



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **44749** (13) **U**  
(51) МПК (2009)  
**A61B 8/12**  
**G01N 33/50**  
**G01N 33/49**  
**G01N 33/531**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНОГО ДИФУЗНОГО НЕАЛКОГОЛЬНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ**

1

(21) u200905075  
(22) 22.05.2009  
(24) 12.10.2009  
(46) 12.10.2009, Бюл.№ 19, 2009 р.  
(72) ОРИНЧАК МАРІЯ АНДРІЇВНА, ЧОВГАНЮК  
ОЛЬГА СТЕПАНІВНА, КОЧЕРЖАТ ОКСАНА ІГО-  
РІВНА  
(73) ОРИНЧАК МАРІЯ АНДРІЇВНА, ЧОВГАНЮК  
ОЛЬГА СТЕПАНІВНА, КОЧЕРЖАТ ОКСАНА ІГО-  
РІВНА  
(57) Спосіб діагностики хронічного дифузного не-  
алкогольного захворювання печінки у хворих на  
метаболічний синдром, який включає верифікацію  
неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) на підставі  
наявності ультразвукових ознак жирової дистрофії  
печінки у поєднанні з підвищенням сироваткових  
рівнів запальної активності трансаміназ (АсАТ,  
АлАТ) як маркерів гепатоцитів печінки, визначення

2

та стандартну оцінку діагностичних критеріїв ме-  
таболічного синдрому (МС), проведення біохіміч-  
них досліджень сироватки крові натще з визначен-  
ням показників ліпідного обміну та рівня глюкози,  
оцінку стану інсулінорезистентності (ІР) за значен-  
ням індексу НОМА ІР, який розраховують за відо-  
мою формулою, клінічний перебіг НАСГ на тлі МС  
оцінюють у хворих з нормальним рівнем глюкози  
натще (менш ніж 5,6) та з наявністю ГР (індекс  
НОМА ІР > 2,77), як оціночний показник ліпідного  
обміну визначають концентрацію тригліцеридів  
(ТГ), який **відрізняється** тим, що додатково оці-  
нюють стан адипоцитокінового профілю за рівнем  
лептину (норма  $21,08 \pm 0,48$  нг/мл) і рівнем адипо-  
нектину (норма  $1,44 \pm 0,22$  мкг/мл) та визначають  
показники білірубіну (норма до 20,4 ммоль/л) і со-  
рбітолдегідрогенази (норма  $0,22 \pm 0,03$  Од/мл) як  
маркерів ураження гепатоцитів печінки.

Корисна модель належить до медицини, а са-  
ме до терапії (кардіології, гастроентерології) та  
може бути використана для діагностики ранніх  
маркерів ураження печінки в умовах інсулінорези-  
стентності у хворих на метаболічний синдром  
(МС).

Відомий спосіб оцінки клінічного перебігу не-  
алкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) на  
тлі метаболічного синдрому (МС), суть якого поля-  
гає у тому, що верифікацію НАЖХП здійснюють на  
підставі даних в анамнезі про відсутність зловжи-  
вання алкоголем та медикаментозного ураження  
печінки; наявності при ультразвуковому дослі-  
дженні ознак жирової дистрофії печінки у поєднан-  
ні з підвищенням рівнів печінкових трансаміназ  
(АсАТ, АлАТ) як маркерів ураження гепатоцитів.  
Проводять біохімічне дослідження сироватки крові  
натще, визначають такі діагностичні критерії МС як  
абдомінальне ожиріння (об'єм талії більш, ніж 102  
см для чоловіків та 88 см для жінок), АТ більш, ніж

130/85 мм.рт.ст., рівень глюкози крові натще, пока-  
зники ліпідного обміну (концентрації ТГ та холес-  
терину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ)),  
за змінами яких, у порівнянні з нормою, діагносту-  
ють дисліпідемію. Визначені найбільш характерні  
для МС порушення показників ліпідного обміну:  
наявність гіпертригліцеридемії (ТГ більш, ніж 1,7  
ммоль/л), зниження ХС ЛПВЩ (менш, ніж 1,04  
ммоль/л). При цьому відмічають наявність пору-  
шень вуглеводного обміну (глюкоза крові натще  
більш, ніж 6,1 ммоль/л) [Hamaguchi M., Kojima T.,  
Takeda N., Nakagawa T., Taniguchi H. The Metabolic  
syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver  
disease// Vol. 143,2005, Issue 10. - P.722-728].

