



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77475** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
G01N 33/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 11057	(72) Винахідник(и): Огнєва Олена Валентинівна (UA), Журавльова Лариса Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 24.09.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.02.2013	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.02.2013, Бюл.№ 3	(74) Представник: Євтушенко Тамара Григорівна

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

(57) Реферат:

Спосіб діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу на тлі ожиріння включає визначення показників функціонального стану жирової тканини. Визначають плазмову концентрацію резистину та інсуліноподібного фактору росту.

UA 77475 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до внутрішніх хвороб та ендокринології, і може бути використана для діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки хворих на цукровий діабет 2 типу на тлі ожиріння.

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу пов'язують з виникненням, розвитком та ускладненим перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Відомо, що 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 [Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром / О.М. Драпкина // Справ, поликлинич. врача.-2008. - № 3. - С. 77-80; Успенский Ю.П. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум. / Ю.П. Успенский, Е.В. Балукова. // Гастроэнтер. Приложение к журналу Consilium medicum.-2009. -№ 1. - С. 41-46].

Останніми роками спостерігається зростання кількості хворих на НАЖХП на тлі цукрового діабету, у зв'язку з чим особливої актуальності в медицині набула проблема оптимізації діагностики даного захворювання.

Одним з напрямків пошуку нових діагностичних маркерів у хворих на НАЖХП у поєднанні із ЦД 2-го типу на тлі ожиріння стала оцінка стану жирової тканини як одного із показників функціонального стану печінки [Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени - современный взгляд на проблему. / О.М. Драпкина, В.И. Смирин // Лечащий врач.-2010. - Т. 5, № 5. - С. 57-61; Успенский Ю.П. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум. / Ю.П. Успенский, Е.В. Балукова. // Гастроэнтер. Приложение к журналу Consilium medicum.-2009. - № 1.-С. 41-46].

Даний спосіб діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу на тлі ожиріння є найбільш близьким аналогом до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутий.

В основу корисної моделі поставлено задачу розширення арсеналу показників для оцінки функціонального стану печінки у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу на тлі ожиріння.

Задача вирішується тим, що у способі діагностики НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу на тлі ожиріння, що включає визначення показників функціонального стану жирової тканини, згідно з корисною моделлю, визначають плазмову концентрацію резистину та інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1) і, якщо концентрація резистину $10,0 \pm 0,11$ г/мл, а ІФА-1 $130,9 \pm 1,89$ нг/мл, діагностують НАЖХП.

Технічний ефект корисної моделі обумовлений тим, що перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки у поєднанні із цукровим діабетом 2-го типу на тлі ожиріння супроводжується порушенням функції жирової тканини. Резистин - гормон жирової тканини, "внутрішньопечінковий цитокін", який впливає на біологію та створює прозапальну дію в зірчастих клітинах печінки, ключових модуляторів фіброзу [Argentou M. Adipokine Serum Levels Are Related to Liver Histology in Severely Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery / M. Argentou, D.G. Tiniakos, M. Karanikolas, M. Melachrinou, M.G. Makri, Ch.K. and F. Kalfarentzos // Obesity Surgery.-2009. - Vol. 19(9). - P.-1313-1323; Bertolani C. Resistin as an intrahepatic cytokine: overexpression during chronic injury and induction of proinflammatory actions in hepatic stellate cells / C. Bertolani, P. Sancho-Bru, P. Failli, R. Bataller, S. Aleffi, R. DeFranco, B. Mazinghi, P. Romagnani, S. Milani, P. Ginés // Am J Pathol.-2006. - № 169(6) - P.-2042-53]. Резистин грає роль в розблокуванні білка 1 типу, який зв'язує ІФР-1, тим самим знижуючи його рівень і пригнічуючи його позитивні ефекти [Балаболкин М.И. Инсулиновая резистентность: молекулярно-генетические механизмы развития, диагностика и коррекция при сахарном диабете тип 2 / М.И. Балаболкин, И.И. Дедов, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская, Г.Г. Мамаева // Пособие для врачей. - Москва, 2007. - С. 28-29]. У деяких публікаціях ІФР-1 вказується як маркер стеатозу та стеатогепатиту [Colak. Serum concentrations of human insulin-like growth factor-1 and levels of insulin-like growth factor-binding protein-5 in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver histology / Yasar^a; Senates, Ebubekir^d; Ozturk, Oguzhan^a; Yilmaz, Yusuf^{f,g}; Zemheri, Ebru^b; et al. // European Journal of Gastroenterology & Hepatology.-2012-Vol. 24(3) - P.-255-261]. Підвищення рівня резистину та зниження рівня ІФР-1, їх вплив на показники функції печінки, а також зворотній кореляційний зв'язок між ними, можуть погіршувати метаболізм глюкози, пригнічувати проліферацію клітин печінки та, в цілому, негативно впливати на патогенез НАЖХП, прискорюючи та посилюючи процеси цитолізу, холестазу, порушення синтетичної функції печінки та фіброгенезу у хворих в поєднанні з ЦД 2 типу на тлі ожиріння.

Спосіб виконують наступним чином: у хворих на ЦД 2 типу на тлі ожиріння визначають плазмову концентрацію резистину та інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФА-1). При концентрації резистину $10,0 \pm 0,11$ нг/мл, а ІФА-1 $130,9 \pm 1,89$ нг/мл діагностують НАЖХП.

