



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103011** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61B 8/00
G01N 33/49 (2006.01)
G01N 33/497 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 06075	(72) Винахідник(и): Склярів Євген Якович (UA), Аксентійчук Христина Богданівна (UA), Курляк Наталя Василівна (UA), Бочар Олеся Миронівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 18.06.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.11.2015	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2015, Бюл.№ 22	(73) Власник(и): ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 (UA)

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ КЛІНІЧНИХ ФОРМ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики клінічних форм неалкогольної жирової хвороби печінки, за яким ультразвукографічно визначають параметри паренхіми печінки та діаметр ворітної вени, встановлюють за допомогою ^{13}C -метацетинового тесту показники кумулятивної дози $^{13}\text{CO}_2$ на 120 хвилині та оцінюють рівень аланінамінотрансферази (АЛТ). При результаті ^{13}C -метацетинового дихального тесту від 15 до 10 %, рівні АЛТ вище 0,68 ммоль/л та діаметрі ворітної вени більше 13 мм діагностують стеатогепатит. При рівні АЛТ нижче 0,68 ммоль/л, діаметрі ворітної вени від 12 до 12,9 мм та кумулятивній дозі $^{13}\text{CO}_2$ на 120 хвилині за даними ^{13}C -метацетинового дихального тесту від 20 до 15 % - стеатоз.

UA 103011 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема внутрішніх хвороб та гепатології, і може бути використана для діагностики клінічних форм неалкогольної жирової хвороби печінки - стеатозу та стеатогепатиту.

Відомо, що для визначення неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), яка розвивається із зростанням індексу маси тіла від 20 % до 35 %, використовують інструментальні та лабораторні методи дослідження, що включають ультразвукову діагностику, визначення рівня амінотрансфераз, стеатотест, ^{13}C -метацетиновий дихальний тест.

Ультразвукова діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки здійснює якісну і кількісну оцінку жирової інфільтрації: підвищення ехогенності ефект дистального затінювання, що характерне для стеатозу; гіперехогенність - "яскравість" тканини печінки у порівнянні з ехогенністю нормальних нирок або поперекового м'яза та збільшення розмірів ворітної вени, що характерно для стеатогепатиту [Хухліна О.С Неалкогольна жирова хвороба печінки: етіологія, епідеміологія, особливості перебігу, діагностика, прогноз / О.С. Хухліна// Український медичний часопис. - 2006. - № 1(51). - С. 5-15]. Однак, у ряді випадків на тлі жирової інфільтрації можуть візуалізуватися ділянки зниженої ехогенності, що відповідають незмінній паренхімі печінки.

Відомий спосіб діагностики НАЖХП за показниками аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) [Фадеев Г.Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадеев, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 1. - С. 8-13], однак амінотрансферази можуть підвищуватись не тільки при даній патології, але і при інших ураженнях гепатобіліарної системи.

Відомий також спосіб діагностики клінічних форм НАЖХП за ^{13}C -метацетиновим дихальним тестом (^{13}C -МДТ), згідно з яким значення кумулятивної дози ^{13}C -метацетину ($^{13}\text{CO}_2$) на 120 хвилині від 20 % до 10 % може свідчити про стеатоз та стеатогепатит [Кляритская И.Л. Диагностическая ценность ^{13}C -метацетинового теста при некоторых хронических диффузных заболеваниях печени. И.Л. Кляритская, Т.А. Цапак, Кулаль Мохамед Эль Хаули, Ю.А. Мошко / Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 5 (31). - С. 4-7]. Недоліком цього способу є відсутність чіткого розмежування цих клінічних форм неалкогольної жирової хвороби печінки.

Вищезгадані методи дослідження при діагностиці клінічних форм неалкогольної жирової хвороби печінки є недостатньо специфічними та, кожний окремо, не дозволяють диференціювати стеатоз від стеатогепатиту, що зменшує їх достовірність, оскільки визначення клінічної форми НАЖХП є першоголовним при прогнозі подальшого перебігу захворювання та вибору методу лікування. Адже стеатогепатит - це активна форма жирової інфільтрації печінки, яка часто прогресує у фіброз з подальшим переродженням печінкової паренхіми у цироз, а стеатоз - та стадія захворювання, яка піддається лікуванню на ранніх етапах її виявлення та дозволяє зупинити патологічний процес, не допустивши переходу у стеатогепатит.

