



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **111411**

(13) **U**

(51) МПК

**G01N 33/53** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 04661**

(22) Дата подання заявки: **26.04.2016**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.11.2016**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.11.2016, Бюл.№ 21**

(72) Винахідник(и):

**Козько Володимир Миколайович (UA),  
Анциферова Наталія Вікторівна (UA),  
Соломенник Ганна Олегівна (UA),  
Бондар Олександр Євгенович (UA),  
Винокурова Ольга Миколаївна (UA),  
Пеньков Дмитро Борисович (UA)**

(73) Власник(и):

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,  
пр. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)**

(74) Представник:

**Євтушенко Тамара Григорівна**

## (54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ФОРМУВАННЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

(57) Реферат:

Спосіб діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С включає дослідження крові. Формування фіброзу печінки діагностують шляхом визначення методом імуноферментного аналізу на імуноферментному аналізаторі вмісту матриксної металопротеїнази-1 у сироватці крові та при значенні цього показника  $<24,16 \pm 1,38$  нг/мл відносять пацієнта до групи ризику.

**UA 111411 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до інфекційних хвороб та гепатології, і може бути використана для діагностики формування фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С.

5 Фіброз печінки є результатом хронічного запалення органа з формуванням особливого варіанта клітинних взаємовідносин, що визначає розвиток позаклітинного матриксу, внаслідок чого відбувається незворотне порушення структури та функцій печінки.

Своєчасне визначення морфологічних змін печінки є предиктором загальної оцінки стану хворого та успішності проведення противірусної терапії. Найбільші шанси на виліковування мають пацієнти з початковими стадіями фіброзу, найменші - з цирозом печінки.

10 Традиційним способом оцінки морфологічних змін у печінці є пункційна біопсія печінки з наступним морфологічним дослідженням тканини, а хронічний гепатит С (ХГС) залишається основним показанням для її проведення [Павлов Ч.С. Место биопсии и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста / Ч.С. Павлов, М.М. Котович // Клин. мед. - 2007. - Т. 85, № 9. - С. 72-77]. Завдяки біопсії гістологічні дослідження 15 можуть бути здійснені як для верифікації головної причини хвороби, так і для визначення гістологічної активності процесу та ступеня вираженості фіброзу. Разом з тим, причинами "непопулярності" способу і досі залишаються наявність протипоказань, потенційний ризик і побічні ефекти та ускладнення процедури, низька відтворюваність результатів та технічна складність процедури.

20 Ультразвукове дослідження стану печінки здатне оцінити переважно ознаки портальної гіпертензії вже на стадії цирозу [Шипов О.Ю. Ультразвуковое исследование при определении стадии хронических диффузных заболеваний печени / О.Ю. Шипов, В.Е. Сюткин, А.П. Милехин // Врач. - 2006. - № 7. - С. 49-52]. До того ж, у 40 % випадків диференціювати виражений фіброз від значного стеатозу не видається можливим.

25 Відомий також метод непрямой еластографії печінки, що реалізується за допомогою апарату FibroScan та заснований на ультразвуковому вимірі швидкості та розповсюдження механічних (штучно створюваних апаратом) коливань на тканину печінки [Павлов Ч.С. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени / Ч.С. Павлов, Д.В. Глушенков, ВТ. Ивашкин // РЖГГК. - 2008. - Т. 18. - № 4. - С. 43-52].

30 Існує спосіб діагностики фіброзу печінки на підставі визначення сироваткового рівня амінотермінального пептиду проколагену III типу (PIIINP) [Lieber C. Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group. Value of fibrosis markers for staging liver fibrosis in patients with precirrhotic alcoholic liver disease / C.S. Lieber, D.G. Weiss, F. Paronetto // Alcohol Clin. Exp. Res. - 2008. - № 32 (6). - Р. 1031-1039]. За наявності гострого гепатиту рівень PIIINP корелює з рівнем амінотрансфераз. У випадку хронічного захворювання печінки рівень PIIINP відображає стадію 35 фіброзу печінки. Недоліком способу є відсутність специфічності показника, тобто його підвищення має місце також при акромегалії, фіброзі легень, хронічному панкреатиті та ревматологічних захворюваннях.

40 Відомий спосіб діагностики фіброзу печінки у хворих на ХГС на підставі визначення імуноферментним методом рівня гіалуронової кислоти у сироватці крові пацієнта [Сафиуллина Н.Х. Диагностическая роль коллагена IV типа и гиалуроновой кислоты в оценке степени воспаления и стадии фиброза печени у больных хроническим гепатитом С: дисс. ... канд. мед. наук. - М., 2004. - 140 с]. У хворих на ХГС концентрація гіалуронової кислоти більш за 100 нг/мл у сироватці крові вказує на тяжкий фіброз печінки.

