



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60251 (13) U
(51) МПК (2011.01)
G01N 33/50 (2006.01)
A61B 10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

1

(21) u201015240
(22) 17.12.2010
(24) 10.06.2011
(46) 10.06.2011, Бюл.№ 11, 2011 р.
(72) АНДРЕЙЧИН МИХАЙЛО АНТОНОВИЧ, КОП-
ЧА ВАСИЛЬ СТЕПАНОВИЧ, НІКОЛАЄВ ВОЛОДИ-
МИР ГРИГОРОВИЧ, ДЕМ'ЯНЕНКО ВАСИЛЬ ВА-
СИЛЬОВИЧ
(73) ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

2

(57) Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на хронічний гепатит С, що включає лабораторне визначення характерних діагностично-інформативних показників, який відрізняється тим, що додатково визначають вміст у крові тромбомодуліну як маркера ендотеліальної дисфункції, а висновок про ефективність лікування роблять за критерієм зниження концентрації тромбомодуліну у процесі лікування.

Корисна модель стосується медицини, зокрема гепатології, і може бути використана для оцінки ефективності лікування при інфекційних хворобах.

Відомий спосіб оцінки ефективності лікування хворих на хронічний гепатит С, що включає лабораторне визначення характерних діагностично-інформативних показників [1]. За відомим способом визначають активність аланінамінотрансферази (АлАТ) у сироватці крові, а про ефективність лікування хворого роблять висновок за критерієм зниження активності вказаного ферменту як за репрезентативним показником руйнації печінкових клітин, зумовленої вірусом гепатиту С (HCV). Ще одним діагностично-інформативним показником є РНК вірусу - збудника гепатиту С, який виявляють за методикою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). При цьому висновок про ефективність лікування хворого роблять за критерієм зниження в його крові концентрації вірусу або відсутності збудника.

Недоліком відомого способу є недостатній рівень методичності, точності та інформативності, що випливає з того, що показник активності ферментів цитолізу, зокрема АлАТ, не повною мірою відображає некробіотичні процеси у тканині печінки, оскільки характеризує переважно рівень руйнування гепатоцитів, не висвітлюючи патологічних змін у мікроциркуляторному руслі. Також слід враховувати наявність серед хворих на хронічний гепатит С осіб з постійно нормальним рівнем АлАТ (інапарантна форма захворювання), що суттєво утруднює діагностику. Крім того, вагомим недоліком відомого способу слід визнати складність виконання діагностичного дослідження, що вимагає

високотехнологічного оснащення та кваліфікованого персоналу.

В основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалити відомий спосіб, в якому шляхом введення додаткового визначення маркера ендотеліальної дисфункції досягають об'єктивної оцінки ефективності лікування хворих на хронічний гепатит С.

При розгляді технічного завдання було взято до уваги те, що при хронічному гепатиті С має місце HCV-індуковане ураження стінки як печінкових гемокапілярів, так й інших судин, яке супроводжується ендотеліальною дисфункцією [2]. В силу цього концентрація маркера ендотеліальної дисфункції у сироватці крові, зокрема тромбомодуліну, є відображенням інтенсивності запального процесу в печінці, що можна використати для визначення активності перебігу хронічного гепатиту С, у тому числі з метою оцінки ефективності лікування.

Виходячи з наведеного, поставлена задача вирішують тим, що у відомому способі оцінки ефективності лікування хворих на хронічний гепатит С, що включає лабораторне визначення характерних діагностично-інформативних показників, відповідно до корисної моделі, додатково визначають вміст у крові тромбомодуліну як маркера ендотеліальної дисфункції, а висновок про ефективність лікування роблять за критерієм зниження рівня тромбомодуліну у процесі лікування.

Спосіб здійснюють наступним чином.

Хворому з верифікованим діагнозом хронічного гепатиту С до початку терапії визначають вміст у крові тромбомодуліну як маркера ендотеліальної

(19) UA (11) 60251 (13) U

дисфункції. При цьому враховують, що у здорових осіб рівень тромбомодуліну становить $(4,46 \pm 1,36)$ мкг/л, у хворих з латентним перебігом хронічного гепатиту С - $(11,46 \pm 0,90)$ мкг/л, а при реактивації гепатиту - $(17,56 \pm 0,81)$ мкг/л [3]. Після цього розпочинають лікування відповідно до «Клінічного протоколу діагностики і лікування хронічних вірусних гепатитів (В, С, D, G)» [1]. Для оцінки ефективності лікування через 1-3 міс. повторно визначають концентрацію у крові тромбомодуліну. Якщо його рівень суттєво знизився, порівняно з початковим обстеженням, роблять висновок про ефективність терапії, яку варто продовжувати. Навпаки, стабілізація рівня тромбомодуліну, або збільшення концентрації цього маркера понад $(11,46 \pm 0,90)$ мкг/л свідчить про неефективність терапії, яку доцільно змінити.

