարտարապետական լայնարդը, հանդիսանալով ամենատարածված լայնարդային հիվանդությունը և առաջացնելով բազմակոմպոնենտ սիրտ-անոթային ռիսկեր, պետք է գնահատվի որպես համալիր պաթոլոգիա՝ արտալայնարդային դրսևորումներով:

ՕԳՏԱԳՈՐԾԿԱՆՑ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿԸ

1. Abiru S, Migita K, Maeda Y. et al. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. // *Liver Int.* 2006;26:39-45.
2. Açıkel M, Sunay S, Koplay M, Gündoğdu F, Karakelleoğlu S. Evaluation of ultrasonographic fatty liver and severity of coronary atherosclerosis, and obesity in patients undergoing coronary angiography. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2009;9:273–279
3. Agarwal AK, Jain V, Singla S et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its correlation with coronary risk factors in patients with type 2 diabetes. // *J Assoc Physicians India.* 2011 Jun;59:351-4.
4. Al-Tamimi TR, Ba-Omar HA, Nadar S. Knowledge Regarding Secondary Prevention Lifestyle Practices Among Patients with Ischaemic Heart Disease in Oman: Pilot study. 2017 Feb;17(1):
5. Alkhouri N, Tamimi TA, Yerian L, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. The inflamed liver and atherosclerosis: a link between histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease and increased cardiovascular risk. // *Dig Dis Sci.* 2010 Sep;55(9):2644-50.
6. Amato A, Caldara GF, Nuzzo D. et al. NAFLD and Atherosclerosis are Prevented by a Natural Dietary Supplement Containing Curcumin, Silymarin, Guggul, Chlorogenic Acid and Inulin in Mice Fed a High-Fat Diet. // *Nutrients.* 2017 May 13;9(5).
7. Angulo P, Hui JM, Marchesini G. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. // *Hepatology.* 2007;45:846-854.
8. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. // *Clin Liver Dis.* 2009;13:511-31.
9. Ayari H. Respective roles of cortisol, aldosterone and angiotensin II during pathophysiology of atherosclerosis. // *Ann Biol Clin (Paris).* 2013 Jul-Aug;71(4):381-8.

10. Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, Byrne CD, Loria P, Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014 Feb 21;20(7):1724-45.
11. Bambha K, Belt P, Abraham M, Wilson LA, Pabst M, Ferrell L, Unalp-Arida A, Bass N. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease. // *Hepatology.* 2012;55:769-80.
12. Bandsma RH, Prinsen BH, van Der Velden Mde S, Rake JP, Boer T, Smit GP, Reijngoud DJ, Kuipers F. Increased de novo lipogenesis and delayed conversion of large VLDL into intermediate density lipoprotein particles contribute to hyperlipidemia in glycogen storage disease type 1a. // *Pediatr Res.* 2008;63:702-7.
13. Boddi M, Tarquini R, Chiostrì M. et al. Nonalcoholic fatty liver in nondiabetic patients with acute coronary syndromes. // *Eur J Clin Invest.* 2013 May;43(5):429-38.
14. Bonapace S1, Perseghin G, Molon G, Canali G, Bertolini L, Zoppini G, Barbieri E, Targher G Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012 Feb;35(2):389-95
15. Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. // *Cell.* 1997;89:331-40.
16. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. // *Hepatology.* 2004;40:1387-95.
17. Burgert TS, Taksali SE, Dziura J. et al. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4287-94.
18. Byrne CD, Targher G. Ectopic fat, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease: implications for cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Jun;34(6):1155-61
19. Campos GM, Bambha K, Vittinghoff E. et al. A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. // *Hepatology.* 2008;47:1916-23.

