



УКРАЇНА

(19) UA (11) 62752 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
G01N 33/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ**

1

2

(21) u201102566

(22) 04.03.2011

(24) 12.09.2011

(46) 12.09.2011, Бюл.№ 17, 2011 р.

(72) БАБИЧЕВА ОЛЕКСАНДРА ОЛЕКСАНДРІВНА, ЖУРАВЛІОВА ЛАРИСА ВОЛОДИМИРІВНА, АЛЕКСАНДРОВА НАДІЯ КОСТЯНТИНІВНА, КОТОВЩІКОВА НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА, МОІСЄЄНКО ТЕТЯНА АНАТОЛІЇВНА, ЛАХНО ОЛЬГА ВІКТОРІВНА

(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2-го типу, що включає визначення показників вуглево-

дного та білкового обмінів, який відрізняється тим, що в сироватці крові визначають рівень глюкози натще, інсуліну, вміст  $\beta$ -глобулінів та тимолову пробу і у пацієнтів з нормальною масою тіла діагностують неалкогольну жирову хворобу печінки при рівнях глюкози натще  $8,6 \pm 0,11$  ммоль/л та інсуліну  $71,0 \pm 0,82$  нмоль/л, вмісті  $\beta$ -глобулінів  $14,96 \pm 0,19$  % та тимоловій пробі  $7,3 \pm 0,23$  од., а у пацієнтів з підвищеною масою тіла неалкогольну жирову хворобу печінки діагностують при рівнях глюкози натще  $9,8 \pm 0,12$  ммоль/л та інсуліну  $55,5 \pm 0,65$  нмоль/л, вмісті  $\beta$ -глобулінів  $15,9 \pm 0,26$  % та тимоловій пробі  $9,2 \pm 0,24$  од.

Корисна модель належить до медицини, а саме – до внутрішніх хвороб та ендокринології, і може бути використаною для діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу.

Цукровий діабет 2-го типу визнаний неінфекційною епідемією сучасності, і є однією з провідних медико-соціальних проблем, що пов'язано не тільки з прогресуючим збільшенням кількості хворих, але і високим ризиком розвитку гострих і хронічних ускладнень, що призводять до втрати працездатності і летального результату [Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром. // Справ, поликлинич. врача. 2008; 3:77-80].

В останні роки ЦД 2-го типу пов'язують з виникненням, розвитком та ускладненням перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [Успенский Ю.П. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум. / Ю.П. Успенский, Е.В. Балукова. // Гастроэнтер. Приложение к журналу Consilium medicum. // М. - 2009. - № 1. - С. 41-46].

Основною причиною розвитку НАЖХП є підвищений вміст в печінці вільних жирних кислот. Відповідно до останніх уявлень про патогенез даного захворювання виділяють 2 етапи його розвит-

ку: I етап (теорія «першого поштовху») - накопичення ліпідів (тригліцеридів) у гепатоцитах, тобто формування власне стеатозу; II етап (теорія «другого поштовху») - розвиток запалення і формування власне стеатогепатиту. Прийнято вважати, що II етап захворювання є найбільш важливим, оскільки факт запалення, його інтенсивність і ступінь фіброзу тканини печінки в більшій мірі визначають характер перебігу хвороби та її прогноз [Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром. // Справ, поликлинич. врача. 2008; 3: 77-80; Jansen P.L. Nonalcoholic steatohepatitis: diagnosis, pathogenesis, treatment and prognosis. // Ned. Tijdschr. Geneesk. - 2005. - Vol. 149, №6.-P. 289-294].

НАЖХП може прогресувати в цироз печінки, приводити до печінково-клітинної недостатності і навіть гепатоцелюлярної карциноми. Популяційні дослідження дозволяють припустити, що близько 80 % криптогенних цирозів печінки є наслідками НАЖХП [Успенский Ю.П. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум. / Ю.П. Успенский, Е.В. Балукова. // Гастроэнтер. Приложение к журналу Consilium medicum. // М. - 2009. - № 1. - С. 41-46]. Тому діагностика порушень функціонального стану

(13) U

(11) 62752

(19) UA

печінки у хворих на ЦД 2-го типу є актуальною задачею практичної медицини.

