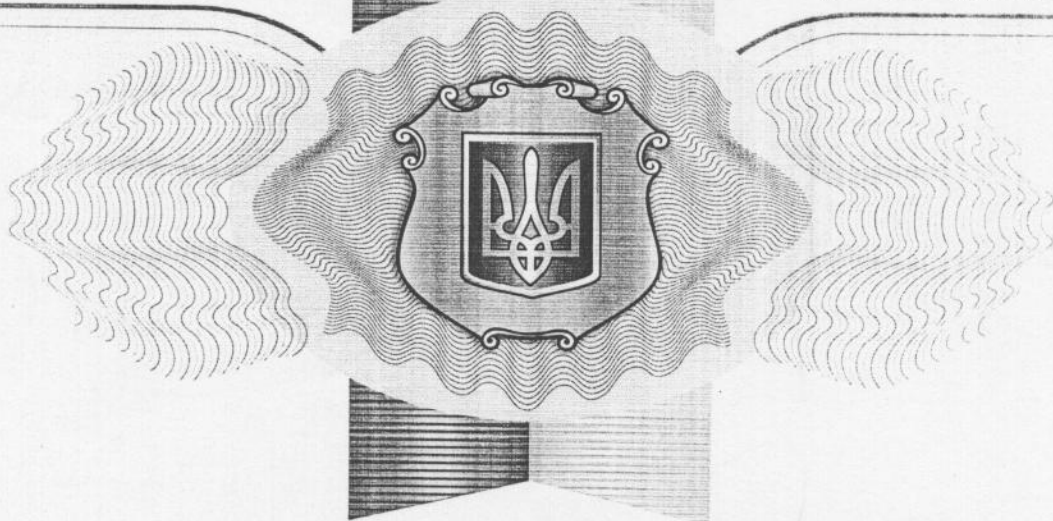


УКРАЇНА

UKRAINE



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 66816

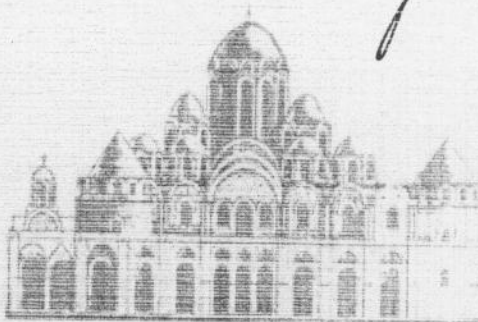
**СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ ЯК НАСЛІДКУ
ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **25.01.2012.**

Голова Державної служби
інтелектуальної власності України

М.В. Паладій



(19) UA

(51) МПК (2011.01)
G01N 33/00

(21) Номер заявки: u 2011 04300

(22) Дата подання заявки: 08.04.2011

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну модель: 25.01.2012

(46) Дата публікації відомостей
про видачу патенту та
номер бюлетеня: 25.01.2012,
Бюл. № 2

(72) Винахідники:

Козько Володимир
Миколайович, UA,
Соломенник Ганна Олегівна,
UA,
Могиленець Олена Іванівна,
UA,
Меркулова Ніна Федорівна,
UA,
Юрко Катерина
Володимирівна, UA,
Зоц Яна Вікторівна, UA,
Копійченко Ярослава
Ігорівна, UA

(73) Власник:

ХАРКІВСЬКИЙ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022,
Україна, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ ЯК НАСЛІДКУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб діагностики цирозу печінки як наслідку хронічного гепатиту С, що включає біохімічне дослідження крові з подальшим визначенням наявності цирозу, який відрізняється тим, що у сироватці крові визначають вміст гаптоглобіну і, якщо, при виключенні інших причин, що призводять до гіпогаптоглобінемії, його вміст 0,53 г/л або нижче, діагностують цироз печінки.

Пронумеровано, прошито металевими
люверсами та скріплено печаткою
2 арк.
25.01.2012



Уповноважена особа

(підпис)



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 66816

(13) U

(51) МПК (2011.01)

G01N 33/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ ЯК НАСЛІДКУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

1

2

(21) u201104300

(22) 08.04.2011

(24) 25.01.2012

(46) 25.01.2012, Бюл.№ 2, 2012 р.

(72) КОЗЬКО ВОЛОДИМИР МИКОЛАЙОВИЧ, СО-
ЛОМЕННИК ГАННА ОЛЕГІВНА, МОГИЛЕНЕЦЬ
ОЛЕНА ІВАНІВНА, МЕРКУЛОВА НІНА ФЕДОРІВ-
НА, ЮРКО КАТЕРИНА ВОЛОДИМИРІВНА, ЗОЦ
ЯНА ВІКТОРІВНА, КОПІЙЧЕНКО ЯРОСЛАВА ІГО-
РІВНА(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ(57) Спосіб діагностики цирозу печінки як наслідку
хронічного гепатиту С, що включає біохімічне до-
слідження крові з подальшим визначенням наяв-
ності цирозу, який **відрізняється** тим, що у сиро-
ватці крові визначають вміст гаптоглобіну і, якщо,
при виключенні інших причин, що призводять до
гіпогаптоглобінемії, його вміст 0,53 г/л або нижче,
діагностують цироз печінки.

