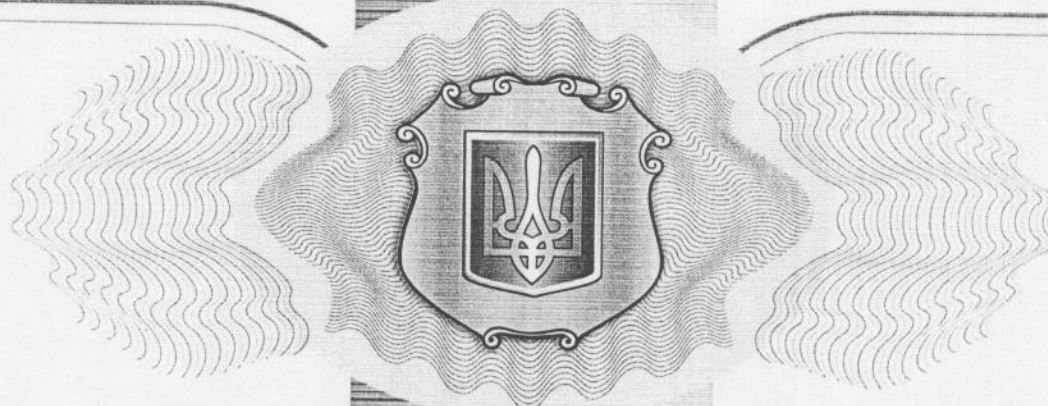


УКРАЇНА

UKRAINE



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 62792

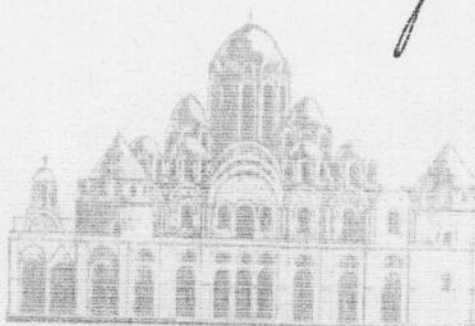
СПОСІБ ОЦІНКИ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ
ГЕПАТИТІ С

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) 62792

(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 ОЦІНКИ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ С

1

(21) u201104282

(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, МОГИЛЕНЕЦЬ ОЛЕНА
ІВАНІВНА, ЗАГОРОДНЄВА ОКСАНА ВОЛОДИМИ-
РІВНА, АНЦИФЕРОВА НАТАЛІЯ ВІКТОРІВНА
(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ(57) Спосіб оцінки фіброзу печінки, що включає
біохімічне дослідження крові з наступною оцінкою
ступеня фіброзу, який відрізняється тим, що у

2

сироватці крові пацієнта визначають вміст альфа-
2-макроглобуліну (A2M) та активність ферменту
гама-глутамілтранспептидази (ГГТ), потім розра-
ховують індекс фіброзу за формулою:

$$IF = (A2M \times 100 + ГГТ) / 100,$$

де IF - індекс фіброзу; A2M - вміст у сироватці
крові альфа-2-макроглобуліну, г/л; ГГТ - активність
гама-глутамілтранспептидази у сироватці крові,
МО/л і, якщо цей показник дорівнює або менш за
3, відзначають відсутність або слабкий фіброз (F0,
0-1), при значенні від 3 до 4,5 включно - помірний
фіброз (F2), при значенні від 4,5 до 5,2 включно -
виражений фіброз (F3), при значенні більш за 5,2 -
цироз (F4) за шкалою METAVIR.

Корисна модель належить до медицини, а саме - до інфекційних хвороб та гепатології, і може бути використана для оцінки фіброзу печінки при хронічному гепатиті С.

Адекватна оцінка стану гепатобіліарної системи, у тому числі наявності та стадії фіброзу печінки, дозволяє не тільки прогнозувати перебіг хронічного гепатиту, але й своєчасно призначати етіотропне та патогенетичне лікування.

