



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **66815** (13) **U**  
(51) МПК (2011.01)  
G01N 33/00ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**ОПИС**  
**ДО ПАТЕНТУ**  
**НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під  
відповідальність  
власника  
патенту**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ХРОНІЗАЦІЇ ГОСТРОГО ГЕПАТИТУ В**

1

2

(21) u201104299

(22) 08.04.2011

(24) 25.01.2012

(46) 25.01.2012, Бюл.№ 2, 2012 р.

(72) КОЗЬКО ВОЛОДИМИР МИКОЛАЙОВИЧ, ВИ-  
НОКУРОВА ОЛЬГА МИКОЛАЇВНА, СОЛОМЕННИК  
ГАННА ОЛЕГІВНА, ЗАБЛОЦЬКА СВІТЛАНА ІВА-  
НІВНА, МОГИЛЕНЕЦЬ ОЛЕНА ІВАНІВНА(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб прогнозування хронізації гострого гепатиту В, що включає дослідження сироватки крові, який **відрізняється** тим, що в сироватці крові визначають вміст 6-keto-PgF<sub>1α</sub>(Pgl<sub>2</sub>) і TxB<sub>2</sub> та розраховують прогностичний показник: співвідношення 6-keto-PgF<sub>1α</sub>/TxB<sub>2</sub> і при умові, що його значення 0,21 пг/мл та нижче, прогнозують хронізацію процесу.

Корисна модель належить до медицини, а саме до інфекційних хвороб та гепатології, і може бути використана для прогнозування хронізації гострого гепатиту В.

Гострому гепатиту В (ГГВ) надали характер важливої проблеми сьогодення широке розповсюдження, часте ураження осіб найбільш працездатного віку, широкий спектр клінічних проявів - від легких до фульмінантних форм, загострень і рецидивів, висока частота хронізації процесу з ускладненнями у вигляді цирозу і первинного раку печінки, що завдає великих соціально-економічних збитків.

Враховуючи високий ризик хронізації ГГВ і труднощі терапії таких хворих, є важливим у кожному конкретному випадку передбачити можливість хронізації процесу. Тому розробка критеріїв хронізації ГГВ є актуальним та важливим завданням практичної медицини.

На сьогодні відомий достатній арсенал способів прогнозування хронізації гострого гепатиту В.

Так, наприклад, є дані щодо доцільності визначення рівня малонового діальдегіду (МДА) у хворих при рецидивах вірусних гепатитів, у яких в подальшому спостерігається хронізація процесу. В умовах гіпоксії, яка розвивається при гепатитах незалежно від пошкоджуючої дії вірусу, індукуються процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ); активність ПОЛ визначає рівень МДА. При ГГВ максимальне збільшення вмісту МДА спостерігається на 3-4 тижні захворювання із поступовим зниженням в стадії реконвалесценції до оптимального рівня. При виникненні рецидиву хвороби із подальшою хронізацією процесу спостерігається

підвищення рівня МДА. Таким чином, підвищення рівня МДА в еритроцитах у хворих при рецидивах гепатиту свідчить про можливість подальшої хронізації процесу [Сафонов А.Д. Метаболические и иммунные взаимосвязи в патогенезе острого вирусного гепатита В, HCV - инфекции и их сочетанной формы: Дисс. д. мед. н. - Санкт-Петербург, 1998. - [http:// www. ic.omsicreg.ru/ -metabolism/safonov/purin.htm](http://www.ic.omsicreg.ru/~metabolism/safonov/purin.htm)]. Але цей показник не має конкретних кількісних значень рівня МДА, при яких можливо прогнозувати хронізацію процесу.

Відомий спосіб прогнозування особливостей перебігу хронічного гепатиту В у хворих із гемобластозами. Спосіб виконують таким чином. Проводиться імуногенетичне дослідження із визначенням у венозній крові антигенів локусів А, В, С системи HLA і при наявності антигену HLA - В 35 прогнозують хронічний гепатит В і гемобластози, при наявності антигену HLA - В 40 прогнозують хронізацію гепатиту В, при наявності гаплотипу A2/B27 прогнозують резистентність до інфікування вірусом гепатиту В [Патент № 2200954, RU, G01N33/53, Спосіб прогнозирования особенностей течения хронического гепатита В у больных гемобластозами]. Але визначення цих показників можливе тільки за наявності коштовного обладнання; до того ж треба враховувати, що цей спосіб діє лише у хворих із гемобластозами.

