



МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **133044** (13) **U**  
(51) МПК  
**G01N 33/48** (2006.01)

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

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2018 09515</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>21.09.2018</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.03.2019</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.03.2019, Бюл.№ 6</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Незгода Ірина Іванівна (UA), Мороз Лариса Василівна (UA), Сінгх Шайлендра (UA), Сінгх Оксана Олександрівна (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</b></p>
---	--

**(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ В НА ТЛІ ОНКОПАТОЛОГІЇ**

**(57) Реферат:**

Спосіб визначення ступеня фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом В на тлі онкопатології включає визначення лабораторного показника остеопонтину плазми крові методом імуноферментного аналізу з використанням набору Human Osteopontin Quantikine ELISA Kit (R&D, Великобританія) і при значенні показника остеопонтину більше 248,20 нг/мл у дітей з хронічним гепатитом В в стадії ремісії лімфобластного лейкозу діагностують фіброз печінки  $\geq F1$ .

**UA 133044 U**



Корисна модель належить до медицини, зокрема до інфекційних хвороб, а саме до методів діагностики фібротичних змін печінки у дітей, шляхом визначення концентрації остеопонтину у плазмі крові. Може бути використана як метод ранньої діагностики фібротичних змін в печінці, а також ефективності проведеної терапії у пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом В на тлі онкопатології (ХГВ).

Швидкість прогресування ХГВ у дітей визначається особливостями фіброгенезу в печінці. Темпи прогресування фіброзу печінки є індивідуальними і визначаються як факторами хазяїна, вірусу (генотип вірусу, вірусне навантаження), так і наявністю супутньої патології [Березенко В.С., 2007; Трепоetal. Е., 2011].

Сьогодні актуальним є пошук методик, спрямованих саме на діагностику фібротичних змін у печінці. Існує багато методів для діагностики ступеня фіброзу печінки, однак більшість з них не використовуються або обмежено використовуються в педіатрії, хоча за даним літератури процес фіброзу часто розвивається і у дітей.

Всі методи діагностики фіброзу печінки можна розділити на інвазивні та неінвазивні методи. "Золотим стандартом" в діагностиці фіброзу залишається біопсія печінки, яка належить до інвазивних методів. Проте, цей метод у дітей має суттєві обмеження, обумовлені об'єктивними та суб'єктивними причинами (відсутністю кваліфікованих кадрів, частими відмовами через високий ризик травматизму і розвиток важких ускладнень, часті розбіжності результатів гістологічного дослідження) [Анастасий І.А., 2009; Березенко В.С, Царьова О.В., 2016]. Крім того, дана методика не підходить для масового обстеження пацієнтів з вперше виявленими маркерами ХГВ, а також моніторингу хворих під час та після проведеної противірусної терапії.

Саме тому обґрунтованим є використання неінвазивних методів оцінки фіброзу. В науково-практичних цілях все частіше використовують прямі (колаген I, III, IV типів, гіалуронова кислота, ламінін та його фрагменти, YKL-40, металопротеїнази та їх інгібітори, цитокіни та ін.) і непрямі (АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТ, загальний білірубін, альфа-2-макроглобулін, гаптоглобін, феритин та ін.) біохімічні маркери. Більшість сироваткових маркерів мають низьку специфічність щодо процесів фіброгенезу в печінці, адже можуть відображати аналогічний процес будь-якої іншої локалізації, одні опосередковано вказують на стадію фіброза, інші інформативні в пізніх стадіях фіброзу, а також є малодоступними широкому колу пацієнтів на етапі скринінгу [Сірчак Є.С., Петричко О.І., Івачевський М.М., Архій Е.Й., Русин В.І., 2012; Ніколаєнко В.Б., 2017]. Останнім часом для визначення стадії фіброзу все більше стали використовуватися тести по спеціально розроблених формулах (Forns, FibroTest, FibroIndex, APRI, FIB-4, HALT-C, MDA, GUCI, PGA, PGAA, FPI) [Царьова О.В, 2017; Hind I., 2014; Пирогова І.Ю., 2012]. Однак і надалі триває вивчення нових біомаркерів фібротичних змін у печінці, які б могли використовуватись у педіатрії та володіти високою інформативністю, специфічністю та чутливістю. Одним з таких біохімічних маркерів є остеопонтин (ОПН). ОПН є маркером запалення в печінці та має профібротичну активність. Крім того, ОПН є чутливим неінвазивним біомаркером щодо прогнозу виникнення фіброзу та його прогресування [Samy A., 2015; Wen Y, 2016; Matsue Y, 2015].