Достовірним методом оцінки морфологічних змін у печінці 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 стаціонарах дипломованими фахівцями; існують обмеження та протипоказання до виконання цієї маніпуляції, можливі ускладнення, це дорога та болюча процедура.

Зміни паренхіми печінки оцінюють за допомогою ультразвукового дослідження [Шипов О.Ю., Сюткин В.Е., Милехин А.П. и др. Ультразвуковое исследование при определении стадии хронических диффузных заболеваний печени // Врач. - 2006. - № 7. - С. 49-52]. Але цей метод поряд із простотою виконання та доступністю має низку

недоліків. Ультразвукове дослідження дозволяє виявляти зміни паренхіми печінки, що зумовлені значним та тяжким фіброзом, тобто вже на стадії цирозу на підставі нерівних контурів печінки, ознак портальної гіпертензії тощо. Дані методу у значній мірі залежать від лікаря, що проводить маніпуляцію. Крім того, підвищення ехогенності печінки може спостерігатися не тільки при вираженому фіброзі, а й при значному стеатозі, який трапляється у 40 % хворих на хронічний гепатит С (ХГС).

Відомий також спосіб оцінки фіброзу печінки на підставі визначення еластичності печінки методом короточасної еластографії. Спосіб оснований на залежності швидкості розповсюдження хвиль, що генеруються спеціальним приладом (апарат «ФіброСкан»), від еластичності печінкової тканини, яка, у свою чергу, залежить від ступеня морфологічних змін і полягає у наступному. У хворих на ХГС виконують еластографію печінки апаратом «ФіброСкан». Проводять 10 замірів на глибині 25-65 мм від поверхні шкіри. Середнє значення характеризує еластичний модуль печінки, результат наводять у кілоПаскалях (кПа). Середні показники еластографії склали при стадіях фіброзу за шкалою METAVIR: при F0 (фіброз відсутній) - 5,2 кПа, при F1 (слабкий фіброз) - 6,4 кПа, при F2 (помірний фіброз) - 8,5 кПа, при F3 (виражений фіброз) - 10,8 кПа, при F4 (цироз) -

(19) UA (11) 62792 (13) U

24,5 кПа [Буеверов А.О., Воликовский Л.Я., Тесаева Е.В. Эластография - новый метод неинвазивной диагностики фиброза печени // Гепатологический форум. - 2007. - № 2. - С. 14-18]. Поряд з безсумнівними перевагами способу (неінвазивне та не болюче дослідження, що не має протипоказань, не потребує додаткової підготовки хворого, здійснюється протягом лише 5-7 хвилин, дозволяє проводити спостереження у динаміці) він має певні недоліки. По-перше, на результаті методу впливатиме наявність жирової дистрофії гепатоцитів, яка змінює щільність печінки, тобто цей спосіб не може бути застосований у хворих з метаболічним синдромом (ожирінням), а також при вузьких міхреберних проміжках, при наявності асцитів.

Існує спосіб діагностики фіброзу печінки у хворих на ХГС на підставі визначення гіалуронової 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 менш за 60 мг/л виключає значний фіброз печінки, у тому числі цироз, 85 мг/л та вище вказує на швидкі темпи прогресування фіброзу, а рівень 110 мг/л та вище - на цироз печінки. Але треба враховувати, що чутливість методу складає лише 64,5 %, він не дозволяє визначати початкові фібротичні зміни, а сироватковий рівень гіалуронової кислоти корелює не тільки з такими морфологічними змінами у печінці як фіброз, а також із ступенем запалення. Крім того, ця речовина не є специфічною для печінки, а тому може визначати фіброгенез у інших органах (підшлункова залоза тощо).