20. Caserta CA, Mele A, Surace P, Ferrigno L. Association of non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic risk factors with early atherosclerosis in an adult population in Southern Italy. // *Ann Ist Super Sanita*. 2017 Jan-Mar;53(1):77-81.
21. Cassidy FH, Yokoo T, Aganovic L, Hanna RF, Bydder M, Middleton MS, Hamilton G, Chavez AD, Schwimmer JB, Sirlin CB. Fatty liver disease: MR imaging techniques for the detection and quantification of liver steatosis. *Radiographics*. 2009;29:231–260.
22. Cha JY, Repa JJ. The liver X receptor (LXR) and hepatic lipogenesis. The carbohydrate-response element-binding protein is a target gene of LXR. // *J Biol Chem*. 2007;282:743-51.
23. Chalasani N, Deeg MA, Crabb DW. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. // *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1497-1502.
24. Chamoun Z, Vacca F, Parton RG, Gruenberg J. PNPLA3/adiponutrin functions in lipid droplet formation. // *Biol Cell*. 2013;105:219-33.
25. Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:1470–1476.
26. Chen CL, Cheng YF, Yu CY, Ou HY, Tsang LL, Huang TL, Chen TY, Concejero A, Wang CC, Wang SH, et al. Living donor liver transplantation: the Asian perspective. *Transplantation*. 2014;97 Suppl 8:S3.
27. Chinali M, Devereux RB, Howard BV, Roman MJ, Bella JN, Liu JE, Resnick HE, Lee ET, Best LG, de Simone G. Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (the Strong Heart Study). // *Am J Cardiol*. 2004 Jan 1;93(1):40-4.
28. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. // *Science*. 2011;332:1519-23.
29. Colak Y, Karabay CY, Tuncer I, Kocabay G, Kalayci A, Senates E, Ozturk O, Doganay HL, Enc FY, Ulasoglu C, Kiziltas S. Relation of epicardial adipose tissue and carotid intima-media thickness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jun;24(6):613-8.

30. Colak Y, Senates E, Yesil A. et al. Assessment of endothelial function in patients with nonalcoholic fatty liver disease. // *Endocrine*. 2013 Feb;43(1):100-7.
31. Costet P, Legendre C, Moré J, Edgar A, Galtier P, Pineau T. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha-isoform deficiency leads to progressive dyslipidemia with sexually dimorphic obesity and steatosis. // *J Biol Chem*. 1998;273:29577-85.
32. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, Mohler ER, Reilly MP, Berger JS. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. // *J Thromb Haemost*. 2010 Jan;8(1):148-56.
33. Darmawan G, Hamijoyo L, Hasan I. Association between Serum Uric Acid and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. // *Acta Med Indones*. 2017 Apr;49(2):136-147.
34. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. // *Gastroenterology*. 2001;121:91-100.
35. Domenici FA, Brochado MJ, Martinelli Ade L, Zucoloto S, da Cunha SF, Vannucchi H. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma2 polymorphisms in nonalcoholic fatty liver disease: a study in Brazilian patients. // *Gene*. 2013;529:326-31.
36. Dongiovanni P, Valenti L. Peroxisome proliferator-activated receptor genetic polymorphisms and nonalcoholic Fatty liver disease: any role in disease susceptibility? // *PPAR Res*. 2013;2013:452061.
37. Dowman JK, Tomlinson JW and Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. // *Ther*. 2011 Mar; 33(5): 525-540. 23
38. Dubuquoy C, Robichon C, Lasnier F, Langlois C, Dugail I, Foufelle F, Girard J, Burnol AF, Postic C, Moldes M. Distinct regulation of adiponutrin/PNPLA3 gene expression by the transcription factors ChREBP and SREBP1c in mouse and human hepatocytes. // *J Hepatol*. 2011;55:145-53.
39. Emdin M, Passino C, Franzini M, Paolicchi A, Pompella A. gamma-glutamyltransferase and pathogenesis of cardiovascular diseases. *Future Cardiol*. 2007 May;3(3):263-70

