



MD 1245 G2

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 1245<sup>(13)</sup> G2  
(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: A 61 B 5/0205, 5/14;  
G 01 N 33/48, 33/50,  
33/576

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: 98-0166 (22) Data depozit: 03.08.1998	(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 30.06.1999, BOPI nr. 6/99
(71) Solicitanți: Dumbrava Vlada-Tatiana, MD; Buzdugan Larisa, MD	
(72) Inventatori: Dumbrava Vlada-Tatiana, MD; Buzdugan Larisa, MD	
(73) Titulari: Dumbrava Vlada-Tatiana, MD; Buzdugan Larisa, MD	

(54) Metodă de diagnostic al stării funcționale hepatice

(57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la medicină, în special la hepatologie și poate fi utilizată în diagnosticul stării funcționale hepatice la pacienții cu hepatite cronice de diversă etiologie.

5  
Esența invenției constă în determinarea indicilor de activitate a fermenților sângelui alaninaminotransferazei - AlAT, aspartataminotransferazei - AsAT și fosfatazei alcaline - FA în stare de repaus, imediat după efectuarea efortului fizic de tip submaxim și la încheierea perioadei de restabi-

2  
lire. Diagnosticul gradului de dereglare a stării funcționale hepatice se realizează în funcție de dinamica indicilor de activitate a fermenților menționați obținuți în procesul examinării.

5  
Rezultatul constă în determinarea rezervelor funcționale hepatice.

Revendicări: 1

10

MD 1245 G2

## MD 1245 G2

3

### Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la hepatologie și poate fi utilizată în diagnosticul stării funcționale hepatice la pacienții cu hepatite cronice de diversă etiologie.

5 Este cunoscută metoda de determinare a stării funcționale hepatice, care constă în prelevarea sangelui dimineața pe nemâncate în stare de repaus cu determinarea ulterioară a indicilor de activitate a fermenților sangelui alaninaminotransferazei - AlAT, aspartataminotransferazei - AsAT și fosfatazei alcaline - FA. Starea funcțională hepatică se apreciază conform devierilor de la limitele de normă ale indicilor menționați, care indică gradul exprimării sindroamelor de citoliză și colestază [1].

10 Dezavantajul acestei metode constă în faptul că examinarea momentană a activității fermenților în stare de repaus a pacientului nu reflectă veridic starea funcțională a hepatocitelor, deoarece asupra activității fermenților pot influența diferiți factori, de exemplu, medicamentele consumate în ajun, pe când în caz de extenuare a funcției hepatice de sinteză a proteinelor activitatea fermenților dați poate fi în limitele normei sau scăzută.

15 Este cunoscută metoda de determinare a stării funcționale hepatice, care constă în prelevarea sangelui dimineața pe nemâncate în stare de repaus pentru determinarea indicilor de activitate a fermenților sangelui alaninaminotransferazei - AlAT, aspartataminotransferazei - AsAT și fosfatazei alcaline - FA, efectuarea unui efort fizic de tip submaxim (testarea pacientului la cicloergometru), determinarea repetată imediat după proba cu efort a indicilor de activitate a acestor fermenți și aprecierea gradului de dereglare a stării funcționale hepatice conform dinamicii indicilor de activitate (preponderent după proba cu efort are loc creșterea indicilor activității fermenților față de cei inițiali, ultimii, deseori, având valori normale) [2].

20 Dezavantajul metodei constă în faptul că determinarea activității ALT, AST, FA până la efortul fizic (EF) și imediat după el nu permite de a aprecia durata restabilirii valorilor indicilor fermenților după o perioadă de solicitare maximă a sistemelor enzimactice ale hepatocitelor, provocată de efort, ceea ce nu prezintă pe deplin starea funcțională a ficatului.

25 Problema pe care o rezolvă invenția este crearea unei metode de diagnostic, care să prezinte o informație mai completă despre starea funcțională a ficatului.

