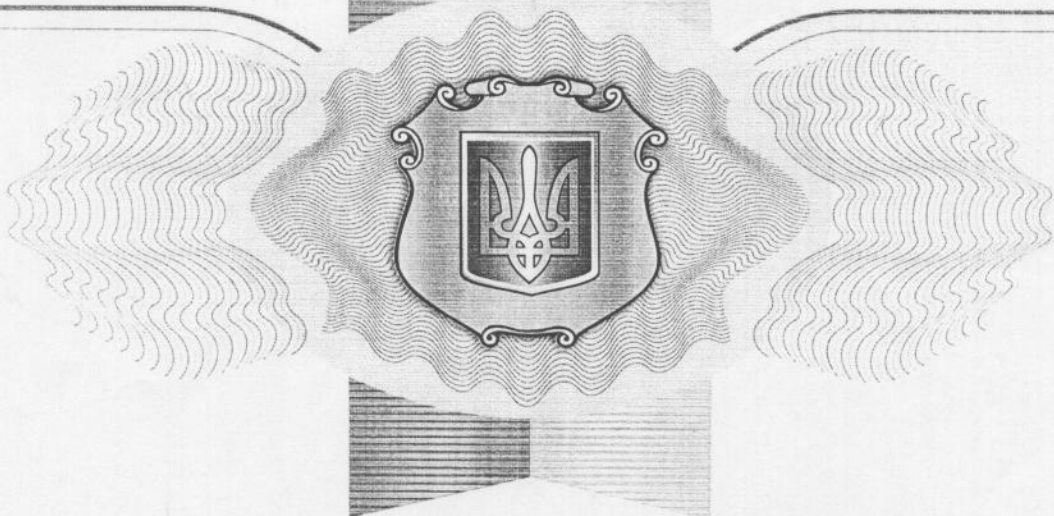


УКРАЇНА

UKRAINE



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 62791

СПОСІБ ОЦІНКИ АКТИВНОСТІ 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 12.09.2011.

Голова Державної служби
інтелектуальної власності України

М.В. Паладій





УКРАЇНА

(19) UA (11) 62791 (13) U
(51) МПК (2011.01)
G01N 33/00ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ АКТИВНОСТІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

1

2

(21) u201104277

(22) 08.04.2011

(24) 12.09.2011

(46) 12.09.2011, Бюл. № 17, 2011 р.

(72) КОЗЬКО ВОЛОДИМИР МИКОЛАЙОВИЧ, СО-
ЛОМЕННИК ГАННА ОЛЕГІВНА, БОНДАР ОЛЕК-
САНДР ЄВГЕНІЙОВИЧ, ЮРКО КАТЕРИНА ВОЛО-
ДИМИРІВНА, ВІНОКУРОВА ОЛЬГА
МИКОЛАЇВНА, ТКАЧЕНКО ВІТАЛІЙ ГРИГОРОВИЧ,
ГАВРИЛОВ АНАТОЛІЙ ВІКТОРОВИЧ
(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб оцінки активності хронічного гепатиту С, що включає дослідження крові з кількісною оцінкою ступеня активності запального процесу в печінці, який відрізняється тим, що визначають

активність аланінамінотрансферази (АлАТ) та гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ) у сироватці крові, потім розраховують індекс активності за формулою:

$$IA = (AlAT + GGT) / 100,$$

де ІА - індекс активності; АлАТ - активність ферменту аланінамінотрансферази у сироватці крові, МО/л; ГГТ - активність ферменту гамма-глутамілтранспептидази у сироватці крові, МО/л; 100 МО/л - сума максимальних нормальних значень АлАТ та ГГТ, МО/л і, якщо цей показник дорівнює або менше 1,2, активність процесу оцінюють як слабку, якщо він більший за 1,2, але менший за 2,2 - як помірну, якщо дорівнює або більший за 2,2 - як виражену.

Корисна модель належить до медицини, а саме - до інфекційних хвороб та гепатології, і може бути використана для оцінки активності хронічного гепатиту С.

Хронічний гепатит С (ХГС) є розповсюдженим захворюванням. Так, за даними ВООЗ, вірусом гепатиту С (HCV) у світі інфіковано понад 900 млн. населення, у тому числі з ознаками хронічного гепатиту щонайменше 350 млн., внаслідок чого 10 млн. з них щорічно вмирає. В промислово розвинених країнах HCV-інфекція спричиняє 70 % усіх хронічних гепатитів, 40 % цирозів печінки та 60 % випадків гепатоцелюлярної карциноми у термінальній стадії.

