



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95577** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61B 8/00**  
**G01N 33/48** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2014 08238</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Степанов Юрій Миронович (UA),</b> <b>Шендрик Любов Михайлівна (UA),</b> <b>Ягмур Вікторія Борисівна (UA),</b> <b>Птушкіна Діана Олександрівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>21.07.2014</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.12.2014</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.12.2014, Бюл.№ 24</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Степанов Юрій Миронович,</b> вул. Артеківська, 14, кв. 52, м. Дніпропетровськ, 49000 (UA), <b>Шендрик Любов Михайлівна,</b> вул. Куйбишева, 5-б, кв. 18, м. Дніпропетровськ, 49027 (UA), <b>Ягмур Вікторія Борисівна,</b> вул. Дзержинського, 16, кв. 8, м. Дніпропетровськ, 49044 (UA), <b>Птушкіна Діана Олександрівна,</b> вул. 8 Березня, 9-а, кв. 32, смт Ювілейне, Дніпропетровський р-н, 52005 (UA)

**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ АКТИВНОСТІ СТЕАТОГЕПАТИТУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ**

**(57) Реферат:**

Спосіб діагностики активності стеатогепатиту у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, при якому проводять біохімічне дослідження крові з наступною оцінкою ступеня фіброзу і додатково вимірюють контрольований параметр ультразвукового затухання (CAP) на апараті FibroScan 502 Touch. Після цього ступінь активності визначають за співвідношенням кількості норм гамма-глутамінтраспептидази і ступеня стеатозу за даними CAP: показник до 2 відповідає мінімальній активності стеатогепатиту, від 2,1 до 3 - помірній активності, вище за 3,1 - вираженій активності.

UA 95577 U



Корисна модель належить до медицини, а саме до гастроентерології, і може бути використана безпосередньо для виявлення ступеня активності стеатогепатиту у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) з нормальним рівнем трансаміназ.

Стеатоз виникає при накопиченні жирових краплин в клітинах печінки. До цього призводить вживання алкоголю, вірусний гепатит або метаболічна дисфункція (ожиріння, цукровий діабет 2 типу, дисліпідемія). Стеатоз - зворотний та доброякісний стан. Але в багатьох випадках він викликає запалення (стеатогепатит), який може призвести до фіброзу печінки та прогресувати до цирозу, печінкової недостатності або гепатоцелюлярної карциноми. Коли причина стеатозу метаболічна дисфункція, цей стан класифікується як НАЖХП. Приблизно у 30 % пацієнтів з НАЖХП жировий гепатоз викликає стеатогепатит.

Незважаючи на відносну високу чутливість та специфічність таких методів візуалізації у визначенні стеатозу, як рівень сироваткових амінотрансфераз, УЗД, КТ і МРТ, жоден з них не може ефективно відрізнити простий стеатоз від стеатогепатиту та визначити ступінь фіброзу.

Крім того доведено, що нормальний рівень печінкових трансаміназ (АЛТ, АСТ) не виключає ні наявності НАСГ (неалкогольний стеатогепатит), ні наявності фіброзу печінки.

Біопсія печінки традиційно є "золотим стандартом" та найбільш надійним підходом для ідентифікації присутності стеатогепатиту та фіброзу у хворих на НАЖХП. Для оцінки гістологічної активності користуються шкалою Metavir.

Але визнається, що недоліками біопсії є трудомісткість, ризик розвитку ускладнень (кровотеча, інфікування, біль, випадковий прокол сусідніх органів), неможливість застосування як скринінгу широкого контингенту населення. Використання цього методу також обмежено деформацією зразків печінки, помилками дослідника. Приймаючи до уваги високу розповсюдженість стеатозу, його перебіг найчастіше у легкій формі та відсутність визначеного зв'язку зі змінами печінкових ферментів, гепатологу важко призначати біопсію печінки. Процедура сприймається пацієнтами з небажанням. Крім того, вона може застосовуватись для вибраних людей та не завжди легко повторюється для оцінки в процесі динамічного спостереження за пацієнтами.

Таким чином, для виявлення та кількісної оцінки стеатозу, стеатогепатиту необхідні неінвазивні або малоінвазивні методи.

