



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75197** (13) **U**  
(51) МПК (2012.01)  
**A61B 8/00**  
**G01N 33/48** (2006.01)  
**C12Q 1/68** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2012 05383</b>	(72) Винахідник(и): <b>Бабак Олег Якович (UA), Колеснікова Олена Вадимівна (UA), Курінна Олена Григорівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>03.05.2012</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>26.11.2012</b>	(73) Власник(и): <b>ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМ. Л.Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", пр. Постишева, 2-а, м. Харків, 61039 (UA)</b>
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>26.11.2012, Бюл.№ 22</b>	(74) Представник: <b>Беседіна Алла Семенівна</b>

## (54) СПОСІБ ГЕНЕТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

### (57) Реферат:

Спосіб генетичної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки включає вимірювання у хворих антропометричних параметрів з розрахуванням індексу маси тіла (ІМТ), визначення інсулінорезистентності (ІР) за результатами біохімічних досліджень крові, оцінку вмісту жиру у печінці за даними інструментального методу досліджень та молекулярно-генетичний аналіз зразків ДНК за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з визначенням генетичних варіантів поліморфного гену рецептора адипонектину 1 (ADIPOR1(rs 666089)). Оцінку вмісту жиру у печінці здійснюють у хворих як з ІР, так і без ІР, при цьому проводять ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, у ході виконання якого оцінюють ехоцильність печінки (Mh) і ехоцильність нирки (Mr), обчислюють ультразвуковий гепаторенальний індекс (Igr) за інноваційною формулою, запропонованою авторами:  $Igr = Mh/Mr$ , додатково за результатами біохімічних досліджень у сироватці крові визначають концентрацію адипонектину, і у хворих з ІР та без ІР, у котрих визначена наявність GG генотипу у поліморфному гені ADIPOR1 (rs 666089), концентрація адипонектину у сироватці крові знижена, у порівнянні з встановленою нормою, не менш ніж у 1,5 разу, а розраховане значення Igr не більше 2-х, діагностують ранній розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки, який обумовлений генетично детермінованим порушенням регуляції ліпогенезу і відкладенням жиру у печінці

UA 75197 U



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до терапії (гастроентерології), ендокринології та може бути використана для визначення генних особливостей та ранньої діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з різним ступенем інсулінорезистентності.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найбільш розповсюдженою хворобою печінки, що зустрічається серед 20 % загальної популяції. В багатьох дослідженнях було встановлено, що патогенетичною основою розвитку НАЖХП є адипоцитокіни та синдром інсулінорезистентності (IP) (Polyzos S.A. Adipocytokines in insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease: the two sides of the same coin / S.A. Polyzos, J. Kountouras, C. Zavos et al. // Med. Hypotheses. - 2010. - № 74(6). - P. 1089-1090).

У останні роки активно вивчають механізми розвитку НАЖХП. Відомо, що суттєве значення у розвитку НАЖХП відіграє непропорційний жиророзподіл в організмі, надмірний розвиток вісцеральної жирової тканини, а також відкладення жиру в печінці (стеатоз), причому останнє може бути обумовлено дією генетичних чинників. Однак дія генетичних чинників та механізм реалізації спадкової схильності залишаються нез'ясованими (Lall C. Nonalcoholic fatty liver disease / C.G. Lall, A.M. Aisen, N. Bansal et al. // AJR. - 2008. - Vol. 190. - P. 993-1002), що спонукає дослідників до необхідності визначення генних особливостей та пошуку додаткових діагностичних критеріїв для ранньої діагностики НАЖХП у пацієнтів з різним ступенем IP.