Найближчим аналогом є пат. № 02475 України, МПК G01N 33/48 Спосіб прогнозування перебігу хронічного вірусного гепатиту С у дітей / Березенко В.С., Царьова О.В., Діба М.Б.; заявл. 14.03.2016; опубл. 25.05.2016, Бюл. № 10.

В основу корисної моделі поставлено задачу довести можливість діагностики ранньої стадії фіброзу у дітей з ХГВ в стадії ремісії лімфобластного лейкозу (ЛБЛ), шляхом визначення рівня ОПН в плазмі крові, що дасть можливість своєчасно розпочати адекватну медикаментозну терапію, рекомендувати більш часте динамічне спостереження за прогресуванням хвороби, без необхідності проведення біопсії печінки.

Поставлена задача вирішується тим, що включає визначення лабораторного показника остеопонтину плазми крові, при значенні якого більше 248,20 нг/мл у дитини з хронічним гепатитом В в стадії ремісії лімфобластного лейкозу діагностують фіброз печінки  $\geq F1$ .

Суть способу ґрунтується на визначенні остеопонтину плазми крові у пацієнта з відповідною патологією методом імуноферментного аналізу з використанням набору Human Osteopontin Quantikine ELISA Kit (R&D, Великобританія).

Обстежено 41 дитину з хронічним гепатитом В на тлі ЛБЛ в стадії ремісії. Усім хворим стадію фіброзу визначали за даними фібротесту з оцінкою по шкалі METAVIR. За результатами проведеного дослідження діти були розподілені на 2 групи: в першу групу увійшли діти з фіброзом F0 (13 хворих), в другу групу - з фіброзом  $F \geq 1$  (28 дітей).

Для оцінки діагностичної ефективності методу досліджуваного маркеру фіброзу проводили побудову і аналіз характеристичної кривої (Receiver Operator Characteristic, ROC-аналіз) з використанням програмного забезпечення NCSS 12.0 Data Analysis (NCSS Inc.). Інформативність показника оцінювали за величиною площі під кривою (AUC). Чим ближче крива

до діагоналі (AUC=0,5), тим нижче діагностична цінність показника, чим ближче площа під кривою до 1, тим ефективніше діагностичний тест.

5 Побудована ROC-крива (див. креслення) зумовила визначення оптимальної "точки відсічення" та досягнення найкращих результатів щодо чутливості та специфічності даного діагностичного маркера фіброзу. За нашими даними AUROC для ОПН становить 0,8242, що вказує на високу достовірність проведеного діагностичного тесту ( $p < 0,0001$ , 95 % довірчий інтервал 0,65-0,92).

10 На основі проведеного ROC - аналізу було визначено межовий рівень остеопонтину 248,20 нг/мл, який може використовуватись як неінвазивний біомаркер діагностики фіброзу печінки ( $\geq F1$ ) у дітей з ХГВ в стадії ремісії ЛБЛ (чутливість - 92 %, специфічність - 68 %, точність - 76 %). При рівні ОПН 248,20 нг/мл та чутливості 92 % - 92 % пацієнтів з фіброзом будуть виявлені моделлю, а решта 8 % (хибно-негативних результатів) хворих будуть пропущені. Специфічність встановленої моделі становить 68 %, тобто 68 % пацієнтів з ХГВ на тлі ЛБЛ без фіброзу за результатами прогнозу будуть ідентифіковані вірно, як "негативні", а решта 32 % будуть хибно ідентифіковані як пацієнти з фіброзом печінки (хибно-позитивні результати). Крім того, 76 % точності даного методу відображає частоту правильних висновків про наявність або відсутність

15 фіброзу печінки. Все це вказує на доцільність застосування даної моделі, зокрема межового рівня ОПН для діагностики ступеня фіброзу у хворих з ХГВ на тлі ЛБЛ.