Є дані про прогностичне значення для визначення хронізації гепатиту В кількості вмісту ДНК HBV у крові хворих. При низькому рівні віремії (ДНК HBV менше 500 фг/мкл) відсоток хронізації ГГВ приблизно нуль, при концентрації HBV ДНК від 500 до 2000 фг/мкл хронізація процесу спосте-

(19) **UA** (11) **66815** (13) **U**

рігається у 25-30 % хворих, при високому рівні віремії (більше 2000 фг/мкл) ГГВ частіше за всього трансформуються в хронічний [Ильина Е.Н., Фомина Е.Е., Артёмов Е.К. и др. Хронические вирусные заболевания печени: Метод, пособие для врачей. - 2001. - 21 с.]. Однак визначення цього показника можливе лише при наявності коштовного обладнання; крім того, при концентрації його від 500 до 2000 фг/мкл неможливо достеменно передбачити хронізацію процесу у кожного окремого хворого.

Відомий спосіб, у якому запропоновано визначення рівня неоптерину у сироватці крові хворих на ГГВ з метою прогнозування рецидивів і хронізації захворювання. Спосіб оснований на тому, що головна роль в імунній відповіді організму на вірус гепатиту В належить клітинному ланцюгу імунітету і для його оцінювання доцільно використовувати такий стабільний показник, як неоптерин (визначається методом імуноферментного аналізу - ІФА). Виявлено, що у період реконвалесценції у 31,4 % хворих гострим гепатитом В, С та мікст-формою залишається підвищений рівень неоптерину (в 1,5-2 рази у порівнянні із нормою), який корелює з частотою рецидивів та хронізацією захворювання. Таким чином, підвищений рівень неоптерину у хворих на ГГВ у період реконвалесценції свідчить про можливість розвитку в подальшому рецидивів та хронізації процесу. [Бречка А.В. Клинико-иммунологическая эффективность цитокинотерапии в комплексном лечении вирусных гепатитов: Автореф. дисс. к. мед. н. - Курск, 2009. - 22с].

Даний спосіб прогнозування хронізації гострого гепатиту В є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

Однак спосіб має недоліки. Здійснення способу можливо лише за наявності спеціального обладнання для проведення ІФА та комерційних тест-систем, які дорого коштують. Немає конкретних значень вмісту неоптерину, при яких можливо прогнозувати рецидив чи хронізацію хвороби.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі поставлено задачу підвищення точності прогнозування хронізації ГГВ шляхом оцінки стану системи простогландинів.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі прогнозування хронізації ГГВ, що включає дослідження сироватки крові, згідно з корисною моделлю, в сироватці крові визначають вміст 6-keto-PgF<sub>1α</sub>(Pgl<sub>2</sub>) і TxB<sub>2</sub> та розраховують прогностичний показник: співвідношення 6-keto-PgF<sub>1α</sub>/TxB<sub>2</sub> і при умові, що його значення 0,21 пг/мл та нижче, прогнозують хронізацію процесу.

Технічний ефект корисної моделі, а саме підвищення точності прогнозування хронізації ГГВ обумовлений визначенням стану системи простогландинів, що дозволяє прогнозувати хронізацію процесу з високою точністю.

Спосіб виконують наступним чином: У хворого при рецидиві гепатиту В виконують забір крові з ліктьової вени вранці, натще, у кількості 2-3 мл. Кров відстоюють, потім центрифугують протягом 20 хв. і піпеткою відбирають сироватку, у якій ви-

значають вміст 6-keto-PgF<sub>1α</sub>(Pgl<sub>2</sub>) і TxB<sub>2</sub> газохроматографічним методом - використовують хроматограф з дефектом по захопленню електронів (цей метод простий та доступний у використанні). Розраховують співвідношення 6-keto-PgF<sub>1α</sub>/TxB<sub>2</sub> і при показниках його нижче 0,21 пг/мл прогнозують хронізацію процесу.