30 Metoda, conform invenției, înlătură dezavantajele menționate prin aceea că include determinarea indicilor de activitate a fermenților sangelui alaninaminotransferazei - AlAT, aspartataminotransferazei - AsAT și fosfatazei alcaline - FA în stare de repaus, imediat după efectuarea efortului fizic de tip submaxim și la încheierea perioadei de restabilire, aprecierea gradului de dereglare a stării funcționale hepatice conform dinamicii indicilor de activitate a acestor fermenți și în cazul valorilor, în U/l, respectiv de:

35 AlAT<sub>1</sub>, AlAT<sub>2</sub>, AlAT<sub>3</sub> = 107...153, 117...168, 98...141,  
AsAT<sub>1</sub>, AsAT<sub>2</sub>, AsAT<sub>3</sub> = 61...111, 66...117, 56...103,  
FA<sub>1</sub>, FA<sub>2</sub>, FA<sub>3</sub> = 87...132, 96...153, 75...129

se determină un grad neînsemnat de dereglare a funcției hepatice;

40 AlAT<sub>1</sub>, AlAT<sub>2</sub>, AlAT<sub>3</sub> = 96...155, 123...169, 116...157,

AsAT<sub>1</sub>, AsAT<sub>2</sub>, AsAT<sub>3</sub> = 58...95, 66...107, 64...103,

FA<sub>1</sub>, FA<sub>2</sub>, FA<sub>3</sub> = 82...119, 83...117, 85...118

se determină un grad moderat de dereglare a funcției hepatice;

AlAT<sub>1</sub>, AlAT<sub>2</sub>, AlAT<sub>3</sub> = 78...131, 70...110, 76...127,

AsAT<sub>1</sub>, AsAT<sub>2</sub>, AsAT<sub>3</sub> = 48...83, 48...91, 45...93,

45 FA<sub>1</sub>, FA<sub>2</sub>, FA<sub>3</sub> = 87...148, 88...136, 82...138

se determină un grad considerabil de dereglare a funcției hepatice,  
unde:

AlAT<sub>1</sub>, AsAT<sub>1</sub>, FA<sub>1</sub> prezintă activitatea fermenților în repaus,

AlAT<sub>2</sub>, AsAT<sub>2</sub>, FA<sub>2</sub>- activitatea fermenților imediat după efortul fizic,

50 AlAT<sub>3</sub>, AsAT<sub>3</sub>, FA<sub>3</sub>- activitatea fermenților după încheierea perioadei de restabilire.

Prelevarea sangelui dimineața în stare de repaus, pe nemâncate este necesară pentru determinarea nivelului inițial al indicilor activității fermenților. Determinarea activității fermenților imediat după efectuarea probei cu efort - în perioada de manifestare maximă a capacităților adaptive ale ficatului permite de a judeca despre corespunderea reacției de răspuns metabolic al ficatului la acțiuni extreme. Efortul muscular intensiv necesită activarea mecanismelor de adaptare, dar capacitatea de adaptare a fiecărui sistem depinde de prezența rezervelor funcționale. Adaptarea organismului la efort fizic produce mobilizarea resurselor energetice, ceea ce creează condiții pentru asigurarea plastică a lucrului muscular prin sinteza suplimentară a fermenților. Determinarea activității

## MD 1245 G2

4

fermenților după EF permite a judeca despre viteza restabilirii parametrilor, care de asemenea depinde de capacitatea funcțională a ficatului. Durata restabilirii activității fermenților până la valorile inițiale reflectă valoarea rezervelor funcționale hepatice, care depind de suficiența funcțională a ficatului.

5 Astfel, determinarea suplimentară a activității fermenților de citoliză și colestază în perioada de restabilire după EF împreună cu determinarea acestor parametri în perioada până la efort și la EF maxim indeplinit permite de a preciza indicii biochimici care caracterizează lucrul hepatic, ceea ce reflectă mai deplin starea funcțională a ficatului.

Rezultatul invenției constă în determinarea rezervelor funcționale hepatice.