Відомий спосіб діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу, який включає визначення показників вуглеводного та білкового обмінів [Успенский Ю.П. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум. // Ю.П. Успенский, Е.В. Балукова. // Гастроэнтер. Приложение к журналу Consilium medicum. // М. - 2009. - № 1. - С. 41-46].

Даний спосіб діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

Основним недоліком способу-прототипу є його недостатня специфічність, що знижує ефективність діагностики.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі поставлено задачу підвищення специфічності діагностики.

Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі діагностики НАЖХП у хворих на ЦД 2-го типу, що включає визначення показників вуглеводного та білкового обмінів, згідно з корисною моделлю, в сироватці крові визначають рівень глюкози натще (ГКН), інсуліну, вміст  $\beta$ -глобулінів та тимолову пробу і у пацієнтів з нормальною масою тіла діагностують НАЖХП при рівнях ГКН  $8,6 \pm 0,11$  ммоль/л та інсуліну  $71,0 \pm 0,82$  нмоль/л, вмісті  $\beta$ -глобулінів  $14,96 \pm 0,19$  % та тимоловій пробі  $7,3 \pm 0,23$  од., а у пацієнтів з підвищеною масою тіла НАЖХП діагностують при рівнях ГКН  $9,8 \pm 0,12$  ммоль/л та інсуліну  $55,5 \pm 0,65$  нмоль/л, вмісті  $\beta$ -глобулінів  $15,9 \pm 0,26$  % та тимоловій пробі  $9,2 \pm 0,24$  од.

Технічний ефект корисної моделі обумовлений тим, що перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки у поєднанні із цукровим діабетом 2-го типу супроводжується порушенням вуглеводного та білкового обмінів, які знаходилися у кореляційному взаємозв'язку; хронічна гіперглікемія та інсуліно-резистентність здійснюють вплив на функціональний стан печінки з порушенням метаболізму вуглеводів, яке зростає при поєднаному перебігу НАЖХП з ЦД 2-го типу, та ще більше поглиблюється при наявності надлишкової маси тіла у цих хворих; порушення білкового обміну у хворих на НАЖХП, ЦД 2-го типу та при їх поєднанні є наслідком білково-енергетичного синдрому зі зростаючими змінами метаболічних процесів, а також наслідком порушення білковосинтетичної функції печінки.

Спосіб виконують наступним чином: в сироватці крові пацієнта визначають рівень ГКН, інсуліну, вміст  $\beta$ -глобулінів та тимолову пробу. При нормальній масі тіла пацієнта діагностують НАЖХП при рівнях ГКН  $8,6 \pm 0,11$  ммоль/л та інсуліну  $71,0 \pm 0,82$  нмоль/л, вмісті  $\beta$ -глобулінів  $14,96 \pm 0,19$  % та тимоловій пробі  $7,3 \pm 0,23$  од., При підвищеній масі тіла пацієнта діагностують НАЖХП при рівнях ГКН  $9,8 \pm 0,12$  ммоль/л та інсуліну  $55,5 \pm 0,65$  нмоль/л,

вмісті  $\beta$ -глобулінів  $15,9 \pm 0,26$  % та тимоловій пробі  $9,2 \pm 0,24$  од.

Ефективність способу доведено експериментально.

В умовах ендокринологічного та гастроентерологічного відділень було обстежено 120 хворих на НАЖХП, ЦД 2-го типу та при їх поєднанні. Верифікація діагнозів здійснювалась згідно з класифікацією МКХ-10, діагноз ЦД формулювався відповідно до класифікації (ВООЗ, 1999). Розподіл хворих за статтю і віком проводився відповідно до Міжнародної класифікації вікових періодів. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Пацієнти віком від 19 до 74 років, серед яких 38 (31,6 %) чоловіків та 82 (68,3 %) жінки, які включені у дослідження, були розділені на 4 групи. Першу групу склали хворі з НАЖХП без ЦД 2-го типу - 20 осіб; Другу групу - хворі на ЦД 2-го типу без НАЖХП - 20 осіб; третю групу - хворі на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу з нормальною масою тіла - 40 осіб; четверту групу - хворі на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу з підвищеною масою тіла - 40 осіб.

Програма дослідження містила верифікацію клінічного діагнозу, визначення порушень метаболізму вуглеводів, білків, оцінку структурно-функціонального стану печінки.