Недоліком даного способу є те, що не забез-  
печується можливість оцінки ранніх порушень ліпі-  
дного обміну, а саме в умовах нормального рівня  
глюкози натще, що обмежує об'єктивність оцінки  
особливостей клінічного перебігу НАЖХП на тлі

(13) **U**

(11) **44749**

(19) **UA**

МС, унеможлиблює вчасний прогноз та адекватну терапію поєднаної патології.

Найбільш близьким до корисної моделі, що заявляється, є спосіб, який включає верифікацію неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) на підставі наявності ультразвукових ознак жирової дистрофії печінки у поєднанні з підвищенням сироваткових рівнів запальної активності трансаміназ (АсАТ, АлАТ) як маркерів гепатоцитів печінки, визначення та стандартну оцінку діагностичних критеріїв метаболічного синдрому (МС), проведення біохімічних досліджень сироватки крові натще з визначенням показників ліпідного обміну та рівня глюкози, оцінку стану інсулінорезистентності (ІР) за значенням індексу HOMA IR, який розраховують за відомою формулою, клінічний перебіг НАСГ на тлі МС оцінюють у хворих з нормальним рівнем глюкози натще (менш ніж 5,6) та з наявністю ІР (індекс HOMA IR > 2,77), як оціночний показник ліпідного обміну визначають концентрацію тригліцеридів (ТГ). При цьому також проводять стандартне жирове навантаження (СЖН), на третю годину якого повторно визначають та оцінюють, у порівнянні з попередньо встановленою нормою у здорових осіб, концентрацію ТГ та індекс HOMA IR, і при зростанні концентрації ТГ не менш ніж у 3,6 разу та індексу HOMA IR не менш ніж у 3 рази судять про безпосередній вплив постпрандіальної гіпертригліцеридемії на вираженість інсулінорезистентності, що клінічно може проявлятися прогресуванням НАСГ та розвитком цукрового діабету 2-го типу [Процес оцінки особливостей клінічного перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) на тлі метаболічного синдрому (МС), деклараційний патент України на корисну модель №36678, А61В 8/12, GO IN 33/50, GO IN 33/49, GO IN 33/531, Бюл. №21, 2008].

Проте цей спосіб не включає визначення цитокінового профілю у хворих на МС, що в свою чергу зменшує можливість раннього виявлення хронічного дифузного неалкогольного захворювання печінки у хворих на МС.

В основу корисної моделі, що заявляється, поставлено задачу створення способу раннього виявлення хронічного дифузного неалкогольного захворювання печінки у хворих на МС шляхом додаткового оцінювання стану адипоцитокінового профілю за рівнем лептину і рівнем адипонектину та визначенням показників білірубину і сорбітолдегідрогенази як маркерів ураження гепатоцитів печінки забезпечити підвищення ефективності ранньої діагностики НАСГ, покращення прогнозу та призначення оптимальної терапії у хворих на МС, що дасть можливість знизити захворюваність та зменшити терміни лікування.

Задача корисної моделі вирішується тим, що спосіб діагностики хронічного дифузного неалкогольного захворювання печінки у хворих на метаболічний синдром, який включає верифікацію неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) на підставі наявності ультразвукових ознак жирової дистрофії печінки у поєднанні з підвищенням сироваткових рівнів запальної активності трансаміназ (АсАТ, АлАТ) як маркерів гепатоцитів печінки, визначення та стандартну оцінку діагностичних критеріїв метаболічного синдрому (МС), проведення біохімі-

чних досліджень сироватки крові натще з визначенням показників ліпідного обміну та рівня глюкози, оцінку стану інсулінорезистентності (ІР) за значенням індексу HOMAIR, який розраховують за відомою формулою, клінічний перебіг НАСГ на тлі МС оцінюють у хворих з нормальним рівнем глюкози натще (менш ніж 5,6) та з наявністю ІР (індекс HOMA IR > 2,77), як оціночний показник ліпідного обміну визначають концентрацію тригліцеридів (ТГ), при цьому додатково оцінюють стан адипоцитокінового профілю за рівнем лептину (норма 21,08±0,48 нг/мл) і рівнем адипонектину (норма 1,44±0,22 мкг/мл) та визначають показники білірубину (норма до 20,4 ммоль/л) і сорбітолдегідрогенази (норма 0,22±0,03 Од/мл) як маркерів ураження гепатоцитів печінки.