10 Invenția se realizează în modul următor. De la pacient dimineața (de exemplu peste 30-120 min după somn) pe nemancate în stare de repaus se prelevă sange din vena cubitală. Peste 10-20 min după prelevarea sangelui pacientul efectuează EF. Pentru aceasta poate fi folosită atât pedalarea la cicloergometru în regim de creștere treptată a efortului neîntrerupt fără perioade de odihnă, cât și mersul (fuga) la treadmill (preș de fugă), unde intensitatea efortului se modifică prin schimbarea vitezei mișcării preșului și mărirea înclinării lui față de planul orizontal. Criteriul de intrerupere a probei (după recomandările OMS) este mărirea frecvenței pulsului până la nivelul submaxim, care constituie 75% din posibilul maxim pentru persoana dată (frecvența maximă a pulsului se determină conform formulei 220 minus vârsta). După atingerea nivelului submaxim al efortului se efectuează prelevarea următoare a sangelui. Apoi pacientul se odihnește în poziție culcată în pat timp de 55-75 min - perioadă de recuperare, adică perioada restabilirii parametrilor hemodinamicii centrale (tensiunea arterială, pulsul). La încheierea perioadei de restabilire se efectuează prelevarea a treia a sangelui (de menționat că toate trei colectări ale sangelui se efectuează pe nemancate). În toate trei porții de sânge se determină activitatea fermenților sus-numiți, după rezultatele dinamicii cărora se stabilește gradul de dereglare a stării funcționale hepatice, ceea ce

20 permite mai precis de a stabili diagnosticului. În cazul valorilor, în U/l, respectiv de:

AlAT<sub>1</sub>, AlAT<sub>2</sub>, AlAT<sub>3</sub> = 107...153, 117...168, 98...141,

AsAT<sub>1</sub>, AsAT<sub>2</sub>, AsAT<sub>3</sub> = 61...111, 66...117, 56...103,

FA<sub>1</sub>, FA<sub>2</sub>, FA<sub>3</sub> = 87...132, 96...153, 75...129

se determină un grad neînsemnat de dereglare a funcției hepatice;

30 AlAT<sub>1</sub>, AlAT<sub>2</sub>, AlAT<sub>3</sub> = 96...155, 123...169, 116...157,

AsAT<sub>1</sub>, AsAT<sub>2</sub>, AsAT<sub>3</sub> = 58...95, 66...107, 64...103,

FA<sub>1</sub>, FA<sub>2</sub>, FA<sub>3</sub> = 82...119, 83...117, 85...118

se determină un grad moderat de dereglare a funcției hepatice;

35 AlAT<sub>1</sub>, AlAT<sub>2</sub>, AlAT<sub>3</sub> = 78...131, 70...110, 76...127,

AsAT<sub>1</sub>, AsAT<sub>2</sub>, AsAT<sub>3</sub> = 48...83, 48...91, 45...93,

FA<sub>1</sub>, FA<sub>2</sub>, FA<sub>3</sub> = 87...148, 88...136, 82...138

se determină un grad considerabil de dereglare a funcției hepatice.

40 **Exemplul 1.** În secția hepatologie a Spitalului clinic republican au fost examinați 35 pacienți în vârstă aptă de muncă, care sufereau de hepatită cronică, preponderent de etiologie virală, cu grad divers de activitate a procesului patologic (neînsemnat, moderat, considerabil). Diagnosticul indicat a fost stabilit în baza cercetării complexe clinice și de laborator, instrumentale, morfologice.

45 De la acești pacienți dimineața pe nemâncate în stare de repaus s-a prelevat sange, apoi ei au efectuat EF în mod de pedalare la cicloergometru până la atingerea nivelului submaxim al EF, care a constituit în medie 95 W, după care s-a efectuat colectarea următoarei porții de sânge. După efortul cicloergometric toți pacienții se odihneau în poziție culcată în pat timp de o oră și după expirarea acestei perioade se efectua prelevarea finală a sangelui. În toate porțiile de sânge colectat se determina activitatea fermenților ALT, AST, FA.

50 Analiza indicilor activității fermenților la acești bolnavi până la EF și după el a permis de a-i diviza în două loturi (tabelul 1).