Корисна модель належить до медицини, а са-
ме до інфекційних хвороб та гепатології, і може
бути використана для діагностики цирозу печінки
як наслідку хронічного гепатиту С.

Хронічний гепатит С (ХГС) є розповсюдженим
захворюванням з високим ризиком переходу до
цирозу печінки (ЦП). Цироз печінки при HCV-
інфекції має важливу особливість - у багатьох хво-
рих він характеризується безсимптомним перебі-
гом протягом досить тривалого часу, а також мож-
ливістю розвитку вираженого фіброзу печінки та
цирозу у хворих зі стабільно нормальною активніс-
тю аланінамінотрансферази (АЛТ). Тобто ЦП у
певної групи хворих на ХГС не може бути встано-
влений тільки на підставі стандартних клініко-
лабораторних даних. Проте своєчасна діагностика
ЦП у хворих на ХГС є важливою умовою призна-
чення адекватного лікування, що може зменшити
ризик розвитку ускладнень.

Достовірним методом оцінки морфологічних
змін у печінці є пункційна біопсія з наступним гі-
стологічним дослідженням тканини. Цей метод
вважають "золотим" стандартом діагностики. Од-
нак, поряд з багатьма перевагами, він має низку
суттєвих недоліків: інвазивність процедури; фізич-
ний та психологічний дискомфорт; ризик усклад-
нень, у тому числі летальних; існування обмежень
та протипоказань до виконання цієї маніпуляції;
неможливість завжди отримати адекватний об'єм
тканини; суб'єктивний характер оцінки гістологіч-
них даних; висока вартість; труднощі динамічного
спостереження тощо.

Поряд з цим, відомі неінвазивні способи діаг-
ностики ЦП у хворих на ХГС шляхом вивчення
лабораторних показників, які корелюють із морфо-
логічними змінами в печінці.

Так, наприклад, відомий спосіб діагностики ЦП
у хворих на ХГС на підставі визначення гіалуроно-
вої кислоти у сироватці крові пацієнта [Forns X.,
Ampurdanes S., Llovet J.M. et al. Identification of
chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by
a simple predictive model / Hepatology. - 2002. -
Vol. 36. - P. 986-940]. Рівень гіалуронової кислоти у
сироватці хворого на ХГС менше за 60 мг/л ви-
ключає значний фіброз печінки, у тому числі ци-
роз, 85 мг/л та вище вказує на швидкі темпи про-
гресування фіброзу, а рівень 110 мг/л та вище - на
ЦП. Але треба враховувати, що чутливість методу
складає лише 64,5 %, а сироватковий рівень гіалу-
ронової кислоти корелює не тільки з такими мор-
фологічними змінами у печінці як фіброз, а також
із ступенем запальних змін. Крім того, ця речовина
не є специфічною для печінки, а тому може визна-
чати фіброгенез у інших органах (підшлункова
залоза тощо).

Існує також спосіб діагностики ЦП, який пе-
редбачає визначення активності у сироватці крові
ферментів АЛТ та аспартатамінотрансферази
(АСТ) з наступним підрахуванням індексу
АСТ/АЛТ. Якщо цей показник більше ніж 1,16, у
хворого прогнозують наявність ЦП [Giannini E.,
Risso D., Botta F. et al. Validity and clinical utility of the
aspartate aminotransferase-alanine
aminotransferase ratio in assessing disease severity
and prognosis in patients with hepatitis C virus-

(13) U

(11) 66816

(19) UA

related chronic liver disease/ Arch. Intern. Med. - 2003. - Vol. 163. - P. 218-224]. Незважаючи на високу чутливість (81,3 %), цей спосіб має досить низьку специфічність (55,3 %). Треба враховувати, що використані у способі ферменти не є абсолютно печінково-специфічними, а також факт можливості перебігу ЦП за умов їх нормальної активності.

Відомо також використання як індикатора вираженого цирозу печінки хондрексу (YKL-40). Ця речовина є представником сімейства хітиназ (18-глікозилглідролаз), фактором росту фібробластів, рівень якої корелює зі стадією фіброзу печінки. Встановлено, що при ХГС сироватковий рівень YKL-40 більше за 284,8 нг/мл прогнозує наявність ЦП з чутливістю 80 % та специфічністю 71 % [Saitou Y., Shiraki K., Yamanaka Y. et al. Noninvasive estimation of liver fibrosis and response to interferon therapy by a serum fibrogenesis marker, YKL-40, on patients with HCV-associated liver disease / World J. Gastroenterol. - 2005. - Vol. 11. - P. 476-481]. Але ця речовина належить до прямих маркерів фіброзу, тобто не є печінково-специфічною, і тому може визначати цей процес у будь-якому органі. До того ж визначення YKL-40 у сироватці крові хворих не входить до обсягу стандартного обстеження, потребує спеціального дорогого обладнання та діагностикуму, тобто має суттєве обмеження у практичному повсякденному застосуванні.