Спосіб діагностики хронічного дифузного неалкогольного захворювання печінки у хворих на метаболічний синдром виконують наступним чином.

Діагноз МС встановлювали за критеріями АТР ІІІ (2001) [9], які включають будь-які три або більше із наступних: 1) абдомінальне ожиріння: окружність талії >102 см у чоловіків, >88 см у жінок; 2) тригліцериди (ТГ) в сироватці крові ≥1,7 ммоль/л; 3) АТ≥130/85 мм рт.ст.; 4) ліпопротеїди високої щільності <1,0 ммоль/л у чоловіків, <1,3 ммоль/л у жінок; 5) глюкоза в сироватці крові ≥6,1 ммоль/л (≥5,6 ммоль/л).

Діагноз стеатозу і НАСГ верифікували за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) печінки. Функціональний стан печінки визначали за показниками білірубину, активності ферментів АлАТ та АсАТ, СДГ, ліпідного спектру крові: загальний холестерин (ХС) та ТГ за загальноприйнятими методиками. Вуглеводний обмін вивчали за показниками глюкози в крові за уніфікованим глюкозооксидантним методом та інсуліну в плазмі крові за імуноферментним методом з використанням стандартних наборів ELISA-kit. Проводили УЗД органів черевної порожнини.

Суттєвою особливістю способу є визначення наявності цитолітичного синдрому за показниками лептину, адипонектину імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів.

Наводимо конкретні приклади використання заявлено способу.

Приклад 1. Хворий Ч., 49 років, історія хвороби №11829, 2005 р., був госпіталізований до терапевтичного відділення №1 Центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківська зі скаргами на ниючі болі в пілородуоденальній ділянці, відрижку повітрям, періодично гіркоту в роті, слабкість. Проведено загальноприйняті методи обстеження: уточнення скарг, анамнезу захворювання, фізикальне обстеження. Із анамнезу: хронічний гастродуоденіт. Алкоголь не вживає. Аліментарно-конституційне ожиріння І ступеня. Гіпертонічна хвороба ІІ: гіпертрофія лівого шлуночка. При об'єктивному та лабораторному обстеженнях встановлено наявність абдомінального ожиріння І ступеня - ІМТ рівний 30,56 кг/м<sup>2</sup> (ріст - 1,80 м; вага - 99,0 кг), ОТ - 115 см. Шкіра волога, звичайного кольору. Дихання везикулярне. Межі серця поширені вліво, тони ритмічні, звучні, систолічний шум на верхівці, акцент ІІ тону над аортою. ЧСС 60 ударів за 1 хв.,

АТ 160/95 мм рт.ст. Живіт м'який, помірно болючий в епігастрії. Печінка +1,5 см. Периферичні набряки відсутні.

Верифікацію НАСГ здійснено на підставі даних в анамнезі про відсутність зловживання алкоголем, збільшення розмірів печінки за даними УЗД обстеження - гепатоз, в аналізах крові підвищення рівнів запальної активності маркерів ураження гепатоцитів, зокрема, рівень загального білірубіну 33,48 ммоль/л (норма до 20,4 ммоль/л), АлАТ 0,76 ммоль/л (норма 0,1 - 0,68 ммоль/л), АсАТ 0,64 ммоль/л (норма 0,1 - 0,45 ммоль/л), СДГ - 0,49 ОД/мл (норма 0,22±0,03 ОД/мл).

Проведено стандартну оцінку МС. Показники ліпідного обміну: холестерин 5,6 ммоль/л (норма 3,5-5,2 ммоль/л), тригліцериди - 2,46 ммоль/л (норма - менше 1,6 ммоль/л), концентрація ХС ЛПВЩ - 1,07 ммоль/л (норма 1,1-1,3 ммоль/л).

