



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **77104**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2012 09425**

(22) Дата подання заявки: **02.08.2012**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.01.2013**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.01.2013, Бюл.№ 2**

(72) Винахідник(и):

**Анциферова Наталія Вікторівна (UA),
Козько Володимир Миколайович (UA),
Соломенник Ганна Олегівна (UA),
Копійченко Ярослава Ігорівна (UA)**

(73) Власник(и):

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

(74) Представник:

Євтушенко Тамара Григорівна

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

(57) Реферат:

Спосіб діагностики стадій фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С включає оцінку морфологічних та функціональних характеристик печінки. Стадії фіброзу діагностують шляхом визначення вмісту ММП-1, ТФР бета-1, гаптоглобіну у сироватці крові з наступним розрахунком діагностичного показника стадії фіброзу.

UA 77104 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до інфекційних хвороб та гепатології, і може бути використаною для діагностики стадій фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С (ХГС).

Фіброз печінки - достовірний індикатор прогресування захворювання печінки і один з головних чинників прогнозування несприятливого результату захворювання. Своєчасне визначення стадії фіброзу дозволяє оцінити стан хворого та призначити адекватне лікування.

Для характеристики активності запального процесу печінки до теперішнього часу існував "золотий стандарт" - біопсія. При пункції печінки під місцевим наркозом вилучають шматочок тканини, гістологічні особливості якого досліджують під мікроскопом. Біопсія дає змогу визначити ступінь активності та стадію фіброзу. Але метод має серйозні обмеження, обумовлені об'єктивними і суб'єктивними причинами. До об'єктивних причин належить нерепрезентативність біоптату, який при наявності дифузного ураження може мати різні значення стадії фіброзу та індексу гістологічної активності. До суб'єктивних причин відмінностей в стадіях фіброзу в одному і тому ж біоптаті відносять кваліфікацію морфолога [Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза при диффузных заболеваниях печени / И.Ю. Пирогова, С.А. Пышкин и др. // РЖГГК.-2009. - № 4. - С. 48-54].

Для оцінки фіброзу печінки використовують також непрямі сироваткові маркери, що відображають порушення функції печінки на тлі збільшення в ній фіброзної тканини (визначення аланінамінотрансферази - АСТ, аспартатамінотрансферази - АЛТ, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази - ГГТП, рівня тромбоцитопенії, α -2-макроглобуліну, гаптоглобіну та ін.). Ці показники часто застосовують для оцінки фіброзу за діагностичними шкалами [Павлов Ч.С. Современные возможности эластометрии, фибро- и актитеста в диагностике фиброза печени / Ч.С. Павлов, Д.В. Глушков, В.Т. Ивашкин // РЖГГК.-2008. - № 18 (4). - С. 43-52]. Для оцінки фіброзу печінки застосовують 3 параметри: кількість тромбоцитів, міжнародне нормалізоване відношення і співвідношення активності АЛТ/АСТ. Результат є індексом фіброзу і оцінюється від 0 до 11 балів [Чорбинская С Фиброз печени при метаболическом синдроме и методы его диагностики / С. Чорбинская, Е. Борисенко, В. Спесивцев // Врач.-2009. - № 8. - С. 2-5].

Відомий спосіб визначення фіброзу за біохімічними серологічними показниками. Оцінка серологічних концентрацій YKL-40 у пацієнтів з гепатитом С виявила його підвищений рівень порівняно зі здоровими [Comparative study of YKL-40 (Chondrex), procollagen III peptide and hyaluronan for the diagnosis of hepatitis C associated liver disease / D.P. Nunes, D.O. Gwynneth, A. Keaveny et al. // Hepatology.-2002. - Vol. 28. - P. 408A]. Недоліком методу є те, що за рівнем YKL-40 в сироватці можна встановити фіброз, але неможливо визначити його стадію з достатньою точністю.

Для неінвазивної оцінки фіброзу використовують відношення АСТ/АЛТ, яке забезпечує прогностичну інформацію, пов'язану із збільшенням рівня АСТ/АЛТ [Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease / G. Edoardo, D. Risso et al. // Arch Intern Med.-2003. - Vol. 163. - P. 218-224]. Недоліком цього методу є те, що за сироватковими біохімічними тестами не завжди можна визначити стадію фіброзу. Особливо це стосується диференціації стадій м'якого і помірного фіброзу. Рівень сироваткових АЛТ і АСТ не корелює зі ступенем фіброзу при хронічних вірусних гепатитах [The AST/ALT ratio as an indicator of cirrhosis in patients with PBC / H. Nyblom, E. Bjornsson, M. Sim-ren et al. // Liver Int.-2006. - № 7(26). - P. 840-845].

Останнім часом як біологічні маркери фіброзу печінки запропоновані гуалоронан, PIIINP, ММП-2, ММП-9, ТЕМП-1 та ін., але жоден з них ще не був широко застосований в клінічній практиці [Фадеев Г.Д. Факторы прогрессирования фиброза печени / Г.Д. Фадеев, Н.А. Кравченко, Н.В. Ярмыш // Сучасна гастроентерологія.-2007. - № 1 (33). - С. 74-80].

Широке поширення отримав спосіб оцінки фіброзу печінки з використанням комбінації показників гострофазної запальної реакції печінки і печінкової недостатності (Fibrotest, BioPredictive, Франція), а саме: АЛТ, загального білірубину, α -1-макроглобуліну, апопротеїну АІ і γ -глутамілтрансферази. Рівень цих речовин достовірно корелює з клінічною стадією печінкового фіброзу [Study on the influence factors of the serum fibrosis markers / W.M. Cai, J. Tao, H.L. Weng et al. // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.-2003. - № 1(11). - P. 23-25].

Даний спосіб діагностики стадій фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С є найбільш близьким до того, що заявляється за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим.

