



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59532 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61B 5/00
G01N 33/48 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ ВІРУСНОЇ ТА ВІРУСНО-АЛКОГОЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

1

(21) u201010702

(22) 06.09.2010

(24) 25.05.2011

(46) 25.05.2011, Бюл.№ 10, 2011 р.

(72) ПЕНТЮК НАТАЛІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА, ХАРЧЕНКО НАТАЛІЯ В'ЯЧЕСЛАВІВНА, МОРОЗ ЛАРИСА ВАСИЛІВНА, МЕЛЬНИК АНДРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ

(73) НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ РЕАБІЛІТАЦІЇ ІНВАЛІДІВ (НАВЧАЛЬНО-НАУКОВО-ЛІКУВАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС) ВІННИЦЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМ. М.І.ПІРОГОВА

(57) Спосіб діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічні гепатити вірусної та вірусно-

2

алкогольної етіології, що включає визначення вмісту лабораторних маркерів печінкового фіброгенезу, який **відрізняється** тим, що прогнозовану стадію фіброзу розраховують за формулою: $[Y=1,911+0,000394 X_1+0,005986 X_2-0,005011 X_3+0,07756 X_4-0,009987 X_5]$, де X_1 - вміст ТІМП-1 в сироватці крові, нг/мл; X_2 - вміст ТФР- β -1 в сироватці крові, нг/мл; X_3 - вміст тромбоцитів в крові $\cdot 10^9$ /л; X_4 - вміст γ -глобулінів в сироватці крові, г/л; X_5 - активність параоксонази в сироватці крові, мкмоль/л; прогнозована стадія фіброзу $Y \geq 1,75$ балів відповідає вираженому фіброзу печінки (2-4 бали за METAVIR).

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема до гастроентерології, і призначена для прогнозування важкості фіброзу печінки у хворих на хронічні гепатити.

Відомими способами неінвазивної діагностики фіброзу печінки є індекси APRI та Fibroindex, які були апробовані у хворих на хронічний гепатит С. Індекс APRI визначається за формулою: (активність АСТ в сироватці крові / верхня межа норми активності АСТ) $\cdot 100$ / вміст тромбоцитів в крові $[\cdot 10^9$ /л] [див. A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C/Ch.-T. Wai, J.K. Greenson, R.J. Fontana [et al.] // Hepatology.- 2003.- Vol. 38, №2.- P.518-526]. Fibroindex визначається за формулою: $1,738-0,064$ (тромбоцити $[\cdot 10^4$ /мм³]) $+0,005$ (АСТ [МО/л]) $+0,463$ (γ -глобуліни [г/дл]) [див. Fibroindex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C/M. Koda, Y. Matunaga, M. Kawakami [et al.]// Hepatology.- 2007.- Vol. 45, №2.- P.297-306].

Недоліком індексів APRI та Fibroindex є їх недостатньо висока чутливість у прогнозуванні фіброзу печінки. Дані індекси розроблені і використовуються при хронічних вірусних гепатитах, для яких переважне підвищення активності АСТ реєструється на заключних етапах захворювання, при важкому фіброзі печінки. У хворих на алкогольні та

вірусно-алкогольні гепатити зростання активності АСТ реєструється уже на початкових стадіях захворювання, тому застосування даних індексів APRI та Fibroindex не є виправданим. Прогресуючий характер перебігу хронічних гепатитів та неможливість використання пункційної біопсії печінки для постійного динамічного контролю за темпами прогресування фіброзу створює потребу в розробці нових неінвазивних методів діагностики фіброзу печінки.

В основу корисної моделі «Спосіб діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічні гепатити вірусної та вірусно-алкогольної етіології» поставлене завдання розробити чутливий і специфічний метод неінвазивної діагностики фіброзу. Таке завдання забезпечується тим, що на основі множинного лінійного регресійного аналізу визначають незалежні лабораторні предиктори фіброзу та створюють математичну модель прогнозування стадії фіброзу печінки у хворих на хронічні гепатити.

Для прогнозування фіброзу печінки у хворих на хронічні гепатити визначають вміст тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (ТІМП-1), трансформуючого фактора росту-бета-1 (ТФР-(3-1), γ -глобулінів та активність параоксонази в сироватці крові, а також вміст тромбоцитів в крові. Прогнозування стадії фіброзу проводять, розраховуючи індекс Fibro-5 за формулою:

(19) UA (11) 59532 (13) U

$[Y=1,911+0,000394 \cdot X_1+0,005986 \cdot X_2-0,005011 \cdot X_3+0,07756 \cdot X_4-0,009987 \cdot X_5]$,

де Y - прогнозована стадія фіброзу, бали; X_1 - вміст ТІМП-1 в сироватці крові, нг/мл; X_2 - вміст ТФР- β -1 в сироватці крові, нг/мл; X_3 - вміст тромбоцитів в крові $\cdot 10^9$ /л; X_4 - вміст γ -глобулінів в сироватці крові, г/л; X_5 - активність параоксонази в сироватці крові, мкмоль/л.