Tabelul 1

Dinamica ALT, AST, EA până la proba cicloergometrică și imediat după EF

Lotul	ALT <sub>1</sub> , U/l	ALT <sub>2</sub> , U/l	ACT <sub>1</sub> , U/l	ACT <sub>2</sub> , U/l	FA <sub>1</sub> , U/l	FA <sub>2</sub> , U/l
1	133,1±21,4	147,3±20,7	86,1±18,6	94,7±19,4	100,8±21,3	106,3±22,7
2	96,2±20,5	81,0±19,7	63,1±18,1	64,1±18,2	88,0±19,9	88,0±21,1

## MD 1245 G2

5

5 In lotul 1 de bolnavi (75%) s-a depistat creșterea indicilor activității fermenților determinați imediat după EF în raport cu nivelul inițial, ceea ce mărturisește despre o sinteză sporită a fermenților pentru asigurarea plastică a mușchilor în funcție în perioada de încordare maximă a mecanismelor de adaptare.

10 In lotul 2 de bolnavi (25%) s-a depistat micșorarea evidentă a activității ALT și practic lipsa schimbării activității AST și FA imediat după EF comparativ cu cea inițială, ceea ce indică o afectare mai profundă a ficatului, cauzată de epuizarea posibilităților ficatului de sinteză suplimentară a fermenților, care asigură restituirea surselor energetice și plastice ale organismului în condiții de stres.

Conform dinamicii indicilor activității ALT, AS, FA în sânge, înregistrați și în perioada de restabilire, pacienții au fost divizați în trei loturi (tabelul 2 și 3).

15

Tabelul 2

Dinamica ALT, AST până la proba cicloergometrică, imediat după EF și la încheierea perioadei de restabilire

Lotul	ALT <sub>1</sub> , U/l	ALT <sub>2</sub> , U/l	ALT <sub>3</sub> , U/l	AST <sub>1</sub> , U/l	AST <sub>2</sub> , U/l	AST <sub>3</sub> , U/l
1	123,1±21,4	132,9±20,8	111,5±19,1	84,6±18,3	90,1±19,4	78,0±19,1
2	137,520,8	153,5±21,7	146,2±21,1	83,7±18,4	94,4±18,6	89,3±19,5
3	96,2±18,5	81,0±19,6	93,3±20,1	63,1±17,3	64,1±16,5	62,7±17,4

20

Tabelul 3

Dinamica FA până la proba cicloergometrică, imediat după EF și la încheierea perioadei de restabilire

Lotul	FA <sub>1</sub> , U/l	FA <sub>2</sub> , U/l	FA <sub>3</sub> , U/l
1	1001,±19,7	109,3±20,1	95,5±19,5
2	101,6±20,3	102,9±18,5	99,6±17,2
3	88,0±21,3	94,3±19,8	88,0±20,5

25

Lotul 1. Bolnavii (38,3%), la care activitatea fermenților, mărindu-se la maxim imediat după EF, a scăzut semnificativ după perioada de restabilire. Acești pacienți au fost apreciați ca persoane cu grad neînsemnat de dereglare a stării funcționale hepatice.

30

Lotul 2. Bolnavii (36,6%), la care activitatea fermenților, mărindu-se la maxim imediat după EF, a depășit nivelul indicilor inițiali și după perioada de restabilire. Acești pacienți au fost apreciați ca persoane cu grad moderat de dereglare a stării funcționale hepatice.

Lotul 3. Bolnavii (25%) cu o micșorare paradoxală a activității fermenților imediat după EF cu tendință ulterioară spre reîntoarcerea la nivelul inițial. Acești pacienți au fost apreciați ca persoane cu grad considerabil al dereglărilor stării funcționale hepatice.

35

Comparand datele obținute ale examinărilor efectuate conform metodei utilizate anterior și metodei propuse, se poate deduce că informația despre activitatea ALT, AST, FA după expirarea perioadei de restabilire permite de a aprecia mai profund dinamica parametrilor studiați, lărgindu-se potențialul diagnostic al metodei. Astfel, metoda propusă de diagnostic al stării funcționale hepatice permite aprecierea diferențială a reacției ficatului la EF, ce prezintă o informație mai desfășurată a stării funcționale a organului și permite de a stabili un diagnostic mai precis.