Адекватна оцінка стану гепатобіліарної системи, у тому числі активності запального процесу, дозволяє не тільки прогнозувати перебіг хронічного гепатиту, але й своєчасно призначати етіотропне та патогенетичне лікування.

Достовірним методом оцінки ступеня активності хронічних гепатитів є пункційна біопсія печінки з наступним морфологічним дослідженням тканини. Цей метод вважають «золотим» стандартом діагностики. Однак це інвазивний метод, що створює труднощі для динамічного спостереження. Крім цього, на сьогодні пункційна біопсія печінки доступна не усім, хто має в ній потребу, так як вона повинна проводитися лише у спеціалізованих стаці-

онарах дипломованими фахівцями; існують обмеження та протипоказання до виконання цієї маніпуляції, можливі ускладнення. І, нарешті, це дорога та болюча процедура.

Наряду з цим, існують неінвазивні способи оцінки активності хронічного гепатиту С шляхом визначення клініко-лабораторних показників, які корелюють з морфологічними змінами в печінці.

Так, наприклад, відомий спосіб диференційної діагностики хронічного активного гепатиту і хронічного персистуючого гепатиту на підставі визначення рівня фібронектину (ФН) у плазмі крові хворих методом імуноферментного аналізу [Патент № 1702309 А1, SU, G01N 33/48, Спосіб диференційної діагностики хронического активного и хронического персистирующего гепатита]. Спосіб здійснюють наступним чином. У хворого з передбаченим хронічним гепатитом у стадії загострення зранку до сніданку здійснюють забір венозної крові у кількості 10-20 мл. Потім визначають показники коагулограми, рівні білірубину, трансаминаз, лужної фосфатази, загального білка та його фракцій, імуноглобулінів, Т- та В-лімфоцитів крові, осадкові проби, вивчають клінічний аналіз крові і при наявності змін цих показників відносно норми діагностують хронічний гепатит у стадії загострення. Після цього додатково вимірюють рівень ФН у плазмі крові імуноферментним методом. Для досліджен-

UA (11) 62791 (13) U

ня досить 0,01 мл плазми. При зниженні рівня ФН у 1,25 разу і менше відносно норми діагностують хронічний персистуючий гепатит, а при зниженні у 1,65 разу і більше - хронічний активний гепатит.

Проте цей спосіб має ряд недоліків, які обмежують його застосування у хворих на ХГС. По-перше, спосіб передбачає визначення ФН лише у стадії загострення, при свідомо підвищених значеннях аланінамінотрансферази (АлАТ) та інших лабораторних показників, чого у хворих на ХГС може не бути. По-друге, здійснення способу можливо лише при наявності спеціального обладнання для проведення імуноферментного аналізу та комерційних тест-систем, які дорого коштують.

Існує спосіб діагностики активності запального процесу, який ґрунтується на оцінці хемокінетичної здатності нейтрофілів периферичної крові з розрахунком відсотка нейтрофілів з амебоїдним випинанням цитоплазми [Патент № 2049996, RU, C1, G01 N 33/48, Спосіб діагностики активності запального процесу]. Спосіб здійснюють наступним чином. При надходженні хворого до стаціонару виконують забір периферичної крові і здійснюють постановку реакції за підрахунком нейтрофілів, які спонтанно пошкоджені. Незважаючи на свої позитивні якості (простота у виконанні, відсутність необхідності спеціального обладнання, об'єктивність) спосіб має ряд недоліків: низька специфічність, не враховує формені елементи крові, які безпосередньо впливають та обумовлюють морфологічну активність печінкового процесу; наростання відсотка клітин з амебоїдним випинанням відбувається паралельно з підвищенням рівня АлАТ і не контролюється проведенням пункційної біопсії печінки.

Відомо також використання як індикатора гістологічних показників у хворих на ХГС рівня сироваткових жовчних кислот. Встановлено, що у хворих на ХГС з показниками сироваткових жовчних кислот більше 10 ммоль/л до лікування відмічалась статистично достовірна кореляція між зменшенням рівня сироваткових жовчних кислот та ступенем гістологічних змін у тканині печінки. Зниження сироваткових жовчних кислот є більш точним, ніж зміни збоку інших показників під час лікування [Shima T., Tada., H. Morimoto et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2000. - Vol. 15, № 3. - P. 294-299.]. Проте слід враховувати, що цей спосіб не дозволяє виявити активність процесу до початку терапії, а тому потребує первісного виконання пункційної біопсії печінки; визначення сироваткових жовчних кислот виконується на спеціальному обладнанні, не належить до рутинних методів дослідження і, таким чином, має обмежену доступність.

