



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58036 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
G01N 33/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ СТУПЕНЯ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ С

1

2

(21) u201011121

(22) 16.09.2010

(24) 25.03.2011

(46) 25.03.2011, Бюл.№ 6, 2011 р.

(72) УШЕНІНА ЛЮДМИЛА ОЛЕКСАНДРІВНА, ТУ-  
МАНСЬКИЙ ВАЛЕРІЙ ОЛЕКСІЙОВИЧ, РЯБОКОНЬ  
ОЛЕНА В'ЯЧЕСЛАВІВНА(73) ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ, УШЕНІНА ЛЮДМИЛА ОЛЕКСАН-  
ДРІВНА, ТУМАНСЬКИЙ ВАЛЕРІЙ ОЛЕКСІЙОВИЧ,  
РЯБОКОНЬ ОЛЕНА В'ЯЧЕСЛАВІВНА(57) Спосіб діагностики ступеня стеатозу печінки  
при хронічному гепатиті С, що включає проведен-

ня дослідження крові, який відрізняється тим, що у сироватці крові визначають генотип HCV методом полімеразної ланцюгової реакції, вміст глюкози і інсуліну (на основі яких розраховують ступінь виразності інсулінорезистентності - HOMA-IR) та вміст TNF- $\alpha$  і, при виявленні 1 генотипу вірусу та підвищенні вмісту TNF- $\alpha$  в 3 рази і показника HOMA-IR більше норми в 2,5 разу - діагностують слабковиражений стеатоз (S1) печінки, а при підвищенні вмісту TNF- $\alpha$  в 4 і більше разів і показника HOMA-IR більше норми в 3,5 і більше разів - виражений стеатоз печінки (S2-3).

Корисна модель стосується медицини, а саме, інфекційних хвороб, і може бути використаною у діагностиці ступеня стеатозу печінки.

"Золотим стандартом" в діагностиці та визначенні ступеня стеатозу печінки у пацієнтів із хронічним гепатитом С вважається пункційна біопсія печінки. Однак, даний метод є інвазивним та може призвести до розвитку серйозних ускладнень, аж до летальних. Це обґрунтовує необхідність розробки і впровадження в практику неінвазивних маркерів стеатозу печінки з застосуванням тестів, у яких би використовувалася периферична кров.

Найбільш близьким за технічною сутністю та результатом, що досягається, є спосіб, який включає оцінку інтенсивності метаболічних зсувів в сироватці крові і полягає у визначенні концентрації холестерину, тригліцеридів та інтенсивності перекисіндукованої хемілюмінесценції сироватки крові з подальшим «математичним обчисленням за оригінальною формулою (Патент 32752 України, МПК (2006) A61B5/145. Спосіб діагностики стеатозу печінки у хворих на хронічний гепатит С //Промислові власність. - 2008. - № 10).

Спільними суттєвими ознаками прототипу і корисної моделі, що заявляється, є такі:

- проведення дослідження крові.

Цей спосіб є недостатньо ефективним, тому що параметри, які аналізуються (концентрація холестерину, тригліцеридів та інтенсивність перекисіндукованої хемілюмінесценції сироватки крові), є малоспецифічними для визначення прогресування стеатозу печінки та дозволяють лише опо-

середковано через визначення функціонального стану печінкових клітин та показники ушкодження клітинних мембран судити про ступінь стеатозу печінки.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу діагностики ступеня стеатозу печінки при хронічному гепатиті С шляхом використання більш специфічних маркерів стеатозу, а саме показника HOMA IR на основі рівня глюкози та інсуліну крові й вмісту TNF- $\alpha$ , що забезпечить підвищення ефективності діагностики ступеня стеатозу печінки неінвазивним методом.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який включає проведення дослідження крові, новим є те, що у сироватці крові визначають генотип HCV методом полімеразної ланцюгової реакції, вміст глюкози і інсуліну (на основі яких розраховують ступінь виразності інсулінорезистентності - HOMA-IR) та вміст TNF- $\alpha$  і при виявленні 1 генотипу вірусу та підвищенні вмісту TNF- $\alpha$  в 3 рази і показнику HOMA-IR більше норми в 2,5 рази діагностують слабковиражений стеатоз (S1) печінки, а при підвищенні вмісту TNF- $\alpha$  в 4 і більше рази показнику HOMA-IR більше норми в 3,5 і більше рази - виражений стеатоз печінки (S2-3).