Для верифікації діагнозу ЦД та визначення стану вуглеводного обміну проводилося дослідження рівня глюкози в сироватці крові натще глюкозооксидантним методом Хагедорна-Іенсона, визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) за допомогою набору «Діабет-тест», визначення концентрації імунореактивного інсуліну та С-пептиду з використанням набору реактивів інституту біоорганічної хімії Національної академії наук Біларусі (Мінськ). Як критерій інсулінорезистентності була використана гомеостатична модель HOMA-IR (Homeostasis model assessment), яка розраховується за формулою:  $HOMA-IR = \text{інсулін (нмоль/л)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5$ .

Діагноз НАЖХП був верифікований за допомогою проведеного дослідження функціонального стану печінки з використанням комплексу клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних методів. Вибірково 7 хворим діагноз НАЖХП був підтверджений за допомогою біопсії.

При оцінюванні стану білкового обміну брався до уваги загальний рівень білка у сироватці крові з використанням колориметричного біуретового методу та дослідження білкових фракцій у сироватці крові із застосуванням методу фракціонування з використанням електрофорезного поділу білків.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводилося за допомогою апарата "Simens S-450" (Німеччина) з лінійним датчиком.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою розробленої карти для тематичних хворих, адаптованої до обробки одержаних показників за допомогою програми „Microsoft Excel“, з використанням критерію Стюдента, кореляційного аналізу за Пірсоном. Використано стандартні методи описової статистики, дисперсійного та регресійного аналізу. За рівень достовірності статистичних показників прийнято  $p < 0,05$ .

Біохімічні дослідження, які відображають функціональні порушення стану печінки, включали визначення показників вуглеводного та білкового обмінів. При дослідженні вуглеводного обміну з метою встановлення ступеня компенсації та уточнення тяжкості перебігу у хворих на НАЖХГТ, ЦД 2-го типу без НАЖХП, НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу з нормальною масою тіла та НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу з підвищеною масою тіла проводилося визначення середнього добового вмісту ГКН, а також рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) (табл.).

Зафіксовано достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення рівня середнього добового вмісту глюкози натще у хворих 2-ї, 3-ї та 4-ї групи. Проводячи паралель порівняння показників, відмічено, що рівень ГКН був вірогідно ( $p < 0,05$ ) більший у 3-ї групі та максимального високий ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів 4-ї групи у порівнянні з показниками контрольної, 1-ї, 2-ї та 3-ї групи.

Вірогідне ( $p < 0,05$ ) зростання показників глікозильованого гемоглобіну також спостерігалось в усіх групах обстежених хворих. Зокрема, аналізуючи результати, встановлена тенденція до збільшення HbA1c у 1-ї групі хворих та вірогідно ( $p < 0,05$ ) зростаючий рівень показників у хворих 2-ї групи та 3-ї групи, з вірогідним ( $p < 0,05$ ) переважанням у хворих 4-ї групи.

Відносно індексу чутливості до інсуліну (індекс НОМА) достовірно ( $p < 0,05$ ) встановлено підвищення показників в 1-ї групі при порівнянні з контрольною, з вірогідно ( $p < 0,05$ ) вищими показниками у 2-ї, 3-ї та 4-ї групі в порівнянні з контрольною та 1-ю групою та у 4-ї групі у порівнянні з показниками контрольної, 1-ї, 2-ї та 3-ї групи.

Результати дослідження показують також, що при проведенні аналізу рівня С-пептиду, вірогідне ( $p < 0,05$ ) зниження показників встановлено в 2-ї, 3-ї групі у порівнянні з показниками контрольної та 1-ї групи, та достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчими показниками в 4-ї групі.