Спосіб ілюструють наступні приклади його клінічного застосування:

Приклад 1. Хворий Ц., 1985 р.н., удруге потрапив до лікарні зі скаргами на слабкість, зниження апетиту, жовтяницю шкіри і склер, відчуття сухості у роті, темний колір сечі, ахолічний кал, болісні відчуття у правому підребер'ї. Два місяці тому цей хворий проходив лікування у гепатологічному відділенні з діагнозом: гострий гепатит В (HBsAg+) жовтянична форма, середній ступінь тяжкості. В епідеміологічному анамнезі - парентеральне вживання наркотичних речовин. Під час об'єктивного дослідження з'ясовано: температура не підвищена, шкіра та склери жовтяничного кольору, серце та легені без особливостей, живіт м'який, під час пальпації чутливий у правому підребер'ї, нижній край печінки виступає із-під реберної дуги на 2 см., селезінка не пальпується, сеча темного кольору, кал ахолічний, супутніх захворювань не виявлено. Лабораторні дані - аналіз крові: еритроцити -  $4,5 \times 10^{12}/л$ , Hb - 156 г/л, лейкоцити -  $4 \times 10^9/л$ , еозинофіли - 5 %, нейтрофіли (паличкоядерні - 1 %, сегментоядерні - 31 %), лімфоцити - 51 %, моноцити - 11 %, ШОЕ - 5 мм/г. Біохімічні показники: сулемова проба - 1,6 мл, тимолова - 6 од, активність АлАТ - 10,9 ммоль/(л/год), загальний білірубін - 38 мкмоль/л (прямий - 15 мкмоль/л, непрямий - 23 мкмоль/л), лужна фосфатаза - 18 од. Методом ІФА - виявлені anti-HBcorIgM (anti-HCV - відсутні). У хворого діагностований рецидив гострого гепатиту В.

Додатково у хворого був визначений у сироватці крові вміст 6-keto-PgF<sub>1α</sub>(Pgl<sub>2</sub>) й TxB<sub>2</sub> і розраховано співвідношення 6-keto-PgF<sub>1α</sub>/TxB<sub>2</sub>, яке склало 0,90 пг/мл, що свідчить про незначний ризик хронізації та високу вірогідність сприятливого виходу хвороби (одужання). Протягом 12 місяців після виписки із стаціонару у хворого активність АлАТ знаходилась у межах нормальних значень, ДНК HBV у сироватці крові не виявлялась, що свідчить про одужання хворого.

Приклад 2. Хвора П., 1980 р.н., удруге потрапила до лікарні зі скаргами на загальну слабкість, анорексію, нудоту, біль та тяжкість у правому підребер'ї. Декілька місяців тому ця хвора проходила лікування у гепатологічному відділенні з діагнозом: гострий гепатит В, безжовтянична форма, легкий ступінь тяжкості. В епідеміологічному анамнезі - чоловік хворіє на вірусний гепатит В. Під час об'єктивного дослідження з'ясовано: температура - 37,2°C, склери та шкіра - нормального кольору, серце та легені без особливостей, живіт м'який, під час пальпації - незначні больові відчуття у правому підребер'ї, нижній край печінки виступає із-під реберної дуги на 1 см., селезінка не пальпується; супутніх захворювань не виявлено.

Лабораторні дані - аналіз крові: еритроцити -  $3,96 \times 10^{12}/л$ , Hb - 132 г/л, лейкоцити -  $5,3 \times 10^9/л$ ,

еозинофіли - 1%, нейтрофіли (паличкоядерні - 2 %, сегментоядерні - 52 %), лімфоцити - 36 %, моноцити - 9 %, ШОЕ - 4 мм/г. Біохімічні показники: сулемова проба - 1,98 мл, тимолова - 2,5 од, активність АлАт - 8 ммоль/(л/год), загальний білірубін - 15 мкмоль/л (прямий - 5 мкмоль/л, непрямий - 10 мкмоль/л), лужна фосфатаза - 4 од. Методом ІФА - виявлено HBsAg, HBeAg, anti-HBcorIgM (anti-HCV, anti-HBe - негативні), методом ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція) - ДНК HBV ++. Хворій діагностовано рецидив гострого гепатиту В.

Додатково у хворої був визначений у сироватці крові вміст 6-keto-PgF<sub>1α</sub>(Pgl<sub>2</sub>) й TxB<sub>2</sub> і розраховано співвідношення 6-keto-PgF<sub>1α</sub>/TxB<sub>2</sub>, яке склало 0,16 пг/мл, що свідчить про високий ризик хронізації. Протягом 8 місяців після виписки у хворої активність АлАТ знаходилась стабільно на підвищених цифрах (від 1,4 до 4,5 ммоль (л/год)), визначались методом ІФА HBsAg та методом ПЛР - ДНК HBV, що свідчить про формування у хворої хронічного гепатиту В.