Відомі дослідження (Stefan N., Machicao F., Staiger H. et al. Polymorphisms in the gene encoding adiponectin receptor 1 are associated with insulin resistance and high liver fat // Diabetologia. - 2005. - V.48. - p. 2282-2291), у яких прийняло участь 502 пацієнта з інсулінорезистентністю (IP), без цукрового діабету (ЦД), які вибрані за прототип. Під час дослідження проводять загальноприйняті клінічні та біохімічні дослідження, вимірюють антропометричні параметри, визначають індекс маси тіла (ІМТ), IP за відомими формулами. За даними протонної магнітно-резонансної спектроскопії визначають відсотковий вміст жиру у печінці. Виконують молекулярно-генетичне тестування зразків ДНК за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), визначають варіанти поліморфізму у гені рецептора адипонектину 1 (ADIPOR1) та їх взаємозв'язок з метаболізмом глюкози, ліпідами, атерогенним профілем ліпідограми та маркерами запалення.

В ході дослідження було встановлено, що у пацієнтів з IP відсутній зв'язок між показниками ліпідного та поліморфного гена ADIPOR1(rs 666089). При цьому вірогідно доказано, що у пацієнтів, які є носіями AA генотипу у поліморфному гені ADIPOR1(rs 666089), наявні підвищення відсотка жиру у печінці (середнє значення становить  $2,4 \pm 0,8$  %) та величини IP (середнє значення становить  $5,33 \pm 0,44$ ).

У дослідженнях використовують метод магнітно-резонансної спектроскопії, який має високу роздільну здатність, яка має першорядне значення у наукових та клінічних дослідженнях. Метод дозволяє одержувати об'єктивну кількісну оцінку стану печінки на тканинному рівні. Але цей метод пов'язаний з опромінюванням пацієнта у ході обстеження, дорогий та дотепер не має широкого використання у практиці лікаря, що потребує пошуку більш небезпечних та доступних методів оцінки стану печінки.

Крім цього можна вважати недоліком те, що у дослідженнях не забезпечується можливість оцінки генетичних особливостей у пацієнтів без синдрому IP, оскільки ця категорія хворих у дослідження не включена.

Задача корисної моделі - розробити такий спосіб генетичної діагностики НАЖХП, у якому вибір додаткових діагностичних критеріїв забезпечить об'єктивно, але більш доступно та безпечно, оцінювати вміст жиру у печінці, а наявність асоціації між виявленим варіантом поліморфного гена рецепторів 1 адипонектину (ADIPOR1(rs 666089)) та вмістом жиру у печінці дозволить здійснювати у пацієнтів як з IP, так без IP ранню діагностику НАЖХП. А це, в свою чергу, дозволить більш ефективно відбирати хворих для призначення патогенетично обґрунтованої терапевтичної стратегії.

Задача вирішуються у способі генетичної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки, який включає вимірювання у хворих антропометричних параметрів з розрахуванням індексу маси тіла (ІМТ), визначення інсулінорезистентності (IP) за результатами біохімічних досліджень крові, оцінку вмісту жиру у печінці за даними інструментального методу досліджень та молекулярно-генетичний аналіз зразків ДНК за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з визначенням генетичних варіантів поліморфного гена рецептора адипонектину 1 (ADIPOR1(rs 666089)). Відмінними, у порівнянні з прототипом, ознаками є такі:

- оцінку вмісту жиру у печінці здійснюють у хворих як з IP, так і без IP, при цьому проводять ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, у ході виконання якого оцінюють

ехоцільність печінки (Mh) та ехоцільність нирки (Mr), обчислюють ультразвуковий гепаторенальний індекс (Igr) за інноваційною формулою, запропонованою авторами:  $Igr = Mh/Mr$ ; - додатково за результатами біохімічних досліджень у сироватці крові визначають концентрацію адипонектину;

- і у хворих з IP та без IP, у котрих виявлена наявність GG генотипу у поліморфному гені ADIPOR1(rs 666089), концентрація адипонектину у сироватці крові знижена, у порівнянні з нормою, не менш ніж у 1,5 разу, а розраховане значення Igr не більше 2-х, діагностують ранній розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки, який обумовлений генетично детермінованим порушенням регуляції ліпогенезу і відкладенням жиру у печінці.

Додатковою ознакою є те, що ультразвуковий гепаторенальний індекс обчислюють автоматично за комп'ютерною програмою.