40. Felice MS, Hammermuller E, De Dávila MT. et al. Acute lymphoblastic leukemia presenting as acute hepatic failure in childhood. // *Leuk Lymphoma*. 2000;38:633-7.
41. Ferrara LA, Cardoni O, Mancini M, Zanchetti A, Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in a general population. Results from the Gubbio Study. // *J Hum Hypertens*. 2007 Oct;21(10):795-801.
42. Fishbein M, Castro F, Cheruku S. et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. // *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:619-25.
43. Fitzpatrick E, Dew TK, Quaglia A. et al. Analysis of adipokine concentrations in paediatric non-alcoholic fatty liver disease. // *Pediatr Obes*.2012;7:471-9.
44. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E. et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. // *Hepatology*. 2008;48:792-8.
45. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134:960–974.
46. Fromenty B, Robin MA, Igoudjil A. et al. The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH. *Diabetes Metab*. 2004;30:121-138.
47. Gaudio E, Nobili V, Franchitto A, Onori P, Carpino G. Nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. // *Intern Emerg Med*. 2012 Oct; 7 Suppl 3:S297-305.
48. Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, Flyvbjerg A, Favuzzi A, Mitrakou A, Balkau B. RISC Investigators. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. // *Hepatology*. 2009 May;49(5):1537-44.
49. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. // *J Clin Invest*. 2005 Dec;115(12):3378-84.
50. Graif M, Yanuka M, Baraz M, Blank A, Moshkovitz M, Kessler A, Gilat T, Weiss J, Walach E, Amazeen P, et al. Quantitative estimation of attenuation in ultrasound video images: correlation with histology in diffuse liver disease. *Invest Radiol*. 2000;35:319–324.

51. Guha IN, Parkes J, Roderick PR, Harris S, Rosenberg WM. Non-invasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. // *Gut*. 2006;55:1650-60.
52. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimazaki M, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. // *Ann Intern Med*. 2005;143:722-28.
53. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, Harano Y, Fujii K, Nakajima T, Kato T, Takeda N, Okuda J, Ida K, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2708–2715.
54. Hamer OW, Aguirre DA, Casola G, Lavine JE, Woenckhaus M, Sirlin CB. Fatty liver: imaging patterns and pitfalls. *Radiographics*. 2006;26:1637–1653
55. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. // *Gut*. 2008;57:1441-7.
56. Haukeland JW, Damås JK, Konopski Z. et al. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. // *J Hepatol*. 2006;44:1167-74.
57. Hernaez R, McLean J, Lazo M, Brancati FL, Hirschhorn JN, Borecki IB, Harris TB; Genetics of Obesity-Related Liver Disease (GOLD) Consortium, Nguyen T, Kamel IR, Bonekamp S, Eberhardt MS, Clark JM, Kao WH, Speliotes EK. Association between variants in or near PNPLA3, GCKR, and PPP1R3B with ultrasound-defined steatosis based on data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1183-190.e2.
58. Hesham A-Kader H. Nonalcoholic fatty liver disease in children living in the obeseogenic society. // *World J Pediatr*. 2009;5:245-54.
59. Hooper AJ, Adams LA, Burnett JR. Genetic determinants of hepatic steatosis in man. // *J Lipid Res*. 2011;52:593-617.
60. Huang Y, He S, Li JZ, Seo YK, Osborne TF, Cohen JC, Hobbs HH. A feed-forward loop amplifies nutritional regulation of PNPLA3. // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:7892-97.