Заявнику не вдалося знайти аналога, який міг би бути прийнятим за прототип, оскільки відомі способи діагностики НАЖХП використовують тільки один критерій визначення стеатозу та стеатогепатиту, однак оцінка антиоксидантної функції печінки вимагає комплексного підходу до вирішення цього питання. У зв'язку з цим формула запропонованої корисної моделі не поділяється на обмежувальну та відрізняльну частини.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити діагностику НАЖХП шляхом обґрунтованого вибору інструментальних та функціональних методів комплексного дослідження печінки, які включають використання даних УЗД, діаметр ворітної вени, показники ^{13}C -метацетинового дихального тесту, рівень АЛТ, що дозволить розмежувати ступені жирової інфільтрації печінки.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі діагностики НАЖХП ультрасонографічно визначають параметри паренхіми печінки та діаметр ворітної вени, встановлюють за допомогою ^{13}C -метацетинового тесту показники кумулятивної дози $^{13}\text{CO}_2$ на 120 хвилині та оцінюють рівень АЛТ, і при результаті ^{13}C -метацетинового дихального тесту від 15 до 10 %, рівні АЛТ вище 0,68 ммоль/л та діаметрі ворітної вени більше 13 мм діагностують стеатогепатит, а при рівні АЛТ нижче 0,68 ммоль/л, діаметрі ворітної вени від 12 до 12,9 мм та кумулятивній дозі $^{13}\text{CO}_2$ на 120 хвилині за даними ^{13}C -метацетинового дихального тесту від 20 до 15 % - стеатоз.

Запропонований спосіб діагностики клінічних форм неалкогольної жирової хвороби печінки включає комплексну оцінку антиоксидантної функції печінки за допомогою ^{13}C -метацетинового дихального тесту, визначення рівня аланінамінотрансферази, врахування ультразвукових критеріїв, згідно з якими з більшою вірогідністю діагностують стеатоз та стеатогепатит. Оцінюють ультразвукові параметри паренхіми печінки, а саме, підвищення ехогенності, збільшення розмірів печінки, що відповідає стеатозу, та, додатково збільшення діаметра ворітної вени більше 13 мм, що відповідає стеатогепатиту; також оцінюють рівень АЛТ у

сироватці, де його значення більше 0,68 ммоль/л свідчить про стеатогепатит, що дозволяє віддиференціювати стеатогепатит від стеатозу.

Стеатогепатит діагностується при збільшенні розмірів печінки, гіперехогенності ("яскравість") тканини печінки внаслідок дифузної жирової інфільтрації та збільшенні діаметра ворітної вени понад 13 мм ультрасонографічно, зменшенні кумулятивної дози ^{13}C -метацетину на 120 хвилині від 15 до 10 % та зростанні рівня АЛТ вище 0,68 ммоль/л, в той час як стеатозу відповідає збільшення розмірів печінки, підвищення ехогенності її паренхіми, незбільшений діаметр ворітної вени (від 12 до 12,9 мм) на УЗД, кумулятивна доза на 120 хвилині від 20 до 15 % та рівень АЛТ нижче 0,68 ммоль/л.

