



УКРАЇНА

(19) UA (11) 52956 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 35/00
A61K 36/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ФІБРОЗУ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНІЙ ЖИРОВІЙ ХВОРОБІ ПЕЧІНКИ

1

(21) u201009484
(22) 29.07.2010
(24) 10.09.2010
(46) 10.09.2010, Бюл.№ 17, 2010 р.
(72) ЦАПЯК ТЕТЯНА АНАТОЛІЇВНА, КЛЯРИТСЬКА
ІРИНА ЛЬВІВНА
(73) ЦАПЯК ТЕТЯНА АНАТОЛІЇВНА
(57) Спосіб оцінки фіброзу при неалкогольній жи-
ровій хворобі печінки, що включає дослідження

2

субстратів печінки, який **відрізняється** тим, що використовують 13С-метацетиновий дихальний тест і визначають показник кумулятивної дози на 120 хвилині, та при його значенні 30-35% діагностують відсутність фіброзу печінки, при 22-29,9% - I ступінь фіброзу, при 14-21,9% - II ступінь фіброзу, при 11-13,9% - III ступінь фіброзу, а при величині показника кумулятивної дози менше 11% діагностують цироз печінки.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме, до гастроентерології і може застосовуватися в діагностиці і визначенні прогнозу неалкогольної жирової хвороби печінки.

В якості прототипу вибраний спосіб оцінки фіброзу при неалкогольній жировій хворобі печінки (О.Я. Бабак, О.В. Колесникова. Стан сироваткових маркерів фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки // Сучасна гастроентерологія. - 2008. - №3. - С.9; В.П. Шипулин. Неалкогольний стеатогепатит // Український медичний вісник. - 2007. - №9. - С.30-34), який включає проведення пункційної біопсії печінки та оцінку стадії фіброзу за результатами гістологічного дослідження печінки.

Ознаками, що співпадають із загальними ознаками заявляємої корисної моделі, є: дослідження субстратів печінки.

Причинами, які перешкоджають досягненню очікуваного технічного результату, є: процедура біопсії є інвазивною, а отже, має ряд протипоказань до її проведення, пов'язана з ризиком ускладнень, включаючи біль, кровотечу, перфорацію інших органів, що викликає страх і неспокій пацієнтів; також можливі технічні труднощі, а саме помилка при взятті зразка тканини, неправильна інтерпретація гістопатологічних змін, а також отримання результату дослідження впродовж 10-14 днів.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу-прототипу шляхом заміни процедури біопсії на неінвазивне дослідження субстрату печінки, що не має протипоказань до проведення, побічних ефектів та ускладнень, а

також виключає помилку інтерпретації одержаних результатів і не вимагає спеціальних навиків при проведенні даного обстеження, при цьому кінцеві результати отримують в день дослідження, що значно прискорює діагностику.

Поставлена задача рішається тим, що в способі оцінки фіброзу при неалкогольній жировій хворобі печінки, який включає дослідження субстратів печінки, згідно корисної моделі, використовують 13С-метацетиновий дихальний тест і визначають показник кумулятивної дози на 120 хвилині, та при його значенні 30-35% діагностують відсутність фіброзу печінки, при 22-29,9% - I ступінь фіброзу, при 14-21,9% - II ступінь фіброзу, при 11-13,9% - III ступінь фіброзу, а при величині показника менше 11% діагностують цироз печінки.

Між сукупністю суттєвих ознак запропонованого способу та очікуваним технічним результатом, який може бути досягнутий, проявляється наступний причинно-слідчий зв'язок: застосування 13С-метацетинового дихального тесту з визначенням величині показника кумулятивної дози дозволяє неінвазивно проводити діагностику різних стадій захворювання з отриманням результатів у день дослідження, а також визначати прогноз перебігу хвороби та вибирати правильну тактику спостереження даних хворих та їх лікування залежно від ступеня фіброзу печінки, що відповідає продвинутої форми неалкогольної жирової хвороби печінки.

13С-метацетиновий дихальний тест є простим неінвазивним діагностичним методом. Він заснований на використанні недорогого нетоксичного

(19) UA (11) 52956 (13) U

реативу та забезпечує точний вимір функціонального резерву печінки.

Заявляємий спосіб оцінки фіброзу при неалкогольній жировій хворобі печінки заключається в наступному.

У пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки - НАЖХП використовують ^{13}C -метацетиновий дихальний тест.

У ході проведення тесту отримують десять дихальних проб: вихідну - до прийому 75мг ^{13}C -метацетину, розчиненого в 200мл фруктового чаю без цукру, ще шість проб упродовж першої години - по одній кожні 10хв. і три - впродовж другої години, по одній кожні 20 хвилин.

Потім дихальні проби аналізують на інфрачервоному спектрометрі, одержані результати представляють у вигляді показника кумулятивної дози ^{13}C -метацетину на 120 хвилині.

^{13}C -метацетин піддається в печінці ферментативному деметильованню і декарбоксилюванню за участі мікосомальних ферментів цитохрому Р450. Кінцевим продуктом метаболізму ^{13}C -метацетину є CO_2 , інтенсивність елімінації якого через легені дозволяє судити про функціональний стан мікосомальних ензимних систем гепатоцитів.

У результаті 10 вимірів, виконаних упродовж 2-х годин, виконують обробку результатів за спеціальною комп'ютерною програмою, яка враховує такі індивідуальні особливості пацієнта, як його зріст, вага, стать.