Основним недоліком способу-найближчого аналога є те, що чутливість і специфічність фібротесту підвищуються у міру посилення фіброзу, в той час як на початкових стадіях ці показники мало інформативні.

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

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі діагностики стадій фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С, який включає оцінку морфологічних та функціональних характеристик печінки, згідно з корисною моделлю, стадії фіброзу діагностують шляхом визначення вмісту ММП-1, ТФР бета-1, гаптоглобіну у сироватці крові з наступним розрахунком діагностичного показника стадії фіброзу за формулою: $\text{ДПФ} = \text{ММП-1} / \text{ТФР бета-1} \times \text{гаптоглобін}$, де ДПФ - діагностичний показник фіброзу, ММП-1 - матриксна металопротеїназа-1, нг/мл; ТФР бета-1 - трансформуючий фактор росту бета 1, нг/мл; гаптоглобін, г/л і при $\text{ДПФ} > 10$ діагностують стадію F 0, при $4 < \text{ДПФ} < 9$ діагностують стадію F 1, при $3 < \text{ДПФ} < 4$ діагностують стадію F 2, при $1 < \text{ДПФ} < 3$ діагностують стадію F 3, при $\text{ДПФ} < 1$ діагностують стадію F 4.

Технічний ефект корисної моделі, а саме - можливість діагностики стадії фіброзу у хворих на ХГС, обумовлений тим, що спосіб оцінює стан ММП-1, ТФР бета-1, гаптоглобіну, який взаємопов'язаний з морфологічними та функціональними змінами печінки. Діагностика стадії фіброзу при ХГС має важливе значення для планування тактики лікування та прогнозування розвитку патологічного процесу.

Спосіб виконують наступним чином: стадії фіброзу діагностують шляхом визначення вмісту ММП-1, ТФР бета-1, гаптоглобіну у сироватці крові з наступним розрахунком діагностичного показника стадії фіброзу за формулою: $\text{ДПФ} = \text{ММП-1} / \text{ТФР бета-1} \times \text{гаптоглобін}$, де ДПФ - діагностичний показник фіброзу, ММП-1 - матриксна металопротеїназа-1, нг/мл; ТФР бета-1 - трансформуючий фактор росту бета 1, нг/мл; гаптоглобін, г/л. При $\text{ДПФ} > 10$ діагностують стадію F 0, при $4 < \text{ДПФ} < 9$ діагностують стадію F 1, при $3 < \text{ДПФ} < 4$ діагностують стадію F 2, при $1 < \text{ДПФ} < 3$ діагностують стадію F 3, при $\text{ДПФ} < 1$ діагностують стадію F 4.

Спосіб ілюструють наступні приклади його клінічного застосування:

Приклади	Стадія фіброзу	ММП-1, нг/мл	ТФР бета-1, нг/мл	Гаптоглобін, г/л	ДПФ
Приклад 1. Хвора, 48 років. Діагноз ХГС, помірної активності	F0	26,92	2,39	0,91	$26,92/2,39 \times 0,91=10,24$
Приклад 2. Хворий, 54 роки. Діагноз ХГС, помірної активності	F0	25,84	2,32	1,02	$25,84/2,32 \times 1,02=11,36$
Приклад 3. Хвора, 51 рік. Діагноз ХГС, помірної активності	F1	21,21	2,87	1,16	$21,21/2,87 \times 1,16=8,57$
Приклад 4. Хворий, 70 років. Діагноз ХГС, помірної активності	F 1	19,77	2,58	1,02	$19,77/2,58 \times 1,05=7,81$
Приклад 5. Хворий, 48 років. Діагноз ХГС, помірної активності	F2	19,07	6,41	1,01	$19,07/6,41 \times 1,01=3,00$
Приклад 6. Хворий, 61 рік. Діагноз ХГС, помірної активності	F2	18,32	6,44	1,11	$18,32/6,44 \times 1,11=3,16$
Приклад 7. Хворий, 56 років. Діагноз ХГС, помірної активності	F3	14,61	7,89	0,91	$14,61/7,89 \times 0,91=1,68$
Приклад 8. Хвора, 55 років. Діагноз ХГС, помірної активності	F3	16,32	7,71	0,95	$16,32/7,71 \times 0,95=2,01$
Приклад 9. Хворий, 49 років. Діагноз ХГС, помірної активності	F4	5,79	9,32	0,85	$5,79/9,32 \times 0,85=0,53$
Приклад 10. Хворий, 61 рік. Діагноз ХГС, помірної активності	F4	6,65	8,79	0,86	$6,65/8,79 \times 0,86=0,65$

Таким чином, спосіб, який заявляється, доступний та легкий у реалізації. Формула розрахунку проста і не має обмежень у виконанні.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5

Спосіб діагностики стадій фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С, який включає оцінку морфологічних та функціональних характеристик печінки, який **відрізняється** тим, що стадії фіброзу діагностують шляхом визначення вмісту ММП-1, ТФР бета-1, гаптоглобіну у сироватці крові з наступним розрахунком діагностичного показника стадії фіброзу за формулою:

10

$ДПФ = ММП-1 / ТФР \text{ бета-1} \times \text{гаптоглобін},$

де ДПФ - діагностичний показник фіброзу, ММП-1 - матриксна металопротеїназа-1, нг/мл; ТФР бета-1 - трансформуючий фактор росту бета 1, нг/мл; гаптоглобін, г/л і при $ДПФ > 10$ діагностують стадію F 0, при $4 < ДПФ < 9$ діагностують стадію F 1, при $3 < ДПФ < 4$ діагностують стадію F 2, при $1 < ДПФ < 3$ діагностують стадію F 3, при $ДПФ < 1$ діагностують стадію F 4.

15

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