



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105323** (13) **C2**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61B 10/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2013 05106</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Шадрін Олег Геннадійович (UA), Марушко Ростислав Володимирович (UA), Чернега Наталія Федорівна (UA), Марушко Тетяна Лемарівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>19.04.2013</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.04.2014</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>11.11.2013, Бюл.№ 21</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ",</b> вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050 (UA)
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.04.2014, Бюл.№ 8</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 20110263443 A1; 27.10.2011; 15 стор. UA 45555 A; 15.04.2002; 4 стор. Шапиро И.Я., Фролов А.И. "Роль цитокинов в регенерации печени".- 15.03.2012, 3 стр. [online] [Знайдено в internet 13.01.2014] <a href="http://web.archive.org/web/*/http://www.f-med.ru/scient/nt_regen_pecheni.php">http://web.archive.org/web/*/http://www.f-med.ru/scient/nt_regen_pecheni.php</a>

## (54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ УШКОДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

### (57) Реферат:

Винахід належить до медицини, зокрема до дитячої гастроентерології та клінічної імунології, і може бути використаний для ранньої діагностики уражень гепатобіліарної системи, зокрема, при дифузних запальних ураженнях печінки.

UA 105323 C2



Винахід належить до галузі медицини, а саме до дитячої гастроентерології та клінічної імунології, і може бути використаний для ранньої діагностики уражень гепатобіліарної системи, зокрема гепатоцитів, при дифузних ураженнях печінки.

Основним патогенетичним механізмом розвитку фібротичних змін є збудження зірчастих клітин печінки, яке призводить до надлишкового накопичення протеїнів і тканинних колагеназ та викликає порушення цитокінового статусу. Результатом активації регуляторних цитокінів є зміни балансу між мітогенним і інгібіторними ефектами печінкових клітин. Чільне місце серед матриці цитокінових чинників в печінці відіграють тумонекротичний фактор альфа (TNF-α) та фактор росту гепатоцитів (HGF). TNF-α має як про-, так і протифіброгенні властивості, з одного боку він потрібний для проліферації гепатоцитів і попередження їх апоптозу при регенерації, з іншого є медіатором гепатотоксичності при бактеріальних, вірусних і токсичних впливах. HGF в цьому ланцюгу є одним із найбільш впливових цитокінів, він є потужний мітоген гепатоцитів із біологічними морфогенними і антиапоптотичними властивостями в різних клітинах. В процесі ушкодження печінки активується низка реакцій заснованих на продукції факторів росту і цитокінів, які здійснюють паракринний ефект. При розгляді ролі цитокінів у розвитку і прогресуванні дифузних захворювань печінки звертає увагу той факт, що спрямованість патологічного процесу визначається не тільки підвищенням або зниженням рівня окремих цитокінів. Саме визначення співвідношення цитокінів з різним біологічним спектром дії, тобто оцінка ступеня розбалансування цитокінової системи, надає можливість прогнозувати характер перебігу і наслідок хвороби.

Відомий спосіб діагностики ураження гепатоцитів здійснюється шляхом кількісного визначення концентрації HGF в сироватці крові (Shiota G., Umeki K., Okano J., Kawasaki H. Hepatocyte growth factor and acute phase proteins in patients with chronic liver diseases // J. Med. - 1995. - Vol.26, № 5-6. - P. 295-308).

Недоліком є те, що даний показник визначається тільки у дорослих хворих з вираженими фібротичними змінами печінки, констатує продукцію одного фактора, не визначає співвідношення цитокінів з різним біологічним спектром дії, що не дає змоги оцінити ступінь розбалансування цитокінової системи і уявлення про регенераторну можливість гепатоцитів.

Також відомий спосіб визначення регуляторних цитокінів, в тому числі TNF-α і HGF в сироватці крові у дітей при фізичних навантаженнях. (Steene-Johannessen J., Kolle E., Andersen L.B., Anderssen S.A. Adiposity, aerobic fitness, muscle fitness, and markers of inflammation in children // Med. Sci. Sports Exerc-2013. - Vol.45, № 4. - P. 714-721). Однак ці дослідження, проведені у групі здорових дітей, не відображають регенераторну здатність клітин печінки і не показують подальший ймовірний прогноз клітинної життєздатності.

Найбільш близьким за технічною суттю є спосіб діагностики фібротичних змін на основі сумарного визначення фактора диференціювання 15 (GDF-15) і фактора росту гепатоцитів (HGF) (3.2011263443 US, 2011-10-27. Differentiating between fibrosis and cirrhosis).

Недоліком є те, що запропонований авторами спосіб дозволяє визначити ушкодження печінки на етапі виражених фібротичних змін тільки у дорослих, констатує продукцію одного фактора і не визначає співвідношення цитокінів з різним біологічним спектром дії, що не дає змоги оцінити ступінь розбалансування цитокінової системи та ушкодження печінки.