61. Hui JM, Farrell GC, Kench JG, George J. High sensitivity C-reactive protein values do not reliably predict the severity of histological changes in NAFLD. // *Hepatology*. 2004;39: 1458-9.
62. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? // *Hepatology*. 2004;40:46-54.
63. Hussain SA, Utba RM, Assumaidae AM. Effects of Azilsartan, Aliskiren or their Combination on High Fat Diet-induced Non-alcoholic Liver Disease Model in Rats. // *Med Arch*. 2017 Aug;71(4):251-255.
64. Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, Salameh N, Annet L, Danse E, Peeters F, ter Beek LC, Rahier J, Sinkus R, et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;135:32–40.
65. Iacobellis A, Marcellini M, Andriulli A, Perri F, Leandro G, Devito R, Nobili V. Non invasive evaluation of liver fibrosis in paediatric patients with nonalcoholic steatohepatitis. // *World J Gastroenterol*. 2006;12:7821-5.
66. Iijima H, Moriyasu F, Tsuchiya K. et al. Decrease in accumulation of ultrasound contrast microbubbles in non-alcoholic steatohepatitis. // *Hepatol Res*. 2007;37:722-30.
67. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, Mozaffarian D, Lee SP. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. // *Hepatology*. 2006 May;43(5):1145-51.
68. Jaruvongvanich V, Chenbhanich J, Sanguankeo A, Rattanawong P, Wijarnpreecha K, Upala S. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Sep;29(9):e28-e35.
69. Jarrar MH, Baranova A, Collantes R. et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. // *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:412-21.
70. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol*. 1991;43:26–31
71. Kalia HS, Gaglio PJ. The Prevalence and Pathobiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients of Different Races or Ethnicities *Clin Liver Dis*. 2016 May;20(2):215-24.

72. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, Ellis SG, Lincoff AM, Topol EJ. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. // JAMA. 2003 Aug 20;290(7):898-904.
73. Khov N, Sharma A, Riley TR. Bedside ultrasound in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2014;20:6821–6825
74. Kodama Y, Ng CS, Wu TT, Ayers GD, Curley SA, Abdalla EK, Vauthey JN, Charansangavej C. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. AJR Am J Roentgenol. 2007;188:1307–1312
75. Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008 Jan;28(1):27-38.
76. Kushiyama A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T. et al. Role of Uric Acid Metabolism-Related Inflammation in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome Components Such as Atherosclerosis and Nonalcoholic Steatohepatitis. // Mediators Inflamm. 2016;2016:8603164
77. Langin D. Adipose tissue lipolysis as a metabolic pathway to define pharmacological strategies against obesity and the metabolic syndrome. // Pharmacol Res. 2006;53:482-91.
78. Lautamäki R, Borra R, Iozzo P, Komu M, Lehtimäki T, Salmi M, Jalkanen S, Airaksinen KE, Knuuti J, Parkkola R, Nuutila P. Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes. // Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006 Aug;291(2):E282-90.
79. Le D, Marks D, Lyle E, Corless CL. et al. Serum leptin levels, hepatic leptin receptor transcription, and clinical predictors of non-alcoholic steatohepatitis in obese bariatric surgery patients. // Surg Endosc. 2007;21:1593-9.
80. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2014;20:7392–7402.
81. Lee SW, Park SH, Kim KW, Choi EK, Shin YM, Kim PN, Lee KH, Yu ES, Hwang S, Lee SG. Unenhanced CT for assessment of macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: comparison of visual grading with liver attenuation index. Radiology. 2007;244:479–485

82. Limanond P, Raman SS, Lassman C, Sayre J, Ghobrial RM, Busuttill RW, Saab S, Lu DS. Macrovesicular hepatic steatosis in living related liver donors: correlation between CT and histologic findings. *Radiology*. 2004;230:276–280.
83. Lemoine M, Ratzu V, Kim M, Maachi M. et al. Serum adipokine levels predictive of liver injury in non-alcoholic fatty liver disease. // *Liver Int*. 2009;29:1431-8.
84. Lemoine M.; Serfaty L; Nonalcoholic fatty liver disease. // *Press Med*:2012;(2) 169-189.
85. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. // *Mayo Clin Proc*. 1980;55:434-38. .
86. Ma L, Robinson LN, Towle HC. ChREBP*MIx is the principal mediator of glucose-induced gene expression in the liver. *J Biol Chem*. 2006;281:28721-30.
87. Manco M, Marcellini M, Giannone G, Nobili V. Correlation of serum TNF-alpha levels and histologic liver injury scores in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. // *Am J Clin Pathol*. 2007;127:954-60.
88. Mandato C, Lucariello S, Licenziati MR, Franzese A. et al. Metabolic, hormonal, oxidative, and inflammatory factors in pediatric obesity-related liver disease. // *J Pediatr*. 2005;147:62-6.
89. Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Independently Associated with Early Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. // *PLoS One*. 2015 Aug 7;10(8).
90. Martins MC, Faleiro LL, Afonso B, Fonseca A. Association of gamma glutamyltransferase, metabolic syndrome and cardiovascular risk. [Article in Portuguese *Acta Med Port*. 2010 Jul-Aug;23(4):579-88.
91. Mikolasevic I, Orlic L, Milic S, Zaputovic L, Lukenda V, Racki S. Non-alcoholic fatty liver disease proven by transient elastography in hemodialysis patients: is it a new risk factor for adverse cardiovascular events? // *Blood Purif*. 2014;37(4):259-65.
92. Minhas AM, Usman MS, Khan MS. et al. Link between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. // *Cureus*. 2017 Apr 6;9(4):e1142.
93. Montagner A, Polizzi A, Fouché E. et al. Liver PPAR α is crucial for whole-body fatty acid homeostasis and is protective against NAFLD. // *Gut*. 2016 Jul;65(7):1202-14.