Таблиця

Показники вуглеводного та білкового обмінів ( $M \pm m$ ) у хворих: на НАЖХП, ЦД 2-го типу та при їх поєднанні

Показники	Контрольна група $n = 20$	Хворі ( $n=120$ )			
		НАЖХП $n = 20$	ЦД 2 типу $n = 20$	НАЖХП + ЦД 2 типу з норм. масою тіла $n = 40$	НАЖХП + ЦД 2 типу з підв. масою тіла $n=40$
ГКН, ммоль/л	$3,85 \pm 0,18$	$6,7 \pm 0,08$	$7,8 \pm 0,09$ */**	$8,6 \pm 0,11$	$9,8 \pm 0,12$ */**/***/****
HbA1c, %	$4,75 \pm 0,07$	$5,7 \pm 0,13$	$8,3 \pm 0,15$ */**	$8,5 \pm 0,16$	$9,1 \pm 0,18$ */**/***/
Інсулін нмоль/л	$88,5 \pm 6,5$ $29,8 - 146,8$	$86,5 \pm 0,95$	$80,2 \pm 0,87$ **	$71,0 \pm 0,82$	$55,5 \pm 0,65$ */**/***/****
Індекс НОМА	$15,2 \pm 0,31$ $12,2 - 18,2$	$25,7 \pm 0,22$	$27,8 \pm 0,24$ */**	$27,1 \pm 0,23$	$21,4 \pm 0,19$
С-пептид нмоль/л	$0,95 \pm 0,03$ $0,68 - 1,22$	$1,1 \pm 0,015$	$0,85 \pm 0,013$ */**	$0,71 \pm 0,012$	$0,62 \pm 0,01$
Заг. білок, г/л	$68,0 \pm 0,77$	$61,0 \pm 0,67$ *	$62,0 \pm 0,73$ *	$57,2 \pm 0,62$	$55,3 \pm 0,61$
Альбуміни, %	$57,0 \pm 0,42$	$51,2 \pm 0,72$	$52,5 \pm 0,8$ *	$48,3 \pm 0,63$	$46,7 \pm 0,57$ */**/***/
$\alpha_1$ -глобуліни, %	$8,15 \pm 0,17$	$8,11 \pm 0,16$	$8,25 \pm 0,17$	$8,21 \pm 0,18$	$8,35 \pm 0,19$
$\alpha_2$ -глобуліни, %	$8,85 \pm 0,19$	$9,13 \pm 0,17$	$9,24 \pm 0,18$	$9,33 \pm 0,20$	$9,35 \pm 0,21$
$\beta$ -глобуліни, %	$9,48 \pm 0,22$	$12,41 \pm 0,18$ *	$12,4 \pm 0,17$ *	$14,96 \pm 0,19$	$15,9 \pm 0,26$ */**/***/****
$\gamma$ -глобуліни, %	$16,52 \pm 0,25$	$18,2 \pm 0,26$ *	$17,6 \pm 0,23$ *	$19,2 \pm 0,24$ */**/***/	$19,7 \pm 0,25$ */**/***/****
Коеф. А/Г	$1,32 \pm 0,05$	$1,04 \pm 0,03$ *	$1,1 \pm 0,03$ *	$1,01 \pm 0,03$ *	$1,08 \pm 0,03$ *
Тимолова проба, од.	$2,1 \pm 0,09$ ( $1,37 - 2,79$ )	$5,8 \pm 0,19^*$	$4,4 \pm 0,15^{**}$	$7,3 \pm 0,23$	$9,2 \pm 0,24$ */**/***/****

Примітка:

\* -  $p < 0,05$  - при порівнянні з контролем

\*\* -  $p < 0,05$  - при порівнянні з показниками 1-ї групи

\*\*\* -  $p < 0,05$  - при порівнянні з показниками 2-ї групи

\*\*\*\* -  $p < 0,05$  - при порівнянні з показниками 3-ї групи

Виявлені порушення вуглеводного обміну свідчать про те, що, незважаючи на підвищення показників вуглеводного обміну в 1-й, 2-й, 3-й та 4-й групі обстежених хворих, найгірше досягнення його компенсації мало місце у пацієнтів 4-ї групи, хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу з підвищеною масою тіла, що пов'язане зі збільшенням ваги тіла на фоні зниженої фізичної активності, надмірним підвищенням глюкози у зв'язку з надлишковою масою тіла, інсулінзалежністю в більшості випадків та наявністю пізніх ускладнень.

При дослідженні білкового обміну оцінювались показники, які мають діагностичне значення при захворюваннях печінки (табл.).

Аналіз білкового обміну виявив зміни показників у тематичних хворих у вигляді достовірного ( $p < 0,05$ ) зниження загального білка, альбумінів, А/Г коефіцієнта та достовірного ( $p < 0,05$ ) збільшення  $\beta$ -глобулінів,  $\gamma$ -глобулінів та тимолової проби у сироватці крові.

