



УКРАЇНА

(19) UA (11) 47868 (13) A

(51) 6 G01N33/50

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В

1

2

(21) 2001106963

(22) 12 10 2001

(24) 15 07 2002

(46) 15 07 2002, Бюл. № 7, 2002 р.

(72) Хайкін Павло Львович, Шостакович-Корецька Людмила Романівна, Шевцова Алла Іванівна, Бразалук Олександр Захарович, Маслак Ганна Сергіївна

(73) ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

(57) Спосіб прогнозування перебігу вірусного гепатиту В, що містить відбір та аналіз прогностичного показника з остаточним прогнозуванням, який відрізняється тим, що як прогностичний показник використовують рівень концентрації фібрoneктину в плазмі крові хворого, причому, якщо рівень плазмового фібрoneктину сягає 250-300 мкг/мл, прогнозують відсутність ризику щодо хронізації, а при рівні останнього нижче 250 мкг/мл - наявність такого ризику

Винахід відноситься до медицини, а саме, до досліджень або аналізу матеріалів особливими способами, переважно біологічних, здебільшого периферійної крові, та може бути використаним у клініці інфекційних хвороб, для оцінки ризику щодо хронізації вірусного гепатиту В.

Відомий спосіб прогнозування перебігу вірусного гепатиту В, що містить відбір та аналіз прогностичних показників з остаточним прогнозуванням перебігу, відповідно до якого, за показник перебігу вірусного гепатиту В, взято наявність специфічної адгезивної молекули, яка зв'язує HBsAg. II присутність або відсутність показує чи хворий одужає, чи хвороба трансформується в хронічну форму, відповідно [1].

До причини, що стримує досягнення означеного вище технічного результату, належить, те, що показник, який використаний авторами може залежати як від сили специфічної імунної відповіді макроорганізму, так і від генетичної мінливості самого вірусу. З іншого боку, означений метод може бути використаний тільки на пізніх стадіях захворювання. Крім того, запропонований маркер не є таким, що використовується в рутинній клінічній практиці, він потребує складного обладнання та реактивів (комерційних тест систем не існує).

Рівень техніки, що досліджений заявником, інформує про відсутність у джерелах патентної та науково-технічної інформації відомостей про використання інших «об'єктів того ж призначення», що дозволяє вважати відоме рішення найбільш близьким

В основу винаходу поставлена задача розробити спосіб прогнозування перебігу вірусного гепатиту В, в якому шляхом аналізу неспецифічних показників системи екстрацелюлярного матрикса, а саме такої адгезивної молекули, як фібрoneктин, підвищуються ефективність прогнозування перебігу захворювання при використанні

Означений вище технічний результат досягається тим, що в способі прогнозування перебігу вірусного гепатиту В, що містить відбір та аналіз прогностичного показника з остаточним прогнозуванням, згідно з винаходом, в якості прогностичного показника використовують рівень концентрації фібрoneктину в плазмі крові хворого, причому якщо рівень плазменого фібрoneктину сягає 250 - 300 мкг/мл, прогнозують відсутність ризику щодо хронізації, а при рівні останнього нижче 250 мкг/мл - наявність такого ризику при рівні його

Причинно-слідчий зв'язок сукупності істотних відмінних ознак, що заявляються, з вищезгаданим технічним результатом полягає в наступному

Установлено, що фібрoneктин без сумніву приймає участь в імунопатогенезі вірусних гепатитів, з одного боку, як білок, який синтезується печінкою, з іншого як універсальний опсонін, який може зв'язуватись з імуноглобулінами та входити в склад циркулюючих імунних комплексів. Можна передбачати, що він приймає безпосередню участь в утворенні та елімінації ЦІК. Особливо це стосується HBV інфекції, при якій суттєво змінюються, як кількісні, так і якісні, структурні показники ФН

(13) A

(11) 47868

(19) UA

Кореляція між зниженням рівня пФН і вагою запальних, фіброзних і некротичних змін у печінці при хронічних гепатитах була продемонстрована в роботі Jitoku M et al [2]. Аналогічні дані, що демонструють зниження рівня пФН саме при розвитку хронічного вірусного гепатиту були отримані Simon K et al [3]. У роботах цих авторів продемонстровані дані, що свідчать про те, що концентрація пФН знижується при розвитку хронічного гепатиту і рівень її залежить від активності процесу. Так, при хронічному активному гепатиті рівень пФН був нижче, ніж при персистуючому.

Італійськими вченими [4] при обстеженні хворих із хронічними гепатитами був встановлений зв'язок між рівнем пФН з одного боку та параметрами холестази (гаммаглутамилтранспептидаза, лужна фосфатаза), некрозу (АЛТ, АСТ) і білкового синтезу (альбумін, протромбін) - з іншого.