94. Munteanu M, Ratziu V, Morra R. et al. Noninvasive biomarkers for the screening of fibrosis, steatosis and steatohepatitis in patients with metabolic risk factors: FibroTest-FibroMax experience. // *J Gastrointest Liver Dis.* 2008;17:187-91.
95. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. // *Ann Med.* 2011;43:617-49.
96. Nadar S, Blann AD, Lip GY. Platelet morphology and plasma indices of platelet activation in essential hypertension: effects of amlodipine-based antihypertensive therapy. // *Ann Med.* 2004; 36(7):552-7.
97. Nakatsu Y, Seno Y, Kushiyama A. et al. The xanthine oxidase inhibitor febuxostat suppresses development of nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015 Jul 1;309(1):G42-51.
98. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. // *Hepatology.* 2003 May;37(5):1202-19.
99. Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. // *Am J Med Sci.* 2005;330:326-35.
100. Nobili V, Vizzutti F, Arena U, Abraldes JG, Marra F, Pietrobattista A, Fruhwirth R, Marcellini M, Pinzani M. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2008;48:442–448
101. Obika M, Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:145754
102. Orlacchio A, Bolacchi F, Antonicoli M, Coco I, Costanzo E, Tosti D, Francioso S, Angelico M, Simonetti G. Liver elasticity in NASH patients evaluated with real-time elastography (RTE) *Ultrasound Med Biol.* 2012;38:537–544
103. Pacifico L, Celestre M, Anania C, Paolantonio P, Chiesa C, Laghi A. MRI and ultrasound for hepatic fat quantification: relationships to clinical and metabolic characteristics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. // *Acta Paediatr.* 2007;96:542-7.
104. Pagano C, Soardo G, Pilon C, Milocco C. et al. Increased serum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1081-6.

105. Palmentieri B, de Sio I, La Mura V, Masarone M, Vecchione R, Bruno S, Torella R, Persico M. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis.* 2006;38:485–489.
106. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, Abdelmalek MF, Guy CD, Moser B, Diehl AM, Nightingale KR. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2011;55:666–672.
107. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, Lakasas G. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. // *Platelets.* 2004 Dec;15(8):475-8.
108. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, Ha HK, Lee MG, Hwang S, Lee SG, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology.* 2006;239:105–112.
109. Park YS, Park SH, Lee SS, Kim DY, Shin YM, Lee W, Lee SG, Yu ES. Biopsy-proven nonsteatotic liver in adults: estimation of reference range for difference in attenuation between the liver and the spleen at nonenhanced CT. *Radiology.* 2011;258:760–766.
110. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. // *Hepatology.* 2008 Jan;47(1):51-8
111. Perera N, Indrakumar J, Abeysinghe WV, Fernando V, Samaraweera WM, Lawrence JS. Non alcoholic fatty liver disease increases the mortality from acute coronary syndrome: an observational study from Sri Lanka. // *BMC Cardiovasc Disord.* 2016 Feb 12;16:37.
112. Pickhardt PJ, Park SH, Hahn L, Lee SG, Bae KT, Yu ES. Specificity of unenhanced CT for non-invasive diagnosis of hepatic steatosis: implications for the investigation of the natural history of incidental steatosis. *Eur Radiol.* 2012;22:1075–108.
113. Pilleul F, Chave G, Dumortier J, Scoazec JY, Valette PJ. Fatty infiltration of the liver. Detection and grading using dual T1 gradient echo sequences on clinical MR system. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005;29:1143–1147.