Відомий також спосіб діагностики фіброзу печінки у хворих на ХГС на підставі визначення імуноферментним методом сироваткового рівня колагену IV типу та його фрагментів, що достовірно корелює зі ступенем фіброзу печінки [Murawaki Y., Koda M., Okamoto K. et al. Diagnostic value of serum type IV collagen test in comparison with platelet count for predicting the fibrotic stage in patients with chronic hepatitis // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2001 - Vol. 16. - P. 777-781]. У хворих на ХГС рівень колагену IV типу більш за 110 мг/мл у сироватці крові свідчить про помірний (стадія F2), більш за 130 мг/мл - про виражений фіброз печінки (стадія F3).

Даний спосіб оцінки фіброзу печінки при хронічному гепатиті 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 деякі обмеження у широкому застосуванні. По-перше, колаген IV типу належить до прямих серологічних маркерів фіброзу, тобто не є специфічним щодо ураження саме печінки. По-друге, рівень його може збільшуватися також при запаленні.

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

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі

оцінки фіброзу печінки, що включає біохімічне дослідження крові з наступною оцінкою ступеня фіброзу, згідно з корисною моделлю, у сироватці крові пацієнта визначають вміст альфа-2-макроглобуліну (A2M) та активність ферменту гама-глутамілтранспептидази (ГГТ), потім розраховують індекс фіброзу за формулою:

$$IF = (A2M \times 100 + ГГТ) / 100,$$

де IF - індекс фіброзу; A2M - вміст у сироватці крові альфа-2-макроглобуліну, г/л; ГГТ - активність гама-глутамілтранспептидази у сироватці крові, МО/л і, якщо цей показник дорівнює або менш за 3, відзначають відсутність або слабкий фіброз (F0, 0-1), при значенні від 3 до 4,5 включно - помірний фіброз (F2), при значенні від 4,5 до 5,2 включно - виражений фіброз (F3), при значенні більш за 5,2 - цироз (F4) за шкалою METAVIR.

Технічний ефект корисної моделі, а саме підвищення точності оцінки фіброзу печінки у хворих на ХГС, обумовлений специфічністю показників, які визначаються, для оцінки морфологічних змін у печінці. Слід підкреслити, що діагностика наявності та стадії фіброзу печінки у хворих на ХГС має дуже важливе, а іноді принципове значення, бо цей фактор визначає прогноз захворювання у цілому, тактику ведення пацієнта, необхідність призначення протівірусного лікування та можливість досягнення стійкої відповіді, належить до критеріїв ефективності як етіотропної, так і патогенетичної терапії. До того ж, визначення біохімічних показників, що використані у способі, є досить доступним (як з позиції технічного виконання, так і з економічного боку), а формула розрахунку індексу проста. Тому запропонований спосіб оцінки фіброзу печінки при ХГС можна вважати таким, що легко відтворюється та не має обмежень у практичному застосуванні.

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 вміст A2M методом електрохемолюмінесценції та активність ферменту ГГТ імунотурбидиметричним методом або іншими відомими способами.

Потім розраховують індекс фіброзу за формулою:

$$IF = (A2M \times 100 + ГГТ) / 100,$$

де IF - індекс фіброзу; A2M - вміст у сироватці крові альфа-2-макроглобуліну, г/л; ГГТ - активність гама-глутамілтранспептидази у сироватці крові, МО/л. Якщо цей показник дорівнює або менш за 3 - відзначають відсутність або слабкий фіброз (F0, 0-1), при значенні від 3 до 4,5 включно - помірний фіброз (F2), при значенні від 4,5 до 5,2 включно - виражений фіброз (F3), при значенні більш за 5,2 - цироз (F4) за шкалою METAVIR.

Спосіб ілюструють наступні приклади його клінічного застосування:

Приклад 1. Хвора Л., 36 років. Амбулаторно спостерігалась у гепатологічному центрі з діагнозом хронічний гепатит С, мінімальної активності. Генотип вірусу 1в. Активність у сироватці крові АЛТ - 33 МО/л, ГГТ - 87 МО/л.