Вибір додаткових діагностичних критеріїв обумовлено наступним: За останніми даними відомо, що адипонектин, як продукт жирової тканини, приймає участь не тільки у прогресуванні, але й в ініціації накопичення жиру у печінці (Balmer M.L. Significance of serum adiponectin levels in patients with chronic liver disease / M.L. Balmer, J. Joneli, A. Schoepfer // Clinical Science. - 2010. - V.119. - P. 431-436).

Припускають, що адипонектин стимулює окислення жирних кислот у печінці, а також, що функціональна активність генів рецепторів ADIPOR1 здатна впливати на накопичення жиру у печінці (Kantartzis K., Fritsche A., Machicao F. Upstream transcription factor 1 gene polymorphisms are associated with high antilipo-lytic insulin sensitivity and show gene-gene interactions // Journal of Molecular Medicine. - 2007. - V.85. - P.55-61).

Автоматичне обчислення за комп'ютерною програмою (свідцтво про реєстрацію авторського права на комп'ютерну програму № 39572, дата реєстрації 10.08.2011 р.) та за інноваційною формулою, запропонованою авторами, ультразвукового гепаторенального індексу дозволяє у пацієнтів як з IP, так і без IP, виявляти навіть незначні зміни ехоцільності печінки. А це дозволяє виявляти патологію на ранніх стадіях і проводити моніторинг стану хворого в динаміці лікування.

Визначена наявність асоціації між виявленим GG генотипом у поліморфному гені ADIPOR1(rs 666089) та процесом відкладення жиру у печінці дозволяє виявити генетичні особливості у хворих як з IP, так і без IP і діагностувати ранній розвиток НАЖХП.

У відомому рівні розвитку даної проблеми відсутні відомості щодо виявлення генетичних чинників для ранньої діагностики НАЖХП у цієї категорії хворих.

Новим є те, що у пацієнтів як з IP, так і без IP, більш доступним і безпечним методом, у порівнянні з прототипом, забезпечується об'єктивна оцінка вмісту жиру у печінці, а наявність асоціації між виявленим, згідно з корисною моделлю, варіантом поліморфного гена рецепторів 1 адипонектину (ADIPOR1(rs 666089)) та накопичення жиру у печінці дозволяє здійснювати ранню діагностику НАЖХП у цієї категорії пацієнтів. А це, в свою чергу, дозволить більш ефективно відбирати хворих для призначення патогенетично об'ґрунтованої терапевтичної стратегії.

Дослідження за запропонованою корисною моделлю були проведені у відділі захворювання печінки та шлунково-кишкового тракту ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України". В дослідження були включені 102 хворих чоловічої та жіночої статі з IP (52 хворих) та без IP (50 хворих) у віці 30-55 років.

Контрольну групу склали 30 здорових донорів аналогічної вікової категорії чоловічої та жіночої статі. За результатами досліджень ранній діагноз НАЖХП поставлений 64 хворим з IP та 48 хворим без наявності IP.

Статистична обробка даних виконувалася за допомогою пакета статистичних програм "STATISTIKA-6.0", "SPSS 13.0". Розбіжності між порівнюваними показниками були достовірні, якщо значення були більше або дорівнюють 95 % ( $p < 0,05$ ).

Запропоновану корисну модель здійснюють таким чином:

1. При госпіталізації до стаціонару хворим з різним рівнем IP проводять опитування, фізикальне обстеження. Вимірюють антропометричні параметри: маса тіла (MT); зріст; об'єм талії (OT) (норма для чоловіків - більш ніж 94 см, для жінок - більш ніж 88 см); об'єм стегон (OC); об'єм талії (OT); OT/OC). Розраховують за відомою формулою індекс маси тіла (IMT) (норма 25  $\text{кг/м}^2$ ). Оцінюють ступінь ожиріння.