114. Radetti G, Kleon W, Stuefer J, Pittschieler K. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children evaluated by magnetic resonance imaging. // *Acta Paediatr.* 2006;95:833-7.
115. Raptopoulos V, Karellas A, Bernstein J, Reale FR, Constantinou C, Zawacki JK. Value of dual-energy CT in differentiating focal fatty infiltration of the liver from low-density masses. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157:721–725.
116. Ravi Kanth VV, Sasikala M, Sharma M, Rao PN, Reddy DN. Genetics of non-alcoholic fatty liver disease: From susceptibility and nutrient interactions to management. // *World J Hepatol.* 2016 Jul 18; 8(20): 827-7.
117. Rogue A, Renaud MP, Claude N, Guillouzo A, Spire C. Comparative gene expression profiles induced by PPAR γ and PPAR α/γ agonists in rat hepatocytes. // *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011;254:18-31.
118. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. // *Nat Genet.* 2008;40:1461-65.
119. Rijzewijk LJ, Jonker JT, van der Meer RW et al. Effects of hepatic triglyceride content on myocardial metabolism in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jul 13;56(3):225-33
120. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM. et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. // *Gastroenterology.* 2002;123:745-50.
121. Sanches PL, de Piano A, Campos RM. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with cardiovascular risk factors in obese adolescents: the role of interdisciplinary therapy. // *J Clin Lipidol.* 2014 May-Jun;8(3):265-72.
122. Sanyal AJ. Mechanisms of Disease: pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. // *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2:46-53.
123. Schindhelm RK, Diamant M, Bakker SJ, van Dijk RA, Scheffer PG, Teerlink T, Kostense PJ, Heine RJ. Liver alanine aminotransferase, insulin resistance and endothelial dysfunction in normotriglyceridaemic subjects with type 2 diabetes mellitus. // *Eur J Clin Invest.* 2005 Jun; 35(6):369-7.
124. Simon TG, Corey KE, Chung RT, Giugliano R. Cardiovascular Risk Reduction in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Potential Role of Ezetimibe. // *Dig Dis Sci.* 2016 Dec;61(12):3425-3435.

125. Singh D, Das CJ, Baruah MP. Imaging of non alcoholic fatty liver disease: A road less travelled. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17:990–995.
126. Sinner MF, Wang N, Fox CS, et al. Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of new-onset atrial fibrillation. // *Am J Cardiol.* 2013 Jan 15;111(2):219-24.
127. Schwenzler NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol.* 2009;51:433–445.
128. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, Shieh-morteza M, Yokoo T, Chavez A, Middleton MS, et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. // *Gastroenterology.* 2009;136:1585-92.
129. Sozio MS, Liangpunsakul S, Crabb D. The role of lipid metabolism in the pathogenesis of alcoholic and nonalcoholic hepatic steatosis. // *Semin Liver Dis.* 2010;30:378-90.
130. Speliotes EK, Butler JL, Palmer CD, Voight BF, Hirschhorn JN. PNPLA 3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease. // *Hepatology.* 2010;52:904-12.
131. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. // *J Pediatr.* 2000;136:727-33.
132. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, St Sauver J, Muto A, Okada T, Lindor K. Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population. // *Hepatology.* 2005;41:64-71.
133. Sung KC, Ryan MC, Wilson AM. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects. // *Atherosclerosis.* 2009 Apr;203(2):581-6.
134. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, Hobbs HH, Dobbins RL. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288:E462–E468.

135. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1214–1220.
136. Targher G. Relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and liver histology in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. // *J Hepatol.* 2006;45:879-81; author reply 881-2.
137. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. // *Atherosclerosis.* 2007 Apr;191(2):235-40. Review.
138. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G. et al. NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men. // *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Jun; 16(6):1394-9
139. Targher G, Marra F, Marchesini G., Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon. // *Diabetologia.* 2008 Nov;51(11):1947-53.
140. Targher G, Byrne CD, Clinical Review: Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;98(2):483-95
141. Talwalkar JA, Yin M, Fidler JL, Sanderson SO, Kamath PS, Ehman RL. Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications. // *Hepatology.* 2008;47:332-42.
142. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. // *Annu Rev Pathol.* 2010;5:145-71.
143. Tsuchiya H, Ebata Y, Sakabe T, Hama S, Kogure K, Shiota G. High-fat, high-fructose diet induces hepatic iron overload via a hepcidin-independent mechanism prior to the onset of liver steatosis and insulin resistance in mice. *Metabolism.* 2013;62:62–69.
144. Vilar CP, Cotrim HP, Florentino GS, Barreto CP. et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease. // *Rev Assoc Med Bras.* 2013 May-Jun;59(3):290-7.
145. Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, Bugianesi E, Magalotti D, Vanni E, Zoli M, Marchesini G. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. // *Hepatology.* 2005 Aug;42(2):473-80.

146. Van der Loo B, Martin JF. A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Mar;19(3):672-9
147. Webb M, Yeshua H, Zelber-Sagi S, Santo E, Brazowski E, Halpern Z, Oren R. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192:909–914.
148. Whalley S, Puvanachandra P, Desai A, Kennedy H. Hepatology outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs. // *Clin Med.* 2007;7:119-24.
149. Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. // *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1372-9.
150. Willy PJ, Umesono K, Ong ES, Evans RM, Heyman RA, Mangelsdorf DJ. LXR, a nuclear receptor that defines a distinct retinoid response pathway. // *Genes Dev.*1995;9:1033-45.
151. Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. // *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jan 15;51(2):93-102.
152. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, Choi PC, Kow M, Chan AW, Merrouche W, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;51:454–462.
153. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis 2012. Available from: [http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012_NASH and NAFLD_Final_long.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012_NASH_and_NAFLD_Final_long.pdf).
154. Wu Y, Ma KL, Zhang Y. et al. Lipid disorder and intrahepatic renin-angiotensin system activation synergistically contribute to non-alcoholic fatty liver disease. // *Liver Int.* 2016 Oct;36(10):1525-34.
155. Yamashita H, Takenoshita M, Sakurai M, Bruick RK, Henzel WJ, Shillinglaw W, Arnot D, Uyeda K. A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver. // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:9116-21. [PMC free article]

156. Yesilova Z, Yaman H, Oktenli C, Ozcan A. et al. Systemic markers of lipid peroxidation and antioxidants in patients with nonalcoholic Fatty liver disease. // *Am J Gastroenterol.* 2005;100:850-5.
157. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K. et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). // *Dig Liver Dis.* 2008;40:371-8.
158. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, Srishord M. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:524-530.
159. Yilmaz Y, Kurt R, Yonal O, Polat N, Celikel CA, Gurdal A, Oflaz H, Ozdogan O, Imeryuz N, Kalayci C, Avsar E. Coronary flow reserve is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. // *Atherosclerosis.* 2010 Jul;211(1): 182-6.
160. Yoshitaka H, Hamaguchi M, Kojima T, Fukuda T, Ohbora A, Fukui M. Nonoverweight nonalcoholic fatty liver disease and incident cardiovascular disease: A post hoc analysis of a cohort study.// *Medicine (Baltimore).* 2017 May;96(18).
161. Zain SM, Mohamed R, Mahadeva S, Cheah PL, Rampal S, Basu RC, Mohamed Z. A multiethnic study of a PNPLA3 gene variant and its association with disease severity in non-alcoholic fatty liver disease. // *Hum Genet.* 2012;131:1145-52.