



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90194** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61B 10/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 00328	(72) Винахідник(и): Яринич Юлія Миколаївна (UA), Сидорчук Лариса Петрівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 15.01.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.05.2014	(73) Власник(и): Яринич Юлія Миколаївна, вул. Гагаріна, 55, с. Топорівці, Новоселицький р-н, Чернівецька обл., 60311 (UA), Сидорчук Лариса Петрівна, вул. А. Гетьмана, 2, м. Чернівці, 58004 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.05.2014, Бюл.№ 9	

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ І ОЖИРІННЯ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на артеріальну гіпертензію та абдомінальне ожиріння з урахуванням гаплотипу шляхом встановлення дисліпідемії, гіперглікемії, гіперінсулінемії, гіпоадипонектинемії та структурно-функціональних змін у печінці. Додатково визначається Pro 12Ala поліморфізм гена PPAR-γ2, I/D поліморфізм гена ACE, плазмовий рівень лептину.

UA 90194 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме клінічної патологічної фізіології, внутрішніх хвороб і може бути використана з метою профілактики розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) і аліментарно-конституційне абдомінальне ожиріння (АО).

Проблема розвитку та прогресування НАЖХП є однією із найбільш важливих у медицині, має загально-медичне та соціальне значення [Бабак О.Я. та ін., 2011-2013; Буеверов А.О. и др., 2009; Adams L.A., Angulo P., 2005]. АО асоціює з появою високого артеріального тиску, ішемічної хвороби серця (ІХС), дисліпідемією, інсулінорезистентністю (ІР) та цукровим діабетом (ЦД). Іншим наслідком АО є розвиток НАЖХП, частота якої зростає від 19 % - при індексі маси тіла (ІМТ) 25-29,9 кг/м², до 35 % - при ІМТ ≥ 35 кг/м². Взаємозв'язок НАЖХП із ожирінням спостерігають у 60-90 % випадків, із дисліпідемією - у 27-92 %, із ЦД2 - у 28-55 %, із АГ - у 22 %. Тому прогнозування і вчасна профілактика НАЖХП у хворих на АГ і АО є актуальною проблемою сучасної медицини.

Прототипом винаходу є спосіб прогнозування НАЖХП за метаболічного синдрому у хворих із серцево-судинною патологією [Пат. 75197 Україна, МПК А61В 8/00, G01N 33/48, C12Q 1/68. Спосіб генетичної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки/ Бабак О.Я., Колеснікова О.В., Курінна О.Г.; Заявник Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМІ України. - № заяви U201205383 від 03.05.2012; опубл. 26.11.2012, бюл. № 22], при якому прогнозування НАЖХП проводиться на підставі появи дисліпідемії, гіперглікемії, гіперінсулінемії, дослідження функціонального стану печінки та поліморфізму гена адипонектину ADIPOR1 (rs666089).

Недоліком прототипу є недостатня ефективність прогнозування, так як не враховується полігенність впливу на прогностичні показники появи НАЖХП та інших метаболічних порушень у хворих на АГ із АО з урахуванням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), а також не враховуються ранні маркери прозапальної активності адипоцитів і дисметаболічних змін.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб прогнозування розвитку НАЖХП у хворих на АГ і АО з урахуванням поліморфізму генів, при якому досягається підвищення прогностичної цінності на основі об'єктивних даних наявності "несприятливого" індивідуального гаплотипу поліморфізму генів-кандидатів АГ, які впливають на активність РААС, у тому числі опосередковано через порушення метаболізму ліпідів і вуглеводів, зумовлених зниженням активності рецепторів у 2 активації проліферації пероксисом (PPAR- γ 2) у печінці.

Поставлена задача вирішується тим, що у запропонованому способі прогнозування НАЖХП при АГ проводиться шляхом встановлення дисліпідемії, гіперглікемії, гіперінсулінемії, функціональних і структурних змін у печінці та вмісту адипонектину, в якому додатково визначається Pro12Ala поліморфізм гена PPAR- γ 2 та I/D поліморфізм гена ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE), асоційованого з прямою активністю РААС, їх поєднаний гаплотип та рівні адипоцитарного прозапального гормону лептину, причому носіїв "несприятливих" D-алеля гена ACE та ProPro-генотипу гена PPAR- γ 2 у гаплотипі відносять до груп із високою прогностичною цінністю позитивного результату появи НАЖХП, порушення ліпідного та вуглеводного обміну.

Спільними ознаками корисної моделі та найближчого аналога є прогнозування виникнення НАЖХП при серцево-судинній патології шляхом виявлення дисліпідемії, гіперглікемії, гіперінсулінемії, гіпоадипонектинемії та структурно-функціональних змін у печінці.

Корисна модель відрізняється від найближчого аналога тим, що:

Прогнозування появи НАЖХП при АГ і АО проводиться з урахуванням індивідуального генотипу Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- γ 2 і I/D поліморфізму гена ACE, плазмового рівня лептину.