Спосіб діагностики клінічних форм неалкогольної жирової хвороби печінки здійснюють таким чином. Пацієнту з підозрою на НАЖХП (ультрасонографічно: збільшення розмірів печінки та підвищення її ехогенності - "яскравість паренхіми") проводять лабораторні та інструментальні дослідження. Визначають кумулятивну дозу $^{13}\text{CO}_2$ на 120 хвилині за допомогою ^{13}C -метацетинового дихального тесту, де її результат від 15 до 10 % розцінюється як порушення детоксикаційної функції печінки, характерне для стеатогепатиту, а від 20 до 15 % - для стеатозу. Здійснюють натще забір крові та кінетичним методом визначають рівень аланінамінотрансферази: якщо він перевищує 0,68 ммоль/л - це відповідає стеатогепатиту, а нижче 0,68 ммоль/л - стеатозу. Ультрасонографічно визначають діаметр ворітної вени, значення якого вище 13 мм відповідає стеатогепатиту, а від 12 до 12,9 мм - стеатозу. За допомогою цих критеріїв діагностують стеатогепатит та стеатоз.

Для створення та підтвердження ефективності запропонованого способу було обстежено 65 хворих з ЦД 2 типу та ІХС на тлі метаболічного синдрому, віком від 37 до 82 років (середній вік становив $55,82 \pm 3,46$), з них, чоловіків 29, жінок - 36.

За даними УЗД визначали ступінь жирової інфільтрації: стеатоз - дифузне посилення ехогенності паренхіми печінки на тлі незначного збільшення її розмірів (ехогенність печінки була значно вищою від ехогенності нормальних нирок або поперекового м'язу); стеатогепатит - гіперехогенність паренхіми печінки та розширення ворітної вени (від 13 мм і більше в діаметрі).

При визначенні жирової інфільтрації печінки за допомогою цього методу чутливість параметрів ехогенності паренхіми, розмірів печінки і ступеня візуалізації гілок ворітної вени становили 100 %, 72 % і 56 %, специфічність - 27,9 %, 22,3 % і 50,6 % відповідно. За вищезгаданими критеріями УЗД у 26 пацієнтів був попередньо діагностований стеатоз, у 27 - стеатогепатит; у 12 пацієнтів жирової інфільтрації виявлено не було, що було взято за контрольну групу.

Для верифікації стеатозу та стеатогепатиту використовували визначення рівня АЛТ натще у венозній крові кінетичним методом на аналізаторі Cobas 6000, використовуючи тест-систему Roche Diagnostics (Швейцарія), де рівень аланінамінотрансферази, що перевищує 0,68 ммоль/л, відповідав стеатогепатиту, а нижче 0,68 ммоль/л - стеатозу; розмір діаметра ворітної вени за даними ультрасонографії на апараті Aloka SSD 1400 (Японія), згідно з яким значення вище 13 мм відповідає стеатогепатиту, а від 12 мм до 12,9 мм - стеатозу, та даних ^{13}C -метацетинового дихального тесту. У ході тесту отримували десять дихальних проб: початкову - до прийому тестового сніданку (75 мг ^{13}C -метацетину, розчиненого в 200 мл фруктового чаю без цукру), ще шість проб протягом першої години (по одній - кожні 10 хв.) і три проби - протягом другої години (по одній - кожні 20 хв.). Оцінка результатів дихального тесту проводилась шляхом побудови графіка кривої за допомогою апарата IRIS 13C (Wagner Analysen-Technik GmbH, Німеччина). Дані антитоксичної функції оцінювались на підставі сумарної концентрації міченого CO_2 на 120 хвилині, де її результат від 15 до 10 % розцінювався як порушення детоксикаційної функції печінки, характерне для стеатогепатиту, а від 20 до 15 % - для стеатозу. Рівень аланінамінотрансферази, що перевищував 0,68 ммоль/л, відповідає стеатогепатиту, а нижче 0,68 ммоль/л - стеатозу. Ультрасонографічно визначали діаметр ворітної вени, значення якого вище 13 мм відповідає стеатогепатиту, а від 12 до 12,9 мм - стеатозу.

На підставі зібраної інформації було створено базу даних. Отримані дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням програм EXCEL 5.0 (Microsoft, США) та визначенням двовибіркового тесту з використанням непараметричного критерію Манн-Уїтні для середніх величин та кореляційного аналізу за методом Пірсона.

За критеріями Манн-Уїтні величини кумулятивної дози $^{13}\text{CO}_2$ на 120 хвилині, АЛТ та діаметр ворітної вени контрольної групи достовірно відрізняються від аналогічних показників в групах стеатозу та стеатогепатиту (дані представлено в Таблиці).