40

**Exemplul 2.** În secția hepatologie a Spitalului clinic republican au fost examinați 25 pacienți în vârstă aptă de muncă, care sufereau de hepatită cronică, preponderent de etiologie virală cu grad divers de activitate a procesului patologic (neînsemnat, moderat, considerabil). Diagnosticul a fost stabilit în baza cercetărilor complexe clinice și de laborator, instrumentale, morfologice.

45

De la acești pacienți dimineața pe nemâncate în stare de repaus s-a efectuat prelevarea sangelui, apoi EF la treadmill până la atingerea nivelului submaxim al EF, care a constituit în medie 8,3 Met (coeficientul metabolic). Imediat după EF s-a efectuat colectarea următoarei porții de sânge. În urma efortului toți pacienții se odihneau în poziție culcată în pat timp de o oră, apoi s-a efectuat colectarea finală a sangelui. În toate porțiile de sânge s-a determinat activitatea fermenților ALT, AST, FA.

## MD 1245 G2

6

De menționat că dinamica parametrilor studiați la acești pacienți nu se deosebea de cea a pacienților testați prin cicloergometrie.

Analiza activității fermenților la acești bolnavi până la EF și după a permis de a-i diviza în două loturi (tabelul 4).

5

Tabelul 4

10 Dinamica ALT, AST, FA până la proba la treadmill și imediat după EF

Lotul	ALT <sub>1</sub> , U/l	ALT <sub>2</sub> , U/l	ACT <sub>1</sub> , U/l	ACT <sub>2</sub> , U/l	FA <sub>1</sub> , U/l	FA <sub>2</sub> , U/l
1	83,1±20,9	109,9±21,2	64,7±18,7	71,2±18,2	80,0±20,4	89,5±21,8
2	96,0±21,6	79,8±20,8	68,2±19,4	64,9±18,9	103,6±22,7	84,6±21,2

Conform dinamicii indicilor activității ALT, AS, FA în sânge, înregistrați și în perioada de restabilire, pacienții au fost grupați în trei loturi (tabelul 5 și 6).

15

Tabelul 5

Dinamica ALT, AST până la proba la treadmill, imediat după EF și la încheierea perioadei de restabilire

Lotul	ALT <sub>1</sub> , U/l	ALT <sub>2</sub> , U/l	ALT <sub>3</sub> , U/l	AST <sub>1</sub> , U/l	AST <sub>2</sub> , U/l	AST <sub>3</sub> , U/l
1	64,9±17,4	82,3±18,9	56,3±12,6	58,0±11,4	59,2±12,2	47,1±11,6
2	92,6±11,9	127,0±24,0	116,2±15,4	67,6±12,6	80,3±13,5	80,8±15,1
3	96,0±19,4	79,8±13,3	103,7±17,3	58,2±13,1	64,9±12,5	75,5±11,7

20

Tabelul 6

Dinamica FA până la proba la treadmill, imediat după EF și la încheierea perioadei de restabilire

25

Lotul	FA <sub>1</sub> , U/l	FA <sub>2</sub> , U/l	FA <sub>3</sub> , U/l
1	73,4±11,5	74,1±12,6	79,3±20,8
2	95,5±12,1	97,2±13,6	102,0±19,1
3	103,6±13,5	84,6±14,9	88,7±12,9

Lotul 1. Bolnavii (30,7%), la care activitatea fermenților, mărindu-se imediat după EF, după încheierea perioadei de restabilire a fost semnificativ mai mică. Acești pacienți au fost apreciați ca persoane cu grad neînsemnat de dereglare a stării funcționale hepatice.

30

Lotul 2. Bolnavii (41%), la care activitatea fermenților, mărindu-se imediat după EF, după încheierea perioadei de restabilire a depășit nivelul maxim sau a avut tendința spre micșorare. Acești pacienți au fost apreciați ca persoane cu grad moderat de dereglare a stării funcționale hepatice.