Відомий спосіб оцінки ступеня активності хронічного гепатиту на підставі даних динамічної міжфазної тензіореометрії. Спосіб оснований на взаємозв'язку показників тензіореометрії, що відбувають зміни збоку сурфактантної системи крові, та ступенем активності хронічного гепатиту і полягає у наступному. У хворих на хронічний гепатит вивчають поверхневий натяг сироватки крові за допомогою комп'ютерного тензіометра МРТ2 (Лауда, Німеччина). На тензіограмах (кривих за-

лежності поверхневого натягу від часу) визначають крапки, що відповідають $t = 0,01c(\sigma_1), t = 1c(\sigma_2)$ і $t = \infty(\sigma_3)$. Крім того, підраховують кут нахилу кривої (λ) у координатах σ , а також σ_4 - рівноважне значення поверхневого натягу, тангенс кута нахилу прямої (λ_2), визначають величину в'язкоеластичності рівноважного моношару (ϵ), час релаксації і складу моношару після стресової деформації (τ). Потім розраховують інтегральний показник дзета (ξ) за формулою:

$$\xi = 1 - \cos \left[\frac{1}{4} \times \sqrt{\Sigma (\sigma^2 \tau \epsilon - \sigma)^2} \right],$$

де σ - поверхневий натяг, мН/м, індекс пз - для практично здорових осіб.

Для практично здорових осіб показник ξ дорівнює $0,74 \pm 0,14$, у осіб з мінімальною активністю хронічного гепатиту - $1,08 \pm 0,09$ ($p < 0,05$), з помірною - $1,39 \pm 0,08$ ($p < 0,05$) і вираженою - $1,56 \pm 0,08$ ($p < 0,05$) [Путінцев В. Г., Козлова Н. В. Діагностичні критерії активності та прогнозування перебігу хронічних гепатитів / Проблеми епідеміології, діагностики, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб. - Київ, 2002. - С. 281-285.].

Даний спосіб оцінки активності хронічного гепатиту С є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано за найближчий аналог.

Однак спосіб має ряд недоліків: необхідність спеціального обладнання, яке дорого коштує, трудомісткість та громіздкість математичних розрахунків, неспецифічність і, нарешті, він не враховує активність печінкових ферментів, що відбивають стан морфологічних змін і, таким чином, безпосередньо пов'язані з ними.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі покладено задачу підвищення точності оцінки активності запального процесу в печінці хворих на ХГС.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі оцінки активності хронічного гепатиту С, що включає дослідження крові з кількісною оцінкою ступеня активності запального процесу в печінці, згідно з корисною моделлю, визначають активність АлАТ та гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ) у сироватці крові, потім розраховують індекс активності за формулою:

$$IA = (AlAT + GGT) / 100,$$

де IA - індекс активності; АлАТ - активність ферменту аланінамінотрансферази у сироватці крові, МО/л; ГГТ - активність ферменту гамма-глутамілтранспептидази у сироватці крові, МО/л; 100 МО/л - сума максимальних нормальних значень АлАТ та ГГТ, МО/л і, якщо цей показник дорівнює або менше 1,2, активність процесу оцінюють як слабку, якщо він більший за 1,2, але менший за 2,2 - як помірну, якщо дорівнює або більший за 2,2 - як виражену.

Технічний ефект корисної моделі, а саме підвищення точності оцінки активності запального процесу в печінці хворих на ХГС, обумовлений тим, що у хворих визначають активність фермен-

тів, які з високою точністю відображають активність запального процесу в печінці. Розмежування ступенів активності у хворих на ХГС має принципове значення, так як за слабкої активності гістологічного процесу хворим не показана етіотропна протівірусна терапія, а при помірній та вираженій - призначення її є необхідним. Крім того, зменшення ступеня активності процесу на фоні терапії свідчить про її ефективність та доцільність подальшого використання (тривалість лікування хворих на ХГС складає 6-12, а іноді 24 місяці). Дослідження активності застосованих ферментів показано усім хворим на ХГС, тому запропонований спосіб не вимагає спеціальних досліджень і є досить доступним.