Вміст А2М у сироватці крові - 1,82 г/л. Розрахований $IF = (1,82 \times 100 + 87) / 100 = 2,69$, що відповідає слабкому фіброзу (F1) або його відсутності. На підставі системи «FibroMax», яка є сучасною альтернативою біопсії печінки, діагностовано F1, тобто слабкий фіброз за системою METAVIR.

Приклад 2. Хворий Г., 43 роки. Амбулаторно спостерігався у гепатологічному центрі з діагнозом хронічний гепатит С, помірної активності. Активність у сироватці крові АЛТ - 94 МО/л, ГГТ - 68 МО/л. Вміст А2М - 3,3 г/л. Розрахований $IF = (3,3 \times 100 + 68) / 100 = 3,98$, що відповідає помірному фіброзу (F2). На підставі системи «FibroMax» діагностовано F2, тобто помірний фіброз за системою METAVIR.

Приклад 3. Хворий Т., 36 років. Амбулаторно спостерігався у гепатологічному центрі з діагнозом хронічний гепатит С, вираженої активності. Активність у сироватці крові АЛТ - 134 МО/л, ГГТ - 162 МО/л. Вміст А2М у сироватці крові - 3,6 г/л. Розрахований $IF = (3,6 \times 100 + 162) / 100 = 5,22$, що

відповідає тяжкому фіброзу - цирозу печінки (F4). На підставі системи «FibroMax» діагностовано F4, тобто цироз.

Приклад 4. Хворий В., 43 роки. Амбулаторно спостерігався у гепатологічному центрі з діагнозом хронічний гепатит С, вираженої активності. АЛТ - 102 МО/л, ГГТ - 196 МО/л. Вміст А2М у сироватці крові - 3,2 г/л. Розрахований $IF = (3,2 \times 100 + 196) / 100 = 5,16$, що відповідає вираженому фіброзу печінки (F3). На підставі системи «FibroMax» діагностовано F3, тобто виражений фіброз.

Приклад 5. Хвора Б., 54 років. Амбулаторно спостерігалась у гепатологічному з діагнозом хронічний гепатит С, мінімальної активності. Активність у сироватці крові АЛТ - 33 МО/л, ГГТ - 32 МО/л. Вміст А2М у сироватці крові - 1,57 г/л. Розрахований $IF = (1,57 \times 100 + 32) / 100 = 1,79$, що відповідає слабкому фіброзу або його відсутності (F0-1). На підставі системи «FibroMax» діагностовано F0, тобто відсутність фіброзу.

- (21) Номер заявки: **u 2011 04282**
- (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,
Могиленець Олена Іванівна, UA,
Загороднєва Оксана Володимирівна, UA,
Анциферова Наталія Вікторівна, UA

- (73) Власник:
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
 пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022, Україна, UA

- (54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ОЦІНКИ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ С

- (57) Формула корисної моделі:

Спосіб оцінки фіброзу печінки, що включає біохімічне дослідження крові з наступною оцінкою ступеня фіброзу, який відрізняється тим, що у сироватці крові пацієнта визначають вміст альфа-2-макроглобуліну (A2M) та активність ферменту гама-глутамілтранспептидази (ГГТ), потім розраховують індекс фіброзу за формулою:

$$ІФ = (A2M \times 100 + ГГТ) / 100,$$

де ІФ - індекс фіброзу; A2M - вміст у сироватці крові альфа-2-макроглобуліну, г/л; ГГТ - активність гама-глутамілтранспептидази у сироватці крові, МО/л і, якщо цей показник дорівнює або менш за 3, відзначають відсутність або слабкий фіброз (F0, 0-1), при значенні від 3 до 4,5 включно - помірний фіброз (F2), при значенні від 4,5 до 5,2 включно - виражений фіброз (F3), при значенні більш за 5,2 - цироз (F4) за шкалою METAVIR.

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



Уповноважена особа

(підпис)