Ефективність способу доказана експериментально.

В умовах гастроентерологічного та ендокринологічного відділення було обстежено 50 хворих на НАЖХП в поєднанні з ЦД 2 типу та ожирінням віком від 44 до 62 років.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, що були аналогічні за віком.

Визначення патологічних станів здійснювалося згідно з класифікаціями МКХ-10, 1998 р. та ВООЗ, 1999 р.

Для верифікації діагнозу ЦД застосовували біохімічні методи дослідження, які дали змогу оцінити стан вуглеводного обміну за допомогою стандартних загальноприйнятих методик.

У всіх хворих проведені антропометричні дослідження, які включали вимірювання маси тіла і зросту хворих, з наступним визначенням індексу маси тіла (ІМТ) за формулою: $IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$.

Оцінку трофологічного стану проводили за рекомендаціями ВООЗ (1997): При ІМТ 18,5-24,9 кг/м² масу тіла розцінювали як нормальну, Ожиріння було діагностовано при $IMT \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$.

У пацієнтів було констатовано абдомінальне ожиріння відповідно загальноприйнятим критеріям (окружність талії (ОТ) > 94 см у чоловіків та > 80 см у жінок).

Для верифікації діагнозу НАЖХП застосовували біохімічні (із застосуванням наборів реактивів "Dae spectroMed" (Молдова)) та інструментальні методи дослідження, які дали змогу оцінити функціональний стан печінки за допомогою стандартних загальноприйнятих методик. Білоксинтезуючу функцію печінки було оцінено шляхом визначення загального білка сироватки спектрофотометричним біуретовим методом, білкових фракцій - турбометричним методом. Для дослідження ферментного обміну визначали амінотрансферази (АСТ - аспартатамінотрансфераза, АЛТ аланінамінотрансфераза) сироватки крові кінетичним УФ методом. Пігментний обмін (рівень вмісту загального білірубіну та його фракцій) досліджували за допомогою методу Йендрашика та Гроффа з кофеїновим реагентом. Лужну фосфатазу (ЛФ) в сироватці крові визначали кінетичним методом з діетаноламіном.

Усім хворим проводили ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини.

Рівень резистину визначався імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів резистину (набір реактивів "BioVendor" Чехія), ІФР-1 - імуноферментним методом за допомогою набору реактивів "DRG" (Німеччина).

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою дисперсійного та кореляційного аналізу з використанням пакетів програм BIOSTAT версія 4.03 і STATISTICA версія 6.1.

Відзначено достовірне підвищення середнього рівня резистину в групі хворих у порівнянні з рівнем резистину в контрольній групі (див. таблицю). Середній рівень ІФР-1 в групі хворих достовірно знижувався у порівнянні вмісту його в контрольній групі.

Таблиця

Стан адипокінів та показників ферментного, пігментного і білкового обмінів у хворих на НАЖХП типу у поєднанні з ЦД 2 типу з ожирінням

Показник	Контрольна група (n=20)	Група хворих (n=50)
Резистин, нг/мл	4,87±0,11	10,0±0,11*
ІФР-1, нг/мл	275,3±5,98	130,9±1,89*
АЛТ, ммоль/л	0,46±0,01	0,86±0,01*
АСТ, ммоль/л	0,41±0,01	0,73±0,01*
ЛФ, ВЕ	1,72±0,06	6,50±0,07*
Білірубін загальний, мкмоль/л	10,37±0,15	16,12±0,09*
Білірубін кон'югований, мкмоль/л	2,47±0,09	7,94±0,1*
Загальний білок, г/л	74,8±0,62	61,94±0,14*
Альбуміни, %	56,25±0,47	50,48±0,09*
Альфа-1-глобулін, г/л	7,81±0,18	9,08±0,06*
Альфа-2-глобулін, г/л	8,68±0,21	9,35±0,07*
Бета-глобулін, г/л	9,29±0,09	11,37±0,15*
Гамма-глобулін, г/л	16,38±0,21	20,07±0,09*
Коефіцієнт А/Г, г/л	1,26±0,01	1,02±0,003*
* - p<0,001 в порівнянні з групою контролю		

Поряд із змінами рівня резистину та ІФР-1, у хворих погіршувалися показники пігментного, ферментного та білкового обмінів, при дисперсійному аналізі була виявлена високо достовірні

різниця між дослідженими показниками при порівнянні з групою контролю, що ілюструє порушення функції печінки.

- 5 Зростання рівня резистину та зниження рівня ІФР-1 на фоні погіршення функції печінки, а саме, посилення цитолізу, холестазу, зниження білоксинтезуючої функції печінки, дає змогу говорити про вірогідну роль резистину та ІФР-1 в патогенезі НАЖХП в поєднанні з порушенням вуглеводного обміну за наявності ожиріння.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 Спосіб діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу на тлі ожиріння, що включає визначення показників функціонального стану жирової тканини, який **відрізняється** тим, що визначають плазмову концентрацію резистину та інсуліноподібного фактору росту-1 (ІФР-1) і, якщо концентрація резистину $10,0 \pm 0,11$ нг/мл, а ІФА-1 $130,9 \pm 1,89$ нг/мл, діагностують неалкогольну жирову хворобу печінки.

15

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601