Приклад 1.

Хворий Р., 31 рік, прийнятий в інфекційне відділення з приводу хронічного гепатиту С. До початку лікування здійснили комплексне лабораторне обстеження з додатковим дослідженням сироватки крові хворого на рівень тромбомодуліну, який становив $18,35$ мкг/л, що суттєво перевищувало нормальний показник - $(4,46 \pm 1,36)$ мкг/л і свідчило про розвиток ендотеліальної дисфункції. Кількісна ПЛР на РНК HCV засвідчила вірусне навантаження на рівні 840000 МО/мл. Пункційну біопсію печінки не здійснювали.

Відповідне додаткове комплексне обстеження та отримана письмова згода пацієнта дали змогу призначити традиційну етіотропну (альфарекін+лівел) і патогенетичну терапію. З метою оцінки переносності та ефективності лікування через

2 міс. повторно визначили концентрацію у сироватці крові тромбомодуліну, яка знизилася до $6,55$ мкг/л, наблизившись до нормальних показників. Таким чином, лікування було визнано високо-ефективним і вирішено продовжити його до отримання можливої стійкої вірусологічної відповіді. Правильність висновку була підтверджена методом кількісної ПЛР на РНК HCV, згідно з якою, вірусне навантаження HCV знизилася на понад 4 порядки - до 2000 МО/мл.

Як видно з наведеного прикладу, під впливом адекватного лікування поряд зі зниженням вірусного навантаження HCV суттєво зменшилась і концентрація тромбомодуліну у сироватці крові хворого, наблизившись до норми, що й засвідчує досягнення високої ефективності проведеного лікування.

Приклад 2.

Запропонований спосіб був апробований на 32 хворих на хронічний гепатит С віком від 19 до 58 років. Діагноз встановлювали на підставі клініко-епідеміологічних і лабораторних даних, етіологічне підтвердження здійснювали за допомогою кількісного виявлення у пацієнтів сумарних антитіл до вірусу гепатиту С і маркерів реплікації (анти-HCVcor IgM, РНК HCV). Хворі отримували відповідне етіотропне й патогенетичне лікування, в динаміці якого, поряд із загальноприйнятими біохімічними (білірубін, АлАТ, АсАТ, осадкові проби) та молекулярно-генетичними обстеженнями (кількісна полімеразна ланцюгова реакція на РНК HCV), також визначали концентрацію тромбомодуліну у сироватці крові.

Результати обстеження наведені у таблиці.

Таблиця

Показники цитолізу гепатоцитів, кількісної ПЛР та ендотеліальної дисфункції у крові хворих на хронічний гепатит С до і після 2-місячного лікування ($M \pm m$)

Показник	Здорові люди, n=10	До лікування, n=32	Після лікування, n=32
АлАТ, ммоль/(л*год)	$0,54 \pm 0,04$	$2,84 \pm 0,45^*$	$1,33 \pm 0,33^*$
Вірусне навантаження HCV, МО/мл	0,0	$748333,3 \pm 97510,7^*$	$1943,3 \pm 177,8^{***}$
Концентрація тромбомодуліну, мкг/л	$4,46 \pm 1,36$	$17,78 \pm 1,14^*$	$7,82 \pm 1,57^{***}$

Примітки:

* - різниця достовірна ($p < 0,05$), порівняно з нормальними показниками;

** - між відповідними показниками до і після лікування.

Як видно з наведених у таблиці даних, у процесі лікування спостерігалася чітка позитивна динаміка АлАТ, достовірне зниження вірусного навантаження HCV, а також концентрації тромбомодуліну. При цьому статистично доведено наявність позитивного зв'язку середньої сили між концентрацією тромбомодуліну та активністю АлАТ, а також сильну кореляцію між концентрацією тромбомодуліну та вірусним навантаженням HCV.

Отже, запропонований спосіб забезпечує вищий, ніж за способом-прототипом, рівень методичності, точності та інформативності дослідження і може бути використаний для оцінки ефективності

лікування хворих на хронічний гепатит в широкій медичній практиці.

Джерела інформації, які слід взяти до уваги:

1. Клінічний протокол діагностики і лікування хронічних вірусних гепатитів (В, С, D, G). - Київ, 2010. - 48с.

2. Андрейчин М.А., Кубацький В.В. Тромбомодулін і фактор Віллебранда як маркери ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічний гепатит С // Інфекційні хвороби. - 2006. - №4. - С.29-33.

3. Андрейчин М.А., Копча В.С., Ніколаєв В.Г. Ефективність комплексної терапії з включенням пасти «Ентеросгель» при хронічному гепатиті С // Там само. - 2010. - №3 (61). - С.25-27.