Технічний результат, який досягається при здійсненні корисної моделі, полягає у тому, що застосування запропонованої корисної моделі дозволить прогнозувати розвиток НАЖХП у хворих на АГ із АО з урахуванням індивідуального гаплотипу, що дозволить вчасно проводити профілактику порушень структурно-функціональних змін у печінці та необхідну фармакотерапевтичну корекцію.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика ознак винаходу та прототипу

Ознака	Спосіб-прототип	Розроблений спосіб
Доклінічна (рання) ефективність прогнозування	75,0 %	95,0 %
Чутливість методу за наявності клінічних, ультразвукових та біохімічних ознак	64,0-80,0 %	75,0-95,0 %
Специфічність методу за наявності вищевказаних ознак	76-85,0 %	87,0 %
Дослідження Pro 12Ala поліморфізму гена PPAR-γ2	Відсутнє	Наявне
Дослідження I/D поліморфізму гена ACE	Відсутнє	Наявне
Дослідження SNP поліморфізму гена ADIPOR1 (rs666089)	Наявне	Відсутнє
Дослідження ліпідів крові, глюкози крові натще, імунореактивного інсуліну	Наявне	Наявне
Дослідження плазмових рівнів адипонектину	Наявне	Наявне
Дослідження плазмових рівнів ле-птину	Відсутнє	Наявне

Клінічний приклад:

- Хвора І. 1959 року народження, амбулаторна карта № 1146, звернулась в КМУ МП № 1 09.02.2012 р. для проведення планового обстеження. Хворіє впродовж 6 років на АГ, протягом останніх 12 років виявляють епізодичне зростання глюкози крові. Об'єктивно при огляді: підвищеного живлення, зріст 172 см, маса 99 кг, обвід талії 102 см, індекс маси тіла - 33,4 кг/м², артеріальний тиск 175/110 мм рт.ст., частота серцевих скорочень 92 уд/хв., ліва межа серця на 1,5 см назовні від лівої середньоключичної лінії, цукор крові нормальний - 6,0 ммоль/л, загальний холестерол сироватки 7,2 ммоль/л, креатинін сироватки 85 мкмоль/л, АЛТ - 0,80 ммоль/л, АСТ-0,62 ммоль/л, ГГТП - 108 ммоль/л, імунореактивний інсулін натще в межах норми та дещо підвищений після навантаження глюкозою (19,4 мкод/мл і 28,1 мкод/мл, відповідно), сліди цукру та білка в сечі, рівень антиатерогенного інсуліноміметичного адипонектину знижений (7,04 нг/мл). ЕхоКГ, ЕКГ: гіпертрофія лівого шлуночка. УЗД печінки: стеатоз. Було підтверджено діагноз: Гіпертонічна хвороба III стадії. Цукровий діабет II типу (компенсований); Абдомінально-конституційне ожиріння I ступеня; НАЖХП. Проведено планове обстеження та додатково визначили поліморфізм генів ACE (I/D) та PPAR-γ2 (Pro12Ala), а також плазмовий вміст лептину. Методом полімеразної ланцюгової реакції, встановили, що дана хвора є носієм ProPro-генотипу гена PPAR-γ2 та DD-генотипу гена ACE, має високий рівень лептину - 25,4 нг/мл. На підставі отриманих результатів можна стверджувати, що НАЖХП на фоні ожиріння, ЦД2 та АГ у даної хворої буде перебігати агресивно, із вищими показниками артеріального тиску, прогресуючими змінами структурно-функціонального стану печінки та ускладненнями. Хворій І. було призначено лікування з урахуванням чутливості її індивідуального генотипу. Доклінічне визначення комбінації поліморфізмів 2-х аналізованих генів, адипонектину та лептину дає можливість спрогнозувати появу НАЖХП у хворих на АГ і АО та інших метаболічних порушень (цукрового діабету, метаболічного синдрому тощо) з ймовірністю 90-92 %. Відповідно, було рекомендовано проведення подібного дослідження дітям пацієнтки (2 дочки: 26 та 31 років), у котрих виявили епізодичне підняття артеріального тиску до рівня "м'яка гіпертензія" (135-150/90-95 мм рт.ст.), підвищену масу тіла без інших проявів метаболічних порушень. Ймовірність появи у них НАЖХП у майбутньому з урахуванням у т.ч. їх гаплотипів становила 75 % і 78 %. їм були дані рекомендації з модифікації способу життя, спрямовані на зменшення маси тіла, та проведено превентивне лікування метаболічних порушень.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Спосіб прогнозування неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на артеріальну гіпертензію та абдомінальне ожиріння з урахуванням гаплотипу шляхом встановлення дисліпідемії, гіперглікемії, гіперінсулінемії, гіпоадипонектинемії та структурно-функціональних змін у печінці, який **відрізняється** тим, що додатково визначається Pro 12Ala поліморфізм гена PPAR-γ2, I/D поліморфізм гена ACE, плазмовий рівень лептину.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

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