2. Проводять біохімічні дослідження сироватки крові з визначенням показників ліпідного обміну: рівнів загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) відомим імуоферментним методом (Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. - Элиста: Джангар, 1999. - 250 с.) на автоаналізаторі "Humareader" (Німеччина) з використанням наборів фірми "Human" (Німеччина) і наступним розрахуванням вмісту ХС у складі ЛПНЩ за формулою W.T. Friedewald:

ХС ЛПНЩ (ммоль/л) =  $3XC - (XC \text{ ЛПВЩ} + TG/2,22)$  (Durrington P. Dyslipidaemia //Lancet. - 2003. - Vol.362. - P. 717-731).

Додатково, згідно з корисною моделлю, визначають імуноферментним методом концентрацію адипонектину, який є продуктом жирової тканини. Встановлена лабораторна норма - 8,2-10,4 нг/мл).

Для оцінки вуглеводного обміну в сироватці крові визначають концентрації: глюкози натщесерце глюкозоксидазним методом на аналізаторі "Humalizer"; глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) за допомогою набору "Реагент" (Україна) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою; загального гемоглобіну на спектрофотометрі "Specol-11" (Німеччина); інсуліну натщесерце імуноферментним методом за допомогою набору реактивів - "DRG", США. Індекс інсулінорезистентності розраховують за відомою формулою: HOMA-IR = Інсулін x глюкоза/22,5.

За цільові рівні ліпідів, глюкози крові вибрано параметри, які рекомендовано Європейським товариством кардіологів (ESC, 2007): концентрації  $3XC < 5,0$  ммоль/л,  $TG < 1,7$  ммоль/л, ХС ЛПНЩ  $< 3,0$  ммоль/л, концентрація глюкози в крові натщесерце нижче 6,0 ммоль/л.

3. Для кількісної оцінки вмісту жиру у печінці, згідно з корисною моделлю, як більш доступний та безпечний інструментальний метод використовують ультразвуковий метод дослідження (УЗД) органів черевної порожнини. Для цього проводять аналіз зображень, отриманих при дослідженні гепатобіліарної системи на ультразвуковому сканері "Phiips-IU" (США), конвексним мультчастотним датчиком 2-5 МГц.

У ході виконання УЗД, окрім стандартних показників, додатково оцінюють ехоцильність печінки (Mh) та ехоцильність нирки (Mg) та автоматично обчислюють за комп'ютерною програмою гепаторенальний індекс (Igr) за інноваційною формулою:  $Igr = Mh/Mg$ , запропонованою авторами (свідectvo про реєстрацію авторського права на комп'ютерну програму № 39572, дата реєстрації 10.08.2011 р.). Кількісна оцінка Igr забезпечує об'єктивно виявляти навіть незначні зміни ехоцильності печінки, що, в свою чергу, дозволяє виявляти патологію на ранніх стадіях та проводити моніторинг стану хворого в динаміці лікування. Igr є величиною безрозмірною. У пацієнта, який не має захворювань печінки і нирок Igr дорівнює одиниці. При підвищенні ехоцильності печінки значення Igr зростає.

4. Для оцінки генетичних особливостей виконують у хворих з IP та без IP аналіз зразків ДНК. Для цього у хворого беруть зразок крові з наступним формуванням лімфоцитарної суміші, з котрої виділяють ДНК.

Молекулярно-генетичне тестування ДНК виконують методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з виявленням генетичних варіантів поліморфного гену рецептора адипонектину 1 (ADIPOR1(rs 666089)).

5. І у хворих з IP та без IP, у котрих виявлена наявність GG генотипу у поліморфному гені ADIPOR1(rs 666089), концентрація адипонектину у сироватці крові знижена, у порівнянні з встановленою нормою, не менш ніж у 1,5 разу, а розраховане значення Igr не більше 2-х, діагностують ранній розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки, який обумовлений генетично детермінованим порушенням регуляції ліпогенезу і відкладенням жиру у печінці. Ступінь відтворюваності корисної моделі - 95-97 %.

Можливість здійснення даної корисної моделі підтверджується клінічними прикладами. Приклади надаються для хворих з синдромом інсулінорезистентності та без нього.

Приклад 1.

Хворий М., 45 років, історія хвороби № 1081, 2012 р., був госпіталізований зі скаргами на відчуття дискомфорту, важкості у правому підребер'ї.