Результати проведених нами досліджень дозволили встановити залежність між рівнем пФН та прогнозом захворювання. Відсутність ризику щодо хронізації на нашу думку можна прогнозувати при рівні пФН 250 - 300мкг/мл, а наявність такого ризику при рівні пФН нижче 250мкг/мл.

Отже, сукупність відокремлюючих ознак винаходу, що заявляється, є істотною, бо має причинно-наслідковий зв'язок з очікуваним технічним результатом, а саме, дозволяє підвищити ефективність прогнозування перебігу вірусного гепатиту В за рахунок використання чітких кількісних критеріїв, а саме показника концентрації пФН у крові хворих, уже на ранніх стадіях захворювання.

Відомості, що підтверджують можливість здійснення способу прогнозування гострого панкреатиту, що заявляється, полягають у наступному.

Для здійснення способу необхідне таке обладнання й матеріали як стандартні тест-системи (ІФА) для визначення рівня пФН, лабораторна центрифуга та стандартний спектрофотометр із довжиною хвилі 492нм.

Виконують забір крові у хворих (до 4 - 5мл) в пробірку з антикоагулянтном (цитрат, ЕДТА), потім відсепаровується плазма, шляхом центрифугування.

Рівень пФН визначається в плазмі крові хворого методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA), із використанням стандартних тест-систем.

Висока технологічність виконання, мінімальний обсяг вивчаемого матеріалу, відсутність спеціальної апаратури підвищують оперативність та простоту методу та роблять його доступним для любого лікувального закладу.

Приклад 1. Хвора Б. 49 років, госпіталізована до міської інфекційної лікарні з діагнозом вірусний гепатит В. При проведенні дослідження на рівень пФН визначено, що він складає 174мкг/мл. Хвороба мала середньо важкий перебіг (максимальний рівень білірубіна 183мкмоль/л). Але на основі аналізу рівня пФН складений несприятливий прогноз перебігу захворювання, щодо хронізації. Після

проведення повноцінної терапії клінічний стан хворого значно покращився, нормалізувались загальноклінічні та біохімічні аналізи, але не наступило елімінації вірусу, зберігались маркери реплікативної активності, хвороба набула ознак хронічного перебігу. Була запропонована противірусна та імуномодельююча терапія.

Приклад 2. Хворий Ш., 20 років госпіталізований до міської інфекційної лікарні з діагнозом вірусний гепатит В. При проведенні дослідження на рівень пФН визначено, що він складає 296мкг/мл. Хвороба мала середньо важкий перебіг (максимальний рівень білірубіна 159мкмоль/л). На основі аналізу рівня пФН складений сприятливий прогноз перебігу захворювання. Після проведення базисної терапії клінічний стан хворого значно покращився, нормалізувались загальноклінічні та біохімічні аналізи, наступило повна елімінація вірусу, маркери реплікативної та біохімічної активності були відсутні. Хворий, таким чином, одужав не тільки клініко-біохімічно, але і вірусологічно. Після одужання, катamnестично також не виявлено будь-яких ознак хронічного перебігу захворювання.

Таким чином, після проведення клінічного вивчення запропонованого способу прогнозування перебігу вірусного гепатиту В, заявником встановлено, що заявлений спосіб може бути широко використаний в клініці інфекційних хвороб, для заявляемого об'єкту у тому вигляді, як він характеризується у незалежному пункті формули, підтверджена можливість його здійснення за допомогою вказаних у заявці або відомих до дати пріоритету діагностичних приладів, спосіб, що втілює заявляемий винахід при здійсненні, забезпечує досягнення позитивного результату, а саме підвищення ефективності прогнозування перебігу вірусного гепатиту В по відношенню до прототипу з можливістю його здійснення на ранніх стадіях захворювання.

Отже, розроблений винахід відповідає умовам «промислової придатності», «новизни», «винахідницький рівень» і може бути кваліфікований винаходом України.

Джерела інформації

1 Міжнародний патент, WO 97/35204, Van Roosmalen Markus Hendrikus, Heijink, Rudolf Arnold. Method for predicting the outcome of hepatitis B infection, опубл. 25.09.1997.

2 Jitoku-M, Koide-N, Nagashima-H. Decreased plasma fibronectin in liver diseases correlated to the severity of fibrotic, inflammatory and necrotic changes of liver tissue. Acta-Med-Okayama. 1986 Aug, 40(4): 189-94.

3 Simon-K, Zalewska-M, Gladysz-A, Rotter-K, Piszko-P, Glowacki-A. [Plasma fibronectin in chronic liver disease-marker of fibrosis?], Przegl-Lek. 1995, 52(4): 129-32.

4 Soresi-M, Di-Martino-D, Montalto-G, Carroccio-A, Ruggeri-MI, Bascone-F, Ippolito-S, Notarbartolo-A. [Plasma fibronectin in chronic liver diseases]. Recent-Prog-Med. 1993 Sep, 84(9): 602-7.

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)
вул. Сім'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна
(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий компет»
вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна
(044) 216 – 32 – 71