Відомий спосіб діагностики стеатозу печінки [патент 2292043 РФ, МПК G01N33/49, заявка № 96113280/14 від 04.07.2006, опубліковано 20.08.2007], в якому за допомогою мікроскопічного дослідження біологічного матеріалу діагностують стеатоз печінки з елементами запалення. Сироватку крові, взятую натще, витримують протягом 24 год. при температурі 5-8 °С, потім наносять її на поверхню скла у вигляді краплини в кількості 0,01-0,02 мл, висушують при температурі 18-30 °С при відносній вологості 55-65 % протягом 18-24 год., та при наявності принаймні однієї ділянки просвітлення уздовж радіальних тріщин у вигляді лакун в крайовій зоні, діагностують стеатоз печінки без елементів запалення, а при виявленні додаткових структур трикутної форми білого кольору в крайовій зоні, діагностують стеатоз печінки з елементами запалення.

Недоліком цього способу є неможливість визначити ступінь стеатогепатозу та стеатогепатиту при НАЖХП.

Відомий спосіб оцінки фіброзу печінки у хворих на НАЖХП [патент 80980 UA, G01N 33/00, заявка № 201301222 від 01.02.2013, опубліковано 10.06.2013], який включає визначення в сироватці крові аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), гамаглутамілтранспептидази, лужної фосфатази, вмісту білірубину та його фракцій з наступним визначенням співвідношення АсАТ/АлАТ. У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки при підвищенні показників активності трансаміназ печінки відносно контролю та при величині співвідношення АсАТ/АлАТ >1 додатково в сироватці венозної крові методом імуноферментного аналізу визначали концентрацію лептину та адипонектину і при їх підвищенні відносно контролю для жінок та контролю для чоловіків діагностували фіброз печінки. Морфологічний аналіз стану печінки проводили при використанні світлооптичної мікроскопії на препаратах, отриманих в результаті пункційної біопсії печінки. Недоліком способу є вищезазначені недоліки біопсії печінки та те, що при стеатогепатиті та фіброзі може бути нормальний рівень печінкових трансаміназ. Як більш близький за суттю та метою, що досягається, цей спосіб вибрано за прототип.

Недосконалість прототипу вирішуються нашим новим способом діагностики, який дозволяє виявити ступінь активності стеатогепатиту у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) з нормальним рівнем трансаміназ малоінвазивним методом.

Загальною ознакою прототипу та способу, що заявляється, є біохімічне дослідження крові, морфологічний аналіз біоптату печінки.

Відмінною ознакою є додаткове дослідження контрольованого параметра ультразвукового затування (CAP) та еластичності печінки.

Поставлена задача вирішується використанням апарата FibroScan 502 touch (Echosens, Париж, Франція). Це пристрій керованої вібрації перехідної еластографії, що оцінює швидкість розповсюдження низькочастотних ультразвукових коливань в тканині печінки, еластичність якої залежить від ступеня вираженості фіброзу. Еластичність печінки вимірюється в кПа та проводить кількісну оцінку фіброзу. Для кількісної оцінки стеатозу визначають контрольований параметр затування (CAP), який базується на властивостях ультразвуку при зворотному поширенні радіочастотних сигналів, що приймаються Фібросканом. Одиниці виміру CAP-dB/m.

Дослідження проводили в положенні пацієнтів на спині з максимальним відведенням правої руки. Трансдучер датчика встановлювали в VI-VIII правому міжребер'ї на рівні передньої, або середньопухової лінії в проекції правої долі печінки. Точну позицію датчика проводили за допомогою вікна ультразвукової візуалізації. Дослідження проводили на ділянці печінки, вільному від судинних структур, однорідної структури. У відповідності з рекомендаціями виробника виконували 10 вимірів, по результатах яких програмою обчислювали еластичність та CAP печінки.

Отримані параметри трактували наступним чином.

Дані еластометрії до 7,1 кПа відповідають стадії фіброзу F0-F1, від 7,1 до 8,7 кПа - стадії F1-F2, від 8,7 до 9,5 кПа - F2, від 9,5 до 12,5 кПа - F3, від 12,5 до 14,5 кПа - F3-F4 та вище за 14,5- F4 по шкалі Metavir.

Дані вимірювання показника CAP оцінювались, як зазначено у табл.

Таблиця

Оцінка ступеня стеатозу за даними CAP

Показник CAP	Ступінь стеатозу	Частка гепатоцитів із жировими включеннями за даними морфометрії
До 190 dB/m	S0	менш ніж 10 %
190-215 dB/m	S1	11-33 %
215-252 dB/m	S2	34-66 %
Вище за 252 dB/m	S3	67-100 %

Крім цього визначали активність гамма-глутамінотранспептидази (ГГТП) біохімічним методом.