Показники вуглеводного обміну: рівень глюкози крові натщесерце - 4,6 ммоль/л, концентрація ендogenousного інсуліну імуноферментним методом - 29,8 мкМО/мл (норма 2,1 - 20,4 мкМО/мл). Характерні ознаки ІР: критерій НОМА-ІР - 4,0 відн.од. (при нормі 1,0-2,7 відн.од.).

Згідно корисної моделі, оцінюють стан цитокінового профілю: рівень лептину склав 199,0 нг/мл (норма 21,08±0,48 нг/мл); рівень адипонектину - 0,8 мкг/мл (норма 1,44±0,22 мкг/мл).

Таким чином визначення цитокінового профілю у хворих з НАСГ на тлі МС розширює можливості диференційованого підходу до лікування таких хворих з врахування ранніх маркерів діагностики НАСГ.

Приклад 2. Хвора М, 48 років, історія хвороби №920, 2006 р., була госпіталізована до терапевтичного відділення №1 Центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківська зі скаргами на дискомфорт в правому підребер'ї, гіркоту в роті, слабкість. Проведено загальноприйняті методи обстеження: уточнення скарг, анамнезу захворювання, фізикальне обстеження. Із анамнезу: хронічний некаменевий холецистит. Алкоголь не вживає. Аліментарно-конституційне ожиріння II ступеня. Гіпертонічна хвороба II: гіпертрофія лівого шлуно-

чка. При об'єктивному та лабораторному обстеженні встановлено наявність абдомінального ожиріння II ступеня - ІМТ рівний 33,06 кг/м (ріст - 1,65 м; вага 90,0 кг). Шкіра волога, звичайного кольору. Дихання везикулярне. Межі серця поширені вліво, тони ритмічні, звучні, систолічний шум на верхівці, акцент II тону над аортою. ЧСС 86 ударів за 1 хв., АТ 170/110 мм рт.ст. Живіт м'який, помірно болючий в правому підребер'ї. Печінка +2 см. Периферичні набряки відсутні.

Верифікацію НАСГ здійснено на підставі даних в анамнезі про відсутність зловживання алкоголем, збільшення розмірів печінки за даними УЗД обстеження - гепатоз в поєднанні з підвищенням рівнів запальної активності маркерів ураження гепатоцитів, зокрема, рівень загального білірубіну 46,32 ммоль/л (норма до 20,4 ммоль/л), АлАТ 0,4 (норма 0,1 - 0,68 ммоль/л), АсАТ 0,35 (норма 0,1 - 0,45 ммоль/л), СДГ - 0,37 ОД/мл.

Проведено стандартну оцінку МС. Показники ліпідного обміну: холестерин 4,4 ммоль/л (норма 3,5-5,2 ммоль/л), тригліцериди - 6,49 ммоль/л (норма - менше 1,6 ммоль/л), концентрація ХС ЛПВЩ - 0,57 ммоль/л (норма 1,1-1,3 ммоль/л).

Показники вуглеводного обміну: рівень глюкози крові натщесерце - 4,7 ммоль/л, концентрація ендogenousного інсуліну імуноферментним методом - 84,4 мкМО/мл (норма 2,1 - 20,4 мкМО/мл). Характерні ознаки ІР: критерій НОМА-ІР - 17,63 відн.од. (при нормі 1,0 - 2,7 відн.од.).

Згідно корисної моделі, оцінюють стан цитокінового профілю: рівень лептину склав 188,9 нг/мл (норма 21,08±0,48 нг/мл); рівень адипонектину - 2,9 мкг/мл (норма 1,44±0,22 мкг/мл).

Отже, визначення цитокінового профілю у хворих з НАСГ на тлі МС розширює можливості диференційованого підходу до лікування таких хворих з врахування ранніх маркерів діагностики НАСГ.

Корисна модель забезпечує підвищення ефективності ранньої діагностики НАСГ, покращення прогнозу та призначення оптимальної терапії у хворих на МС, що дасть можливість знизити захворюваність та зменшити терміни лікування.