Анамнез захворювання: вважає себе хворим близько 4 років, коли вперше зафіксовано підвищення ваги, появу диспепсичних проявів у вигляді сухості в роті. При плановому обстеженні було виявлено порушення глікемії натще. Далі не обстежувався, лікування не проводилось, придержувався дієти. Алкоголь та гепатотоксичні препарати не вживає. В сімейному анамнезі - у матері спостерігалась гіпертонічна хвороба.

Об'єктивне обстеження: загальний стан відносно задовільний. Шкірні покриви звичайного кольору, сухі. Над легеньми везикулярне дихання. Межі відносної серцевої тупості в межах фізіологічної норми. Серцева діяльність ритмічна, тони приглушені. ЧСС 75 уд. за хв. АТ 138/88 мм рт. ст. Периферійні набряки відсутні. Випорожнення та діурез без відмінностей. При пальпації живіт збільшений у розмірах за рахунок надлишкової жирової тканини, м'який, безболісний. Печінка збільшена в розмірах. Розміри по Курлову 14 × 13 × 12 см.

Вимірюють та оцінюють антропометричні параметри: МТ - 92 кг, зріст - 167 см, ОТ - 126 см (більш, ніж 94 см для чоловіків), °С - 104 см, ОТ/ОС - 1,21; Розрахований ІМТ складає 32,99 кг/м<sup>2</sup>, що перевищує норму (25 кг/м<sup>2</sup>) та свідчить про ожиріння легкого ступеню.

Вимірюють та оцінюють антропометричні параметри: МТ - 92 кг, зріст - 167 см, ОТ - 126 см (більш, ніж 94 см для чоловіків), °С - 104 см, ОТ/ОС - 1,21; Розрахований ІМТ складає 32,99 кг/м<sup>2</sup>, що перевищує норму (25 кг/м<sup>2</sup>) та свідчить про ожиріння легкого ступеню.

У хворого проводять біохімічні дослідження сироватки крові з додатковим визначенням, згідно корисної моделі, концентрації адипонектину. Результати: еритроцити -  $3,6 \times 10^{12}$ /л, Нв - 142 г/л, лейкоцити -  $6,2 \times 10^9$ /л, гранулоцити - 61,5 %, лімфоцити - 21,0 %, моноцити - 3,2 %, ШОЕ - 14 мм/година; АсАТ - 0,26 ммоль/ч.л., АлАТ - 0,36 ммоль/ч.л.; Маркери вірусних гепатитів негативні (HBsAg, HCV RNA, HBV DNA). Показники ліпідного обміну: ХС - 4,87 ммоль/л, ТГ - 1,7 ммоль/л, ХС ЛПВЩ - 0,92 ммоль/л, розраховане значення ХС ЛПНЩ - 2,8 ммоль/л. Адипонектин - 4,8 нг/мл, знижений у 1,7 разу. Показники вуглеводного обміну: глюкоза натщесерце - 6,2 ммоль/л, інсулін - 14,2 мкОд/мл, що свідчить про гіперінсулінемію. Розрахований індекс ІР - 6,2 (перевищує норму (2,77)), що свідчить про наявність у хворій синдрому ІР.

Хворому як інструментальний метод, згідно з корисною моделлю, використовують метод ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини з додатковим обчислюванням за інноваційною формулою гепаторенального індексу (Ігр) (див. стор. 6 опису):

Результати УЗД. Виявлена гепатомегалія: товщина правої долі печінки - 15,1 см (норма до 13 см), лівої долі - 9,6 см (норма до 8,0 см), хвостатої долі - 2,8 см (норма до 2,0 см). Портальна вена - 0,8 см (норма до 1,3 см). Жовчний пузир - 6,4 см x 2,5 см. Товщина стінок - 1,5-2 мм. Холедох 4 мм. Жовчні протоки не розширені. Селезінка не збільшена. Визначено рівномірне посилення ехогенності печінкової тканини, судинний малюнок непевний. Нирки - без клінічно важливих змін. Ехоцильність печінки (Мh) - 145,29 та ехоцильність нирки (Мr) - 46,87. Автоматично розрахований за комп'ютерною програмою Ігр - 3,1, що більш ніж 2 (оцінковий критерій), що свідчить про відкладення жиру у печінці.