За співвідношенням кількості норм ГГТП і ступеня стеатозу даними CAP визначали ступень активності: показник до 2 відповідає мінімальній активності стеатогепатиту, від 2,1 до 3 - помірній активності, вище за 3,1 - вираженій активності.

Ефективність запропонованого способу ілюструється прикладами.

Приклад 1. У пацієнтки С., 36 років, під час проходження ультразвукового дослідження були виявлені ознаки жирової дистрофії печінки: збільшення її розмірів, згладженість судинного малюнка, дистальне затування ультразвуку. При зборі анамнезу та додатковому обстеженні були виключені усі токсичні, інфекційні чинники жирового гепатозу, хвороби накопичення міді та заліза. За морфологічним дослідженням печінки - другий ступінь стеатозу (50 % гепатоцитів містили жирові включення) та виявлялась активність гістологічного запалення 2-го ступеня (сума балів за рахунковою шкалою для оцінки гістологічної активності стеатогепатиту - 3): 3 осередки внутрішньодольової запальної інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами, балонна дистрофія поодиноких гепатоцитів. При проведенні дослідження CAP на апараті FibroScan 502 touch результат становив 235 db/m, що відповідає стеатозу 2-го ступеня. При біохімічному аналізі виявлялось збільшення рівня ГГТП до 150 од./л, що становить 5 норм для жінок. Таким чином, коефіцієнт стеатогепатиту склав 2,5 (кількість норм ГГТП/ступінь стеатозу за даними CAP), що відповідає помірному ступеню стеатогепатиту. Це співпадає з даними, отриманими при морфологічному дослідженні.

Приклад 2. У хворого Б., 46 років, під час проходження ультразвукового дослідження були виявлені ознаки жирової дистрофії печінки: збільшення розмірів, згладженість судинного малюнка, дистальне затування ультразвуку. При зборі анамнезу та додатковому обстеженні були виключені усі токсичні, інфекційні чинники жирового гепатозу, хвороби накопичення міді та заліза. При визначенні показника НОМА була виявлена інсулінорезистентність, що дало змогу виставити діагноз "неалкогольна жирова хвороба печінки". За морфологічним дослідженням біоптату печінки виявлявся третій ступінь стеатозу (80 % гепатоцитів містили ліпідні включення) та активність гістологічного запалення мінімального або 1-го ступеня: 1 осередок

внутрішньодольової запальної інфільтрації поліморфноядерними лейкоцитами, балонна дистрофія поодиноких гепатоцитів. При проведенні дослідження CAP на апараті FibroScan 502 touch результат становив  $285 \text{ db/m}^2$ , що відповідає стеатозу 3-го ступеня. При біохімічному аналізі виявлялось мінімальне збільшення рівня ГГТП до 70 од./л, що становить 1,4 норми для чоловіків. Таким чином, коефіцієнт стеатогепатиту склав 0,5 (кількість норм ГГТП/ступінь стеатозу за даними CAP), що відповідає мініимальному ступеню стеатогепатиту. Це співпадає з даними, що отримані при морфологічному дослідженні.

Спосіб було застосовано до 52 хворих в клініці ІГНАМНУ.

Таким чином, метод має ряд переваг: малоінвазивний, технічно не складний, позбавлений ускладнень, швидко здійснений, недорогий у порівнянні з іншими режимами візуалізації. CAP-параметр в апараті FibroScan 502 touch орієнтований прицільно на печінку і може виконуватись оператором, який не має навичок використання ультразвукової візуалізації; у порівнянні з біопсією досліджує приблизно в 100 разів більший об'єм печінки; оцінюється разом з еластичністю печінки, яка корелює з фіброзом.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики активності стеатогепатиту у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, при якому проводять біохімічне дослідження крові з наступною оцінкою ступеня фіброзу, який **відрізняється** тим, що додатково вимірюють контрольований параметр ультразвукового затухання (CAP) на апараті FibroScan 502 Touch, після цього ступінь активності визначають за співвідношенням кількості норм гамма-глутамінотранспептидази і ступеня стеатозу за даними CAP: показник до 2 відповідає мінімальній активності стеатогепатиту, від 2,1 до 3 - помірній активності, вище за 3,1 - вираженій активності.

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

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