Суть запропонованої корисної моделі пояснюється таким прикладом:

20 Приклад. Дитина Ф., 12 років. Клінічний діагноз: ХГВ, ПЦР ДНК HBV (+), мінімальна активність. Лімфобластний лейкоз в стадії ремісії. Тривалість захворювання - 2 роки.

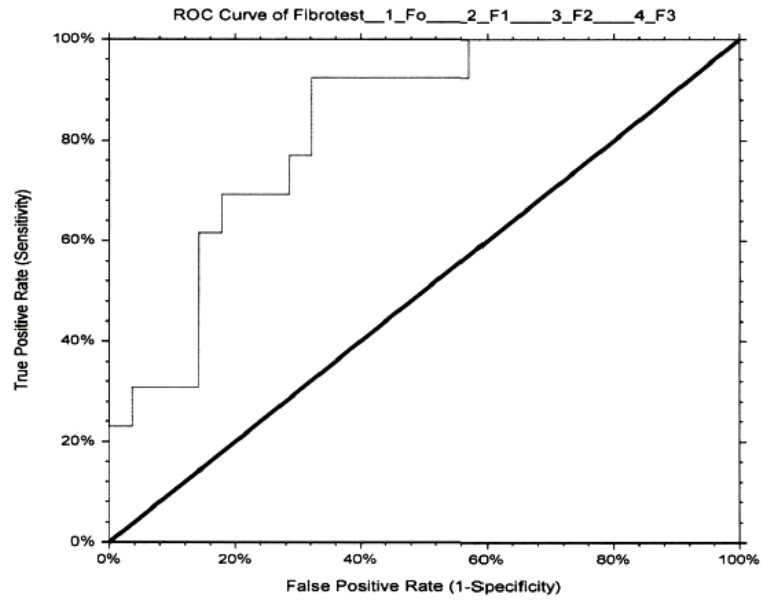
25 При госпіталізації стан середньої важкості, скарги на поганий апетит, стомлюваність, дратівливість, інколи нудоту після застосування їжі, а також періодичні болі в правому підребер'ї та животі, особливо після прийому їжі. Живіт м'який, пальпації піддається. Печінка виступає із-під реберної дуги на 1,5 см, її пальпація викликає занепокоєння дитини. За даними лабораторного дослідження: загальний білірубін - 12,5 мкмоль/л; прямий - білірубін - 3,2 мкмоль/л; непрямої - 9,4 мкмоль/л; АЛТ - 78 Од/л; АСТ-40 Од/л; лужна фосфатаза - 188 Од/л, загальний білок - 68 г/л; альбуміни 40 г/л; фібриноген - 2,2 г/л; протромбінів індекс - 96 %. За даними УЗД дослідження: печінка 152/74 мм, збільшена, глісонова капсула не потовщена, рівна, паренхіма незначно підвищеної ехогенності, кровотік в печінкових венах 3-фазний, діаметр портальної вени - 8 мм. Селезінка 130/49 мм, звичайної структури, селезінкова вена - 7 мм. За результатами дослідження рівень ОПН становить 286,72 нг/мл. Отриманий показник більше 248,20 нг/мл, що свідчить про високий ризик наявності фіброзу печінки ( $\geq F1$ ) у даної дитини, що і було підтверджено даними фібротесту виявлено фіброз F1A1.

35 Перевагою запропонованого неінвазивного методу є достатньо висока інформативність дослідження щодо віддиференціювання хворих з наявним фіброзом печінки серед осіб без фіброзу, без проведення біопсії печінки, що має ряд обмежень у дитячому віці, а також можливість динамічного спостереження за показником ОПН для контролю ефективності призначеного лікування.

40 Спосіб може бути застосований в стаціонарах дитячих медичних закладах III-IV рівня акредитації.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

45 Спосіб визначення ступеня фіброзу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом В на тлі онкопатології, що включає визначення лабораторного показника остеопонтину плазми крові методом імуноферментного аналізу з використанням набору Human Osteopontin Quantikine ELISA Kit (R&D, Великобританія) і при значенні показника остеопонтину більше 248,20 нг/мл у дітей з хронічним гепатитом В в стадії ремісії лімфобластного лейкозу діагностують фіброз печінки  $\geq F1$ .



---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601