до порушення регуляції ліпогенезу і відкладення жиру у печінці (розвитку стеатозу).

Висновок: На підставі комплексного аналізу взаємозв'язків між досліджуваними показниками та додатковими діагностичними критеріями (знижена концентрація адипонектину, підвищений Ігр, наявність GG генотипу у поліморфному гені ADIPOR1(rs 666089) у хворого встановлюють ранній розвиток НАЖХП та метаболічні порушення (гіпоадипонектинемія та гіперінсулінемія), що асоційовані з ІР.

Рекомендації: Враховуючи несприятливий генотип ADIPOR1(rs 666089), для гальмування прогресування стеатозу печінки, хворому рекомендована корекція маси тіла на тлі гіполіпідемічної та гепатопротекторної терапії. Крім того, родичам першого ступеня рекомендовано додаткове молекулярно-генетичне тестування з визначенням генотипу поліморфного гена ADIPOR1 та при необхідності проведення додаткових профілактичних заходів.

#### Приклад 2.

Хворий В., 42 років, історія хвороби № 992, 2012 р., був госпіталізований зі скаргами на відчуття дискомфорту, гіркоту у роті, важкості у правому підребер'ї, загальну слабкість.

Анамнез захворювання: вважає себе хворим протягом 7 років, коли вперше при плановому обстеженні виявлені ознаки дисліпідемії. Далі не обстежувався, лікування не проводилось, придержувався дієти. Алкоголь та гепатотоксичні препарати не вживає. В сімейному анамнезі - у матері дисліпідемія ІV типу за D. Fredrickson.

Об'єктивне обстеження: загальний стан відносно задовільний. Шкірні покриви звичайного кольору. Відзначаються ксантелазми повік. Над легенями везикулярне дихання. Межі відносної серцевої тупості в межах фізіологічної норми. Серцева діяльність ритмічна, тони приглушені. ЧСС 68 уд. за хв. АТ 133/78 мм рт. ст. Периферійні набряки відсутні. Випорожнення та діурез без відмінностей. При пальпації живіт не збільшений у розмірах, м'який, безболісний. Печінка збільшена в розмірах. Розміри по Курлову 14 x 13 x 12 см.

Вимірюють та оцінюють антропометричні параметри: МТ - 69 кг, зріст - 167 см, ОТ - 93 см (менше норми (94 см) для чоловіків), °С - 94 см, ОТ/ОС - 0,99; Розрахований ІМТ складає 24,7 кг/м<sup>2</sup>, що не перевищує норму (25 кг/м<sup>2</sup>) та свідчить про відсутність ожиріння.

У хворого проводять біохімічні дослідження сироватки крові з додатковим визначенням, згідно з корисною моделлю, концентрації адипонектину.

Результати: еритроцити -  $3,8 \times 10^{12}$ /л, Нв - 136 г/л, лейкоцити -  $6,8 \times 10^9$ /л, гранулоцити - 62,1 %, лімфоцити - 22,0 %, моноцити - 3,1 %, ШОЕ - 17 мм/година; АсАТ 0,31 ммоль/ч.л., АлАТ 0,38 ммоль/ч.л. Маркери вірусних гепатитів негативні (HBsAg, HCV RNA, HBV DNA). Показники ліпідного обміну: ЗХС - 5,2 ммоль/л, ТГ - 2,1 ммоль/л, ХС ЛПВЩ - 1,0 ммоль/л, розраховане значення ХС ЛПНЩ - 2,9 ммоль/л. Концентрація адипонектину становить 5,4 нг/мл, що знижена

більш ніж у 1,5 разу відносно встановленої норми (8,2-10,4 нг/мл), свідчить про розвиток метаболічних порушень, які сприяють накопиченню жиру у печінці.