Спосіб виконують наступним чином: У хворого на хронічний гепатит С зранку до сніданку проводять забір венозної крові у кількості 5 мл у суху пробірку. Кров відстоюють, потім центрифугують протягом 20 хв. Піпеткою відбирають сироватку, у якій визначають активність ферментів АлАТ та ГГТ відомим способом (колориметричним методом на фотометричному обладнанні, біохімічному аналізаторі, імунотурбидиметричним методом тощо).

Потім розраховують індекс активності за формулою:

$$IA = (AlAT + GGT) / 100,$$

де IA - індекс активності; АлАТ - активність ферменту аланінамінотрансферази у сироватці крові, МО/л; ГГТ - активність ферменту гамма-глутамілтрансептидази у сироватці крові, МО/л; 100 МО/л - сума максимальних нормальних значень АлАТ та ГГТ, МО/л і, якщо цей показник дорівнює або менше 1,2, активність процесу оцінюють

як слабку, якщо він більший за 1,2, але менший за 2,2 - як помірну, якщо дорівнює або більший за 2,2 - як виражену.

Спосіб ілюструють наступні приклади його клінічного застосування:

Приклад 1. Хворий Д., 32 років. Знаходився під амбулаторним наглядом у гепатологічному центрі з діагнозом хронічний гепатит С, слабкої активності. Генотип вірусів. АлАТ - 62 МО/л, ГГТ - 34 МО/л. Розрахований $IA = (62 \text{ МО/л} + 34 \text{ МО/л}) / 100 \text{ МО/л} = 0,96$, що відповідає слабкому ступеню активності хронічного гепатиту. На підставі системи «FibroMax», яка є сучасною альтернативою біопсії печінки, діагностовано А1 за шкалою METAVIR, тобто слабкий (мінімальний) ступінь гістологічної активності.

Приклад 2. Хворий В., 33 років. Знаходився під амбулаторним наглядом у гепатологічному центрі з діагнозом хронічний гепатит С, слабкої активності. АлАТ - 68 МО/л, ГГТ - 145 МО/л. Розрахований $IA = (68 \text{ МО/л} + 145 \text{ МО/л}) / 100 \text{ МО/л} = 2,13$, що відповідає помірному ступеню активності хронічного гепатиту. На підставі системи «FibroMax» діагностовано А2 за шкалою METAVIR, тобто помірний ступінь гістологічної активності.

Приклад 3. Хвора Б., 55 років. Знаходилась під амбулаторним наглядом у гепатологічному центрі з діагнозом хронічний гепатит С, помірної активності. АлАТ - 139 МО/л, ГГТ - 90 МО/л. Розрахований $IA = (139 \text{ МО/л} + 90 \text{ МО/л}) / 100 \text{ МО/л} = 2,29$, що відповідає вираженому ступеню активності хронічного гепатиту. На підставі системи «FibroMax» діагностовано А3 за шкалою METAVIR, тобто виражений ступінь гістологічної активності.

(19) UA

(51) МПК (2011.01)
G01N 33/00

(21) Номер заявки: u 2011 04277

(22) Дата подання заявки: 08.04.2011

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.09.2011

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 12.09.2011, Бюл. № 17

(72) Винахідники:

Козько Володимир
Миколайович, UA,
Соломенник Ганна Олегівна,
UA,
Бондар Олександр
Євгенійович, UA,
Юрко Катерина
Володимирівна, UA,
Винокурова Ольга
Миколаївна, UA,
Ткаченко Віталій
Григорович, UA,
Гаврилов Анатолій
Вікторович, UA

(73) Власник:

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

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ОЦІНКИ АКТИВНОСТІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб оцінки активності хронічного гепатиту С, що включає дослідження крові з кількісною оцінкою ступеня активності запального процесу в печінці, який відрізняється тим, що визначають активність аланінамінотрансферази (АлАТ) та гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ) у сироватці крові, потім розраховують індекс активності за формулою:

$$IA = (AlAT + GGT) / 100,$$

де ІА - індекс активності; АлАТ - активність ферменту аланінамінотрансферази у сироватці крові, МО/л; ГГТ - активність ферменту гамма-глутамілтранспептидази у сироватці крові, МО/л; 100 МО/л - сума максимальних нормальних значень АлАТ та ГГТ, МО/л і, якщо цей показник дорівнює або менше 1,2, активність процесу оцінюють як слабку, якщо він більший за 1,2, але менший за 2,2 - як помірну, якщо дорівнює або більший за 2,2 - як виражену.

Пронумеровано, прошито металевими
люверсами та скріплено печаткою
2 арк.
12.09.2011



Уповноважена особа

(підпис)