За результатами обробки будують графіки двох типів - для накопиченої дози і метаболічної ємності, на яких заздалегідь нанесений коридор значень для здорових людей, одержаний раніше за результатами аналізу великої групи здорових людей.

Результат отримують упродовж 40-60 хвилин після закінчення проведення тесту.

Інфрачервона спектроскопія використовується для кількісного аналізу суміші газів, тобто визначення концентрації газів в інших газах.

IRIS-прилад - представник класу спектрометрів, є дуже ефективним економічним інфрачервоним аналізатором стабільних нерадіоактивних ізотопів вуглецю у видихаємому повітрі.

IRIS-прилад забезпечує роботу з 8-16 пробами в автоматичному режимі, при цьому час аналізу становить 1-2 хвилини/проба. Програмне забезпечення IRIS працює під управлінням операційної системи WINDOWS і забезпечує накопичення бази даних результатів аналізів пацієнтів.

В якості результатів дихального тесту програма реєструє зміни в ізотопному складі вуглецю, порівнює їх із стандартизованими значеннями для здорових людей і видає заключення щодо наявності патологічних зрушень, показує при цьому стандартизовані графіки для оцінки швидкості метаболізму за певний проміжок часу, а також індивідуальні дані пацієнта.

Застосований для мети діагностики ^{13}C -метацетин [N-(4-Methoxy- ^{13}C -Phenyl)Acetamid] є нетоксичною сполукою і метаболізується тільки в печінці. Тут він піддається О-деметильованню і перетворюється в $^{13}\text{CO}_2$ і ацетамінофен (параце-

тамол). Оскільки ^{13}C -метацетин містить стабільний ізотоп вуглецю, то променеве навантаження для пацієнта виключене. Всі відомі до цього часу дані досліджень підтверджують безпеку клінічного застосування міченого ^{13}C -метацетину. Побічні дії його не спостерігались і в даному дослідженні не відмічено будь-яких небажаних явищ при проведенні тесту.

Запропонованим способом було обстежено 34 пацієнти з неалкогольним стеатогепатитом, яким попередньо було проведено гістологічне дослідження печінки.

Проведений аналіз результатів показав, що є тісний негативний кореляційний зв'язок між відсутністю та індексом фіброзу за шкалою Brunt E. і результатами ^{13}C -МДТ, $\rho = -0,8$, зокрема кумулятивною дозою ^{13}C -метацетину на 120 хвилині.

При проведенні тесту у пацієнтів не було відмічено будь-яких небажаних явищ.

Запропонований спосіб ілюструється наступним прикладом його виконання.

Приклад

Пацієнт В., 36 років. Вперше при УЗД-скринінгу було виявлено помірне збільшення розмірів, підвищення ехогенності паренхіми печінки. При зверненні своє самопочуття оцінював як хороше, будь-яких скарг не пред'являв. В анамнезі відсутні дані щодо будь-яких захворювань печінки, вживання алкоголю в клінічно значимих дозах, прийом лікарських препаратів. При об'єктивному обстеженні визначались ознаки абдомінального ожиріння - індекс маси тіла - $32\text{кг}/\text{м}^2$, співвідношення об'єму талії до об'єму стегон - 1,19.

Після проведення додаткових методів обстеження виключені вірусні, аутоімунні і спадкові захворювання печінки: маркери вірусних гепатитів В, С, Д - негативні, антинуклеарні антитіла, антигладком'язові, антимітохондріальні антитіла не виявлені, рівні церулоплазміну і феритину крові визначались в межах референтних значень. Рівень АЛТ не перевищував 3-х норм за результатами двократного дослідження, індекс Хома - 3,2. Відхилені з боку маркерів синдрому холестазу, печінково-клітинної недостатності виявлено не було.

Установлений клінічний діагноз: неалкогольний стеатогепатит, мінімального ступеня активності. В плані лікування дані рекомендації щодо зниження маси тіла, призначена урсодезоксихолева кислота $15\text{мг}/\text{кг}$ на добу впродовж 3-х місяців. Для уточнення стадії фіброзу і визначення прогнозу захворювання пацієнту була проведена кожна пункційна біопсія печінки під контролем УЗД.

За результатами дослідження у пацієнта визначалась IV стадія фіброза, що трактувалось як цироз печінки.

Пацієнту була проведена додаткова діагностика запропонованим способом.

У результаті був отриманий показник кумулятивної дози на рівні 9,6%, що підтверджує стадію цирозу неалкогольної жирової хвороби печінки.

Клінічний діагноз був змінений на цироз печінки в наслідку неалкогольного стеатогепатиту, клас А за Чайлд-Пью. У зв'язку з несприятливим прогнозом ймовірного прогресування захворювання

тривалість терапії урсодезоксихолевою кислотою була подовжена до 12 місяців.

Заявляємий спосіб оцінки фіброзу при неалкогольній жировій хворобі печінки може бути використаний в якості неінвазивного методу визначення більш важкої форми неалкогольної жирової хвороби печінки на стадії фіброзу.

Даний спосіб забезпечує використання інформативного методу дослідження при НАЖХП, сприяє визначенню правильної тактики лікування і спостереження пацієнта, тобто в цілому підвищуються можливості визначення більш важкої форми неалкогольній жировій хворобі печінки на стадії фіброзу печінки.