Показники вуглеводного обміну: глюкоза натщесерце - 5,7 ммоль/л (в межах норми - 4,4-6,6 ммоль/л), інсулін - 5,4 мкОд/мл (не перевищує норму - 5,0-5,5 мкОд/мл). Розрахований індекс IP - 2,4, що не перевищує норму (2,77) та свідчить про відсутність у хворого синдрому IP.

Хворому як інструментальний метод, згідно з корисною моделлю, використовують метод ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини з додатковим обчислюванням за інноваційною формулою гепаторенального індексу (Igr) (див. стор. 6 опису):

Результати УЗД. Виявлена гепатомегалія: товщина правої долі печінки - 15,4 см (норма до 13 см), лівої - 9,2 см (норма до 8,0 см), хвостатої долі 2,6 см.

Для оцінки генетичних особливостей і виявлення генетичних варіантів поліморфного гена ADIPOR1(rs 666089) методом полімеразної ланцюгової реакції виконують молекулярно-генетичне тестування ДНК хворого без наявності синдрому IP.

За результатами тестування ДНК, згідно з корисною моделлю, виявлено, що хвора є носієм GG генотипу ADIPOR1(rs 666089) і має генетичну схильність до порушення регуляції ліпогенезу і незначне відкладення жиру у печінці (формування стеатозу).

Висновок: На підставі комплексного аналізу взаємозв'язків між досліджуваними показниками та додатковими діагностичними критеріями (знижена концентрація адипонектину, підвищений Igr, наявність GG генотипу у поліморфному гені ADIPOR1(rs 666089) у хворого встановлюють ранній розвиток НАЖХП та метаболічні порушення (гіпоадипонектинемія та гіперінсулінемія), що не асоційовані з IP.

Рекомендації: Враховуючи несприятливий генотип ADIPOR1 для гальмування розвитку стеатозу печінки, хворому рекомендована гіполіпідемічна та гепатопротекторна терапія. Крім того, родичам першого ступеня рекомендовано додаткове молекулярно-генетичне тестування з визначенням генотипу поліморфного гена ADIPOR1(rs 666089) та при необхідності проведення додаткових профілактичних заходів.

Технічний результат. Використання корисної моделі у медичній практиці забезпечить можливість більш доступним і безпечним методом, у порівнянні з прототипом, здійснювати об'єктивну оцінку стану печінки в залежності від наявності або відсутності у хворого синдрому IP та з урахуванням його генетичних особливостей, що дозволить визначати групи ризику розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки, які потребують адекватного та своєчасного призначення профілактичних заходів та патогенетично обґрунтованої терапевтичної стратегії.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб генетичної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки, який включає вимірювання у хворих антропометричних параметрів з розрахуванням індексу маси тіла (ІМТ), визначення інсулінорезистентності (IP) за результатами біохімічних досліджень крові, оцінку вмісту жиру у печінці за даними інструментального методу досліджень та молекулярно-генетичний аналіз зразків ДНК за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з визначенням генетичних варіантів поліморфного гена рецептора адипонектину 1 (ADIPOR1(rs 666089)), який **відрізняється** тим, що оцінку вмісту жиру у печінці здійснюють у хворих як з IP, так і без IP, при цьому проводять ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, у ході виконання якого оцінюють ехоцифральність печінки (Mh) і ехоцифральність нирки (Mr), обчислюють ультразвуковий гепаторенальний індекс (Igr) за інноваційною формулою, запропонованою авторами:  $Igr = Mh / Mr$ , додатково за результатами біохімічних досліджень у сироватці крові визначають концентрацію адипонектину, і у хворих з IP та без IP, у котрих визначена наявність GG генотипу у поліморфному гені ADIPOR1 (rs 666089), концентрація адипонектину у сироватці крові знижена, у порівнянні з встановленою нормою, не менш ніж у 1,5 разу, а розраховане значення Igr не більше 2-х, діагностують ранній розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки, який обумовлений генетично детермінованим порушенням регуляції ліпогенезу і відкладенням жиру у печінці.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що ультразвуковий гепаторенальний індекс обчислюють автоматично за комп'ютерною програмою.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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