45 Даний спосіб діагностики фіброзу печінки у хворих на ХГС є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

Відомий спосіб виявляє вже сформовані порушення, коли індивідуальний прогноз стосовно пацієнта може мати несприятливий характер. Крім того, дана речовина належить до прямих біомаркерів фіброзу, тобто не має специфічності щодо ураження саме печінкової тканини та може вказувати на активний фіброгенез у інших органах (легені, підшлункова залоза тощо). Також рівень гіалуронової кислоти може підвищуватися при системних запаленнях та нирковій недостатності.

50 У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі поставлено задачу підвищення точності діагностики формування фіброзу печінки у хворих на ХГС.

55 Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С, що включає дослідження крові, згідно з корисною моделлю, формування фіброзу печінки діагностують шляхом визначення методом імуноферментного аналізу на імуноферментному аналізаторі вмісту матриксної

металопротеїнази-1 (ММП-1) у сироватці крові та при значенні цього показника  $<24,16 \pm 1,38$  нг/мл відносять пацієнта до групи ризику.

Технічний ефект корисної моделі, а саме можливість діагностування формування фіброзу печінки у хворих на ХГС, обумовлений тим, що спосіб оцінює стан представника системи фібринолізу основних білкових компонентів позаклітинного матриксу - ММП-1, який біохімічно та патофізіологічно тісно пов'язаний з функціональними та морфологічними змінами у печінці пацієнта та дозволяє діагностувати фіброз печінки у хворих на хронічний гепатит С ще на етапі формування фіброзу.

Спосіб виконують наступним чином: У хворого на ХГС зранку натщесерце виконують забір венозної крові у кількості 5 мл у суху пробірку. Кров відстоюють, потім центрифугують протягом 20 хв. Піпеткою відбирають сироватку, у якій визначають вміст ММП-1 методом імуноферментного аналізу (ELISA) на імуноферментному аналізаторі. При досягненні прогностичного параметра фіброзу (ППФ)  $<24,16 \pm 1,38$  нг/мл діагностують високу вірогідність формування фіброзу печінки пацієнта.

Ефективність способу, що заявляється, ілюструють наступні клінічні приклади:

Приклад 1. Хвора Л., 36 років. Діагноз ХГС, помірного ступеня активності. Генотип 1в. Вміст у сироватці крові ММП-1 (ППФ) - 20,89 нг/мл, що свідчить про високу ймовірність розвитку фіброзу печінки у хворої. На підставі системи "FibroMax" діагностовано F1, тобто початкову стадію фіброзу печінки.

Приклад 2. Хворий Ч., 20 років. Діагноз ХГС, помірного ступеня активності. Генотип 1в. Вміст у сироватці крові ММП-1 (ППФ) - 19,32 нг/мл, що вказує на високу ймовірність розвитку фіброзу печінки у хворого. На підставі системи "FibroMax" діагностовано F0-1, що свідчить про наявність перших ознак фіброзу печінки.

Приклад 3. Хвора С., 60 років. Діагноз ХГС, помірного ступеня активності. Генотип 3а. Вміст у сироватці крові ММП-1 (ППФ) - 19,77 нг/мл, що вказує на високу ймовірність розвитку фіброзу печінки у хворої. На підставі системи "FibroMax" діагностовано F0-1, що свідчить про наявність початку активних процесів фіброгенезу печінки.

Приклад 4. Хвора К., 47 років. Діагноз ХГС, помірного ступеня активності. Генотип 1в. Вміст у сироватці крові ММП-1 (ППФ) - 25,84 нг/мл, що свідчить про малоімовірний ризик формування фіброзу печінки у хворої. На підставі системи "FibroMax" визначена повна відсутність фіброзу печінки (F0) у хворої.

Приклад 5. Хвора Б., 54 років. Діагноз ХГС, помірного ступеня активності. Генотип 3а. Вміст у сироватці крові ММП-1 (ППФ) - 26,92 нг/мл, що свідчить про низьку вірогідність формування фіброзу печінки у хворої. На підставі системи "FibroMax" визначена повна відсутність фіброзу печінки (F0) у хворої.

Перевагами способу, що заявляється, є можливість малоінвазивно діагностувати ризик формування фіброзу печінки, визначати тактику ведення пацієнтів з ХГС, у т.ч. необхідність призначення протівірусної терапії; доступність та простота у виконанні, оскільки не потребується складних лабораторно-інструментальних досліджень та математичної формули обчислення результату; придатність щодо використання у якості скринінгового методу обстеження та в динаміці захворювання; легка відтворюваність та не обмеженість у практичному застосуванні.

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С, що включає дослідження крові, який **відрізняється** тим, що формування фіброзу печінки діагностують шляхом визначення методом імуноферментного аналізу на імуноферментному аналізаторі вмісту матричної металопротеїнази-1 у сироватці крові та при значенні цього показника  $<24,16 \pm 1,38$  нг/мл відносять пацієнта до групи ризику.

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

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

---

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