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у такому:

Проведення діагностики ступеня стеатозу печінки у хворих на хронічний гепатит С неінвазивним способом дозволить уникнути ускладнень.

(13) U  
58036 (11)  
(19) UA

В сучасній літературі продовжується обговорення механізмів розвитку стеатозу печінки у хворих на хронічний гепатит С та пошук неінвазивних способів діагностики ступеня виразності стеатозу печінки. Стеатоз печінки - морфологічна ознака хронічного гепатиту С у 30-73 % хворих на хронічний гепатит С. При цьому механізми розвитку стеатозу печінки при хронічному гепатиті С складні: з одного боку HCV-індукований стеатоз печінки, розвиток якого багато в чому обумовлений генотипом HCV, з іншого боку - метаболічний стеатоз, розвиток якого пов'язаний з інсулінорезистентністю.

Відомо, що провідною патогенетичною ланкою розвитку і прогресування хронічного гепатиту С є порушення функціонування імунної системи з розвитком дисбалансу цитокінів, зокрема підвищення вмісту TNF- $\alpha$ , який відіграє значну роль не тільки в механізмах протівірусного захисту, а й розвитку стеатозу печінки. TNF- $\alpha$  за рахунок аутокринного ефекту пригнічує експресію білка, що регулює метаболізм жирних кислот, ліпогенез і антиліполітичну дію інсуліну. Порушення функції печінки в умовах стеатогепатиту сприяє прогресуванню інсулінорезистентності у хворих на хронічний гепатит С, що обумовлено зниженням інактивації інсуліну в печінці. До того ж, накопичення вільних жирних кислот в гепатоцитах призводить до зниження зв'язування інсуліну з рецепторами печінкових клітин, що підсилює виразність інсулінорезистентності.

Таким чином, сукупність ознак, а саме вірусологічних - визначення генотипу вірусу HCV, метаболічних - показник виразності інсулінорезистентності, імунологічних - рівень підвищення вмісту TNF- $\alpha$ , які є провідними в розвитку стеатозу печінки, дозволить при проведенні діагностичного обстеження підвищити специфічність неінвазивної діагностики ступеня стеатозу печінки у хворих на хронічний гепатит С.

Спосіб здійснюють таким чином.

У хворого натщесерце беруть 2 мл венозної крові, після центрифугування крові для проведення дослідження відбирають сироватку. Визначення

генотипу вірусу гепатита С проводять методом полімеразної ланцюгової реакції, визначення рівня глюкози в сироватці крові проводять біохімічним методом, визначення інсуліну та TNF- $\alpha$  в сироватці крові проводять за допомогою діагностичного набору DRG інсулін ELISA (Німеччина) та BIOSOURCE Europe S.A. за методикою, яку пропонує виробник. Виразність інсулінорезистентності вимірюють методом "гомеостатичної" моделі (HOMA IR), що розраховується на підставі показників інсуліну й глюкози в сироватці крові: рівень інсуліну натще (МЕ/мл) помножений на глюкозу натщесерце (ммоль/л) розділене на 22,5.

При виявленні 1 генотипу вірусу та підвищення вмісту TNF- $\alpha$  в 3 рази і показнику HOMA-IR більше норми в 2,5 рази діагностують слабо виражений стеатоз (S1) печінки, а при підвищенні вмісту TNF- $\alpha$  в 4 і більше рази і показнику HOMA-IR більше норми в 3,5 і більше рази - виражений стеатоз печінки (S2-3).

Приклад.

Хворий Т., 1962 р. н., надійшов у відділення гепатологічного центру обласної інфекційної клінічної лікарні 16.01.2008 р. з діагнозом "Хронічний гепатит С", карта стаціонарного хворого № 587. Для визначення ступеня стеатозу печінки хворому була проведена діагностична пункційна біопсія печінки. При морфологічному дослідженні біоптата діагностовано, що орієнтовно в 35 % гепатоцитів (S2) визначається виражена крупновакуольно жирова дистрофія. У подальшому, хворому було проведено діагностичне обстеження за способом, що пропонується, а саме визначення в сироватці крові генотипу вірусу гепатиту С, рівня глюкози й інсуліну (на основі яких розрахований показник HOMA IR) та вмісту TNF- $\alpha$  в сироватці крові. Показник HOMA IR у хворого перевищував норму в 5,4 разів, а вміст TNF- $\alpha$  - в 7,7 разів, що дозволило неінвазивним способом підтвердити виражений стеатоз печінки.