У обстежених пацієнтів на НАЖХП, ЦД 2-го типу без НАЖХП, НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу з нормальною масою тіла та НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу з підвищеною масою тіла встановлена гіпопротеїнемія. Показники загального білка були достовірно ( $p < 0,05$ ) знижені у 1-й, 2-й групі при порівнянні з контролем та вірогідно ( $p < 0,05$ ), нижчими у 3-й, 4-й групі у порівнянні з показниками контрольної, 1-ї та 2-ї групи.

Диспротеїнемія в усіх групах хворих характеризувалася вірогідною ( $p < 0,05$ ) гіпоальбумінемією у хворих 1-ї, 2-ї групи при порівнянні з показниками контрольної групи та достовірним ( $p < 0,05$ ) зниженням показників в 3-й та 4-й групі у порівнянні з контролем, 1-ю та 2-ю групами, а також достовірним ( $p < 0,05$ ) підвищенням  $\beta$ -глобулінів у 1-й, 2-й групі в порівнянні з контролем та вірогідно ( $p < 0,05$ ) вищими показниками в 3-й групі при порівнянні з контролем, 1-ю, 2-ю групами, і максимально високими в 4-й групі у порівнянні з контролем, 1-ю, 2-ю, 3-ю групами. Також спостерігалось достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення  $\gamma$ -глобулінів в 1-й, 2-й групі у порівнянні з контролем та відмічені вірогідно ( $p < 0,05$ ) вищі показники в 3-й та 4-й групі при порівнянні з контролем, 1-ю та 2-ю групами. Прогресуюче достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження А/Г коефіцієнта зафіксовано у 1-й, 2-й, 3-й та 4-й групі при порівнянні з контролем.

Показники тимолової проби, які відображають зміни колоїдного вмісту білків у сироватці крові, були достовірно ( $p < 0,05$ ) підвищені у 1-й групі в порівнянні з контролем, 2-й при порівнянні з контролем та 1-ю групою, 3-й групі у порівнянні з показниками контрольної, 1-ї та 2-ї групи та вірогідно ( $p < 0,05$ ) вищими показниками у обстежених хворих 4-ї групи на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу з підвищеною масою тіла при порівнянні з контролем, показниками 1-ї, 2-ї та 3-ї груп.

Доведено, що порушення вуглеводного обміну в основному спостерігалось у хворих на ЦД 2-го типу та ще більше прогресувало у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу.

Суттєвий вплив на ці зміни чинила наявність надлишкової маси тіла у хворих з поєднанням захворюванням. Зміни білкового обміну спостерігалися у хворих з НАЖХП, а також у хворих з ЦД 2-го типу та прогресували при поєднанні НАЖХП з ЦД 2-го типу у хворих 3-ї та 4-ї групи.

Слід відзначити, що хронічна гіперглікемія та інсулінорезистентність здійснюють вплив на функціональний стан печінки з порушенням метаболізму вуглеводів. Відзначені порушення зростають при поєднаному перебігу НАЖХП з ЦД 2-го типу та ще більше поглиблюються при наявності надлишкової маси тіла у цих хворих.

Порушення білкового обміну у хворих на НАЖХП, ЦД 2-го типу та при їх поєднанні може бути наслідком білково-енергетичного синдрому зі зростаючими змінами метаболічних процесів, що проходять із пригніченням утворення та засвоєння білків, а також порушенням білковосинтетичної функції печінки.

Таким чином, у тематичних хворих на НАЖХП, ЦД 2-го типу без НАЖХП, НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу з нормальною масою тіла та НАЖХП у поєднанні з ЦД 2-го типу з підвищеною масою тіла виявлені порушення вуглеводного та білкового обмінів, які відображали зміни функціонального стану печінки при ЦД 2-го типу.

Експериментально встановлено, що рівень ГКН, інсуліну, вміст  $\beta$ -глобулінів та величина тимолової проби більшою мірою, ніж інші показники порушень вуглеводного та білкового обмінів, корелюють із виникненням, розвитком та перебігом НАЖХП у хворих на ЦД 2-го типу, при цьому ступінь порушення цих показників у даних хворих корелює також і з масою тіла.