В основу запропонованого способу діагностики ушкодження печінки у дітей раннього віку поставлено задачу визначення рівнів TNF-α і HGF, що забезпечить підвищення достовірності результатів діагностики та надасть можливість удосконалити лікувально-профілактичні заходи з метою попередження ускладнень, зменшення рецидивів та розвитку хронічного перебігу у дітей з цією патологією.

Поставлена задача способу діагностики ушкодження печінки у дітей раннього віку вирішується шляхом дослідження сироватки крові, згідно з винаходом, додатково визначається кількісний рівень людського тумонекротичного фактора альфа і фактора росту гепатоцитів та оцінюється наступним чином:

а) якщо TNF-α/HGF знаходиться в межах 0,1-0,3, це свідчить про фібротичні зміни, які асоціюються з прогностично сприятливим перебігом ушкодження печінки;

б) якщо TNF-α/HGF зростає вище 0,3, це свідчить про ушкодження печінки з прогностично несприятливим і тривалим перебігом.

Причинно-наслідковий зв'язок полягає в наступному:

При ушкодженні паренхіми печінки, в першу чергу запального ґенезу, відбувається активація різних класів цитокінів, серед яких одними із важливіших є TNF-α і HGF. Дія цих цитокінів тісно пов'язана, а саме TNF-α стимулює експресію HGF. Їх співвідношення відображає характер змін, які відбуваються в умовах патології, зокрема, ступінь ушкодження печінки у дітей раннього віку.

Спосіб визначення здійснюється наступним чином:

Венозну кров набирають натщесерце у дитини у спеціальний шприц-контейнер. Кров центрифугують, осаджують формені елементи і забирають плазму у стерильну пробірку. Визначення TNF- $\alpha$  і HGF проводиться за допомогою імуноферментного методу з використанням реагентних наборів фірми-виробника (ELISA Kit).

5 Суть заявленого способу пояснюється наступними прикладами:

Приклад 1.

Дитина О., 5 міс. Клінічний діагноз: вроджений гепатит, цитомегаловірусної етіології.

Клінічна симптоматика характеризувалась помірною гепато- і спленомегалією, диспепсичним синдромом, підвищенням рівня трансаміназ до 1,5-2 норм, гіпербілірубінемією. 10 Активність трансаміназ корелювала із тяжкістю перебігу. Диспепсичний синдром реєструвався за рахунок функціональних порушень ШКТ (метеоризм, розлад випорожнень).

За результатами біохімічного дослідження сироватки крові концентрація TNF- $\alpha$  дорівнювала 131,2 $\pm$ 12,3 пг/мл і HGF-1012,9 $\pm$ 129,8 пг/мл. Співвідношення показника TNF- $\alpha$ /HGF 0,13.

Приклад 2.

15 Дитина А., 1 рік 2 міс. Клінічний діагноз: хронічний гепатит, з найбільшою вірогідністю цитомегаловірусної етіології.

Клінічна симптоматика характеризувалась помірною гепатомегалією, диспепсичним і інтоксикаційним синдромами, підвищенням рівня трансаміназ до 3-5 норм, гіпербілірубінемією. Інтоксикаційний синдром характеризувався блідістю, зниженим апетитом, низькою динамікою 20 збільшення маси тіла, м'язовою гіпотонією. При госпіталізації у дитини відмічались здуття живота, метеоризм.

За результатами біохімічного дослідження сироватки концентрація TNF- $\alpha$  склала 483,9 $\pm$ 42,4 пг/мл і HGF-1305,5 $\pm$ 124,6 пг/мл. Співвідношення показника TNF- $\alpha$ /HGF 0,37.

25 Таким чином, запропонований спосіб діагностики ушкодження печінки у дітей раннього віку дозволяє якісно визначити ступінь фібротичних змін та проводити диференційовану діагностику при ураженнях печінки.

Спосіб може бути застосований у стаціонарних дитячих медичних закладах різного рівня спеціалізації.

30

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб діагностики ушкодження печінки у дітей раннього віку шляхом дослідження сироватки крові, який **відрізняється** тим, що досліджується кількісний рівень людського 35 туморнекротичного фактора альфа та фактора росту гепатоцитів, якщо TNF- $\alpha$ /HGF знаходиться в межах 0,1-0,3, це свідчить про фіброзні зміни, які асоціюються з прогностично сприятливим перебігом ушкодження печінки; а якщо TNF- $\alpha$ /HGF зростає вище 0,3, це свідчить про ушкодження печінки з прогностично несприятливим і тривалим перебігом.

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601