



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **84573** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61B 10/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 05107	(72) Винахідник(и): Шадрін Олег Геннадійович (UA), Марушко Ростислав Володимирович (UA), Чернега Наталія Федорівна (UA), Марушко Тетяна Лемарівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 19.04.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.10.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.10.2013, Бюл.№ 20	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ", вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050 (UA)

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ УШКОДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики ушкодження печінки у дітей раннього віку вирішується шляхом дослідження сироватки крові. Досліджують кількісний рівень людського тумонекротичного фактора альфа та фактора росту гепатоцитів і оцінюють таким чином.

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

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

U
UA 84573

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до дитячої гастроентерології та клінічної імунології, і може бути використана 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 тканевих 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 фактору, 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 фактору і не визначає співвідношення цитокінів з різним біологічним спектром дії, що не дає змоги оцінити ступінь розбалансування цитокінової системи та ушкодження печінки.

В основу корисної моделі поставлена задача 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 вирішується тим, що шляхом дослідження сироватки крові, згідно з корисною моделлю, 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 між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом 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- α 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.

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

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

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

20 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 збільшення маси тіла, м'язовою гіпотонією. При госпіталізації у дитини відмічались здуття живота, метеоризм.

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

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

30 Спосіб діагностики ушкодження печінки у дітей раннього віку, що вирішується шляхом дослідження сироватки крові, який **відрізняється** тим, що досліджують кількісний рівень людського тумонекротичного фактора альфа та фактора росту гепатоцитів і оцінюють таким 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;

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

Комп'ютерна верстка С. Чулій

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