Таблиця

Діагностичні критерії стеатозу та стеатогепатиту

Показники	Група контролю	Група стеатозу	Група стеатогепатиту	Похибка
Кумулятивна доза $^{13}\text{CO}_2$ на 120 хв., %	20,65 (17,5-22,7) [18,8-21,2]	15,95 (10,3-20,7) [13,75-17,21]	12,05 (7,4-20,7) [10,5-13,11]	p1-2=0,000010
				p1-3=0,000004
				p2-3=0,000045
АЛТ, ммоль/л	0,405 (0,15-0,64) [0,275-0,565]	0,635 (0,26-1,81) [0,45-0,77]	0,685 (0,23-2,39) [0,4-0,84]	p1-2=0,003824
				p1-3=0,017096
				p2-3=0,823755
Ворітна вена, мм	11,45 (10,0-12,5) [10,2-12,0]	12,0 (10,2-14,5) [11,0-13,0]	13,5 (13,0-15,0) [13,0-14,0]	p1-2=0,049684
				p1-3=0,000002
				p2-3=0,000009

Проведеним дослідженням встановлено, що показники АЛТ та діаметра ворітної вени негативно корелювали з кумулятивною дозою $^{13}\text{CO}_2$ на 120 хвилині при стеатогепатиті. Отже, зниження кумулятивної дози $^{13}\text{CO}_2$ на 120 хвилині від 15 % до 10 % супроводжувалося зростанням рівня АЛТ (більше 0,68 ммоль/л) та діаметра ворітної вени (більше 13 мм).

Таким чином, розмежування між стеатозом та стеатогепатитом необхідно проводити з врахуванням кумулятивної дози $^{13}\text{CO}_2$ на 120 хвилині, рівня АЛТ та діаметра ворітної вени.

Чіткість запропонованого способу діагностики клінічних форм неалкогольної жирової хвороби печінки - стеатозу та стеатогепатиту - з використанням вищевведених критеріїв дозволяє підвищити специфічність і чутливість визначення клінічної форми НАЖХП: при стеатозі - до 82 % за розміром ворітної вени від 10 до 13 мм, до 61 % при рівні АЛТ до 0,68 ммоль/л та 68 % за сумарною концентрацією $^{13}\text{CO}_2$ на 120 хвилині від 15 до 20 %; при стеатогепатиті - чутливість способу склала 52 % за величиною АЛТ більше 0,68 ммоль/л, 64 % при розмірі ворітної вени більше 13 мм та 80 % при рівні $^{13}\text{CO}_2$ на 120 хвилині від 10 до 15 %.

Чутливість способу, що базується на визначенні рівня АЛТ, сумарної концентрації ^{13}C -метацетину на 120 хвилині та розміру ворітної вени становила 70 % для стеатозу та 65 % для стеатогепатиту. Специфічність способу склала відповідно 100 % при визначенні АЛТ, 66,7 % - при врахуванні кумулятивної дози $^{13}\text{CO}_2$ на 120 хвилині, 100 % - при вимірюванні розміру ворітної вени.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики клінічних форм неалкогольної жирової хвороби печінки, за яким ультразвукографічно визначають параметри паренхіми печінки та діаметр ворітної вени, встановлюють за допомогою ^{13}C -метацетинового тесту показники кумулятивної дози $^{13}\text{CO}_2$ на 120 хвилині та оцінюють рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), і при результаті ^{13}C -метацетинового дихального тесту від 15 до 10 %, рівні АЛТ вище 0,68 ммоль/л та діаметрі ворітної вени більше 13 мм діагностують стеатогепатит, а при рівні АЛТ нижче 0,68 ммоль/л, діаметрі ворітної вени від 12 до 12,9 мм та кумулятивній дозі $^{13}\text{CO}_2$ на 120 хвилині за даними ^{13}C -метацетинового дихального тесту від 20 до 15 % - стеатоз.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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

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