Відомий спосіб неінвазивної діагностики цирозу печінки як наслідку ХГС на підставі визначення у сироватці крові хворих лізосомного ферменту макрофагального походження хітотриозидази. Спосіб оснований на взаємозв'язку між активністю лізосомних ферментів макрофагів та гепатоцитів у сироватці крові та процесами фіброгенезу у печінці і полягає у наступному. У хворого на хронічну HCV-інфекцію проводять забір венозної крові натще у суху пробірку, центрифугують, а потім відбирають сироватку. У сироватці хворого визначають рівень хітотриозидази (мкмоль/л МУФ/л за хв.) флуоресцентним методом з використанням субстрату 4-метилумбеліферил-бета-D-N, N',N'-триацетилхитотриозиду за Guo (Sigma, США). Для практично здорових осіб цей показник дорівнює $4,25 \pm 0,25$, у хворих на ХГС без ЦП - $5,7 \pm 0,7$ ($p < 0,05$), у хворих на ЦП як наслідок ХГС - $10,3 \pm 1,8$ ($p < 0,05$) [Волошина Н.Б., Юзько Ю.В., Короленко Т.А. и др. Изменение уровней лизосомных ферментов и металлопротеиназ в сыворотке крови у больных с HCV-инфекцией // Гепатологический форум. - 2007. - № 2. - С. 23-24].

Даний спосіб діагностики цирозу печінки як наслідку хронічного гепатиту С є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

Однак спосіб має низку недоліків. По-перше, це дуже дороге дослідження, що потребує спеціального обладнання, тому воно має дуже обмежене застосування. По-друге, дестабілізація мембран лізосом клітин, у першу чергу, притаманна запальному процесу, а не фіброгенезу, що в значній мірі знижує специфічність способу.

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

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі діагностики цирозу печінки як наслідку хронічного гепатиту С, що включає біохімічне дослідження крові з подальшим визначенням наявності цирозу, згідно з корисною моделлю, у сироватці крові визначають вміст гаптоглобіну і, якщо, при виключенні інших причин, що призводять до гіпогаптоглобінемії, його вміст 0,53 г/л або нижче, діагностують ЦП.

Технічний ефект корисної моделі, а саме підвищення точності діагностики ЦП у хворих на ХГС, обумовлений тим, що гаптоглобін - це білок (глікопротеїн), що синтезується у печінці. Його провідна біологічна роль полягає у зв'язуванні гемоглобіну, що вивільнюється з загинувших еритроцитів, тобто у збереженні організмом заліза. Продукція гаптоглобіну при фіброзі та, відповідно, вміст його у сироватці крові різко знижується. Цей показник з високою (95 %) вірогідністю прогнозує тяжкий фіброз печінки (цироз).

Спосіб виконують наступним чином: у хворого на хронічний гепатит С зранку до сніданку 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 гаптоглобіну відомим способом (колориметричним методом на фотометричному обладнанні, біохімічному аналізаторі тощо). За умови, що він дорівнює 0,53 г/л або нижче (при виключенні інших причин, що призводять до гіпогаптоглобінемії: гемоліз будь-якого генезу, генетичний дефіцит гаптоглобіну, фолієвої кислоти, спадковий сфероцитоз, застосування естрогенів, вагітність, штучні клапани серця, травми, гіперспленізм, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази), у хворого діагностують ЦП.

Особлива цінність способу пов'язана з його дешевизною та доступністю для хворого будь-якого матеріального статку.

Спосіб ілюструють наступні приклади його клінічного використання:

Приклад 1. Хвора Я., 40 років. Амбулаторно спостерігалась у гепатологічному центрі з діагнозом хронічний гепатит С, мінімальної активності. Генотип вірусу 1в. АЛТ - 11 МО/л. Вміст гаптоглобіну у сироватці крові - 1,56 г/л, що дозволило діагностувати відсутність цирозу печінки у хворої. На підставі системи "FibroMax", яка є сучасною альтернативою біопсії печінки, діагностовано F0, тобто відсутність фіброзу.

Приклад 2. Хворий Г., 43 років. Діагноз - хронічний гепатит С, помірної активності. АЛТ - 94 МО/л. Вміст гаптоглобіну у сироватці крові - 0,85 г/л, що свідчить про можливу наявність фіброзу печінки, але відсутність цирозу. На підставі системи "FibroMax" діагностовано F2, тобто помірний фіброз печінки у хворого, цироз відсутній.

Приклад 3. Хворий Т., 36 років. Діагноз - хронічний гепатит С, вираженої активності. АЛТ - 134 МО/л. Вміст гаптоглобіну у сироватці крові - 0,53 г/л, що свідчить про цироз печінки у хворого.

На підставі системи "FibroMax" діагностовано F4, тобто цироз.

Приклад 4. Хворий К., 63 років. Діагноз - хронічний гепатит С, слабкої активності. АЛТ - 74 МО/л.

Вміст гаптоглобіну у сироватці крові - 0,46 г/л, що свідчить про цироз печінки у хворого. На підставі системи "FibroMax" діагностовано F4, тобто цироз.