35

Lotul 3. Bolnavii (28,3%) cu o micșorare paradoxală a activității fermenților imediat după EF cu tendință ulterioară spre reîntoarcerea la nivelul inițial. Acești pacienți au fost apreciați ca persoane cu grad considerabil de dereglare a stării funcționale hepatice.

Comparand datele celor două tabele, se poate trage concluzia că informația despre activitatea ALT, AST, FA după încheierea perioadei de restabilire permite de a aprecia mai profund dinamica parametrilor studiați, lărgindu-se potențialul diagnostic al metodei. Astfel, metoda propusă de diagnostic al stării funcționale hepatice permite o evaluare diferențială a reacției ficatului la EF.

40

Din datele prezentate se vede că dinamica activității ALT, AST, FA nu depinde de tipul EF efectuat (cicloergometrie sau treadmill), ceea ce adăugător confirmă universalitatea metodei propuse.

45

## MD 1245 G2

7

5

10

### (57) Revendicare:

15 Metodă de diagnostic al stării funcționale hepatice, ce include determinarea indicilor de activitate a fermenților sângelui alaninaminotransferazei - AlAT, aspartataminotransferazei - AsAT și fosfatazei alcaline - FA în stare de repaus și imediat după efectuarea efortului fizic de tip submaxim și aprecierea gradului de dereglare a stării funcționale hepatice conform dinamicii indicilor de activitate a acestor fermenți, **caracterizată prin aceea că** suplimentar se determină

20 indicii de activitate a fermenților menționați la încheierea perioadei de restabilire și în cazul valorilor, în U/l, respectiv de:

AlAT<sub>1</sub>, AlAT<sub>2</sub>, AlAT<sub>3</sub> = 107...153, 117...168, 98...141,  
AsAT<sub>1</sub>, AsAT<sub>2</sub>, AsAT<sub>3</sub> = 61...111, 66...117, 56...103,  
FA<sub>1</sub>, FA<sub>2</sub>, FA<sub>3</sub> = 87...132, 96...153, 75...129

25 se determină un grad neînsemnat de dereglare a funcției hepatice;

AlAT<sub>1</sub>, AlAT<sub>2</sub>, AlAT<sub>3</sub> = 96...155, 123...169, 116...157,  
AsAT<sub>1</sub>, AsAT<sub>2</sub>, AsAT<sub>3</sub> = 58...95, 66...107, 64...103,  
FA<sub>1</sub>, FA<sub>2</sub>, FA<sub>3</sub> = 82...119, 83...117, 85...118

se determină un grad moderat de dereglare a funcției hepatice;

AlAT<sub>1</sub>, AlAT<sub>2</sub>, AlAT<sub>3</sub> = 78...131, 70...110, 76...127,  
AsAT<sub>1</sub>, AsAT<sub>2</sub>, AsAT<sub>3</sub> = 48...83, 48...91, 45...93,  
FA<sub>1</sub>, FA<sub>2</sub>, FA<sub>3</sub> = 87...148, 88...136, 82...138

30 se determină un grad considerabil de dereglare a funcției hepatice,

unde:

AlAT<sub>1</sub>, AsAT<sub>1</sub>, FA<sub>1</sub>- activitatea fermenților în repaus,

35 AlAT<sub>2</sub>, AsAT<sub>2</sub>, FA<sub>2</sub>- activitatea fermenților imediat după efortul fizic,

AlAT<sub>3</sub>, AsAT<sub>3</sub>, FA<sub>3</sub>- activitatea fermenților după încheierea perioadei de restabilire.

40

### (56) Referințe bibliografice:

1. Чиркин А. А., Окорочков А. Н., Гончарик И.И. и др. Диагностический справочник терапевта. Минск, Беларусь, 1993, с. 539-540
2. Ильченко Л.Ю., Логинов А.С. Хронический гепатит. Сборник научных трудов ЦНИИГМЗ СССР. Москва, 1988, с. 44-51

Șef secție:

GRECETOV Veaceslav

Examinator:

CEBAN Aurelia

Redactor:

ANDRIUȚĂ Victoria