Виразний фіброз печінки, що відповідає морфологічній стадії фіброзу 2-4 бали (за шкалою METAVIR), діагностують у випадку, якщо величина Y розрахункової стадії фіброзу $>1,75$ балів.

Конкретний приклад застосування способу

У трьох хворих на хронічні гепатити з відомою морфологічною стадією фіброзу за даними біопсії визначений вміст ТІМП-1, ТФР- β -1, гама-глобулінів та активність параоксонази в сироватці крові, вміст тромбоцитів в крові та розраховано індекс фіброзу Fibro-5. Як видно з таблиці 1, прогнозована і фактична морфологічна стадія фіброзу за даними біопсії практично співпадають. У 2 та 3 пацієнта розрахункова стадія фіброзу $\geq 1,75$ балів (2,8 та 2,1, відповідно), що дозволяє прогнозувати виразний фіброз печінки при морфологічному дослідженні.

Таблиця 1

Спосіб неінвазивної діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічні гепатити вірусної та вірусно-алкогольної етіології

Показники	Хворий на хронічний гепатит С	Хворий на хронічний гепатит В	Хворий на хронічний гепатит змішаної етіології (HCV+алкоголь)
Морфологічна стадія фіброзу при біопсії, бали	1	3	2
ТІМП-1 сироватки крові, нг/мл	1143	2340	1197
ТФР- β -1 сироватки крові, нг/мл	32	74,2	87,3
Тромбоцити, $\cdot 10^9$ /л	220	165	180
γ -глобуліни сироватки крові, г/л	14,9	22,2	18,5
Параоксоназа сироватки крові, мкмоль/л	162	142	136
Розрахунковий індекс фіброзу Fibro-5, бали	0,98	2,8	2,1

У 49 хворих на хронічні гепатити вірусної і вірусно-алкогольної етіології з відомою морфологічною стадією фіброзу печінки за даними біопсії було прогнозовано наявність виразного фіброзу з використанням індексів APRI, Fibroindex та індексу Fibro-5. У 19 хворих за даними біопсії виявлявся фіброз 0-1 бали, у 30 хворих - фіброз 2-4 бали за морфологічною шкалою METAVIR. Для порівняння діагностичної цінності використаного нами індексу Fibro-5 з відомими індексами APRI та Fibroindex, були визначені площа під ROC кривою, чутливість та специфічність методів (табл. 2).

Встановлено, що площа під ROC кривими APRI та Fibroindex є меншою, ніж у запропонованого нами індексу Fibro-5. Найвища чутливість (частка осіб з фактичною стадією фіброзу ≥ 2 балів, які мали позитивний результат діагностичного тесту) була виявлена щодо індексу Fibro-5, дещо менша чутливість - для Fibroindex і найменша - для APRI. Найвища специфічність (частка осіб з фактичною стадією фіброзу ≤ 1 бала, які мали негативний результат діагностичного тесту) була виявлена для індексу Fibro-5, менша - для APRI і найменша - для Fibroindex.

Таблиця 2

Діагностичне значення Fibro-5 для прогнозування виразного фіброзу печінки (≥ 2 балів) у хворих на хронічні гепатити, n=49

Індекс фіброзу	Точка відсічки	Фактична стадія фіброзу, бали		AUC (95% CI)	Чутливість	Специфічність
		≥ 2	≤ 1			
APRI	$\geq 1,5$	17	5	0,768 (0,627-0,908)	56,6%	73,6%
	$< 1,5$	13	14			
Fibroindex	$\geq 2,25$	25	8	0,758 (0,623-0,892)	83,3%	57,9%
	$< 2,25$	5	11			
Fibro-5	$\geq 1,75$	27	3	0,905 (0,823-0,988)	90,0%	84,2%
	$< 1,75$	3	16			

Таким чином, запропонований спосіб дозволяє з чутливістю 90% та специфічністю 84,2% прогнозувати наявність виразного фіброзу печінки (≥ 2 балів за METAVIR) та є придатним для динамічно-

го моніторингу за темпами прогресування фіброзу у хворих на хронічні гепатити вірусної і вірусно-алкогольної етіології.