



УКРАЇНА

(19) UA (11) 32752 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61B 5/145

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

1

2

(21) u200801108

(22) 30.01.2008

(24) 26.05.2008

(46) 26.05.2008, Бюл.№ 10, 2008 р.

(72) ПІНСЬКИЙ ЛЕОНІД ЛЕОНІДОВИЧ, UA, ГРО-  
МАШЕВСЬКА ЛЮБОВ ЛЕОНТІЇВНА, UA, ФРОЛОВ  
ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, UA, ЗІНЧЕНКО ОЛЬ-  
ГА ВОЛОДИМИРІВНА, UA, ЖУК СЕРГІЙ МИКО-  
ЛАЙОВИЧ, UA, БОГОМОЛОВА ТАМАРА МИКОЛА-  
ЇВНА, UA, МУРАТОВА ЛЮДМИЛА КАС'ЯНІВНА,  
UA

(73) ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ, UA, ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІН-  
СТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВО-  
РОБ ІМ. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО АМН УКРАЇНИ",  
UA

(57) Спосіб діагностики стеатозу печінки у хворих на хронічний гепатит С, що включає оцінку інтенсивності метаболічних зсувів в сироватці крові шляхом лабораторного дослідження сироватки крові, який **відрізняється** тим, що визначають показники ліпідного обміну та перекисіндукованої хемілюмінесценції сироватки крові за формулами:

$$S_1 = 7,90 \cdot A + 5,77 \cdot B + 0,86 \cdot C - 29,82$$
$$S_2 = 10,03 \cdot A + 3,66 \cdot B + 0,52 \cdot C - 29,36,$$

де: А - вміст холестерину сироватки крові, ммоль/л;

В - вміст тригліцеридів сироватки крові, ммоль/л;

С - інтенсивність перекисіндукованої ХЛ сироватки крові, ум.од., причому при перевищенні показника  $S_1$  над  $S_2$  у хворого на ХГС констатують наявність стеатозу печінки.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, конкретно до інфекційних хвороб і гепатології, а саме до лабораторних методів діагностики стеатозу печінки (СП) у хворих на хронічний гепатит С (ХГС).

Враховуючи те, що за останні роки захворюваність населення на ХГС в Україні суттєво зросла, створення адекватних методів оцінки морфологічних і метаболічних зсувів в печінці при ХГС є важливою клінічною проблемою [Возіанова Ж.І. Хронічні вірусні гепатити // Журнал практичного лікаря. - Київ, 2002. - №6. - С.7-14]. При клініко-лабораторному обстеженні хворих на ХГС значущою є оцінка вираженості факторів, які вірогідно впливають на прогресування гепатиту, зокрема СП [Castéra L., Hézode C., Roudot-Thoraval F. et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired, liver biopsies // Gut. - 2003. - №52. - P.288-292]. В ряді досліджень було встановлено, що СП при ХГС є незалежним фактором, який сприяє прогресуванню фіброзу в тканині печінки [Khokhar N., Mushtaq M., Mukhtar A.S. et al. Steatosis and chronic hepatitis C virus infection // J. Pak. Med. Assoc. - 2004. - Mar.54(3). - P.110-112], є фактором розвитку гепатоцелюлярного раку при ХГС [Ohata K., Hamasaki K., Toriyama K. et al. He-

patic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection // Cancer. - 2003. - Jun 15; 97(12). - P. 2948 - 2950; Koike K. Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2007. - Jun; 22 Suppl 1. - P.108-111] і є причиною розвитку інтерферонорезистентності при спробі проведення віруселімінуючої терапії [Возіанова Ж.І., Корчинський М.Ч. Проблеми лікування інтерфероном хворих на хронічні вірусні гепатити // Сучасні інфекції. - 2001. - №2. - С.52 - 65].

Це потребує розробки вірогідних лабораторних тестів для верифікації СП у хворих на ХГС [Громашевська Л.Л. Особенности биохимических исследований при вирусных гепатитах В и С: прошлое, настоящее, будущее // Лаб. диагностика. - 2001. - №3. - С.3 - 11]. Необхідність проведення у більшості хворих на ХГС саме «біохімічної біопсії» печінки обумовлена неможливістю частого динамічного морфологічного обстеження хворих, наявністю ускладнень при проведенні пункційної біопсії [Громашевська Л.Л. Диагностика хронічного гепатиту С: біохімічні дослідження // Лаб. діагностика. - 2003. - №4. - С.9-11].

(13) U

(11) 32752

(19) UA

В аналозі [Boyles T.H., Johnson S., Garrahan N. et al., A validated method for quantifying macrovesicular hepatic steatosis in chronic hepatitis C // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* - 2007.- Aug;29(4). - P.244 – 250] був запропонований комп'ютерний морфометричний метод верифікації СП. Крім ручного підрахунку жирових везикул в біоптаті авторами був розроблений комп'ютерний алгоритм верифікації площі, кількості жирових крапель в тканині печінки хворих на ХГС.

Проте запропонований метод потребує проведення пункційної біопсії у хворих на ХГС, яка дає в окремих випадках ускладнення цієї процедури, визначаються зміни лише в невеликій частині печінки, та запропонований метод не аналізує зміни в різних ланках печінкових часточок.

В роботі [Fujie H., Yotsuyanagi H., Moriya K. et al., Steatosis and intrahepatic hepatitis C virus in chronic hepatitis // *J. Med. Virol.* - 1999. -Oct; 59(2). - P.141 – 145] встановлена залежність відкладень жирових крапель в печінкових часточках у хворих на ХГС від наявності в тканині печінки HCV позитивного капсидного білка.

Проте при верифікації стеатозу в тканині печінки додаткове дослідження HCV позитивного капсидного білка має високу специфічність, але малу чутливість, тому що, крім вірусного фактору у виникненні стеатозу мають суттєве значення метаболічні зміни у хворих на ХГС, зокрема порушення ліпідного обміну [Zejc-Bajsarowicz M., Ciesla A., Mach T. et al. Changes of lipid metabolism in patients with chronic viral hepatitis treated with interferon alfa // *Przegl. Lek.* -2005.- 62(4). - P.214 – 217].

В аналозі [Hepburn M.J., Vos J.A., Fillman E.P. et al. The accuracy of the report of hepatic steatosis on ultrasonography in patients infected with hepatitis C in a clinical setting: a retrospective observational study // *BMC Gastroenterol.* -2005.- Apr 13; 5(1). - P.14] при аналізі результатів ультразвукового дослідження (УЗД) 164 пацієнтів із ХГС було запропоновано використання УЗД для визначення морфологічних змін в тканині печінки.

Проте при використанні запропонованого аналога має місце низька специфічність щодо визначення СП, в більшості випадків встановлені УЗД зміни відповідають зростанню гістологічної активності та фіброзу печінки.

За даними [Younossi Z.M., McCullough A.J., Ong J.P. et al. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease in chronic hepatitis C // *J. Clin. Gastroenterol.* -2004.- Sep; 38(8). - P.705 – 709] ожиріння є надійним предиктором, який супроводжує СП у хворих на ХГС.

Проте цей метод має велику специфічність лише щодо визначення СП у хворих на ХГС із великим індексом маси тіла, але низьку чутливість в групі пацієнтів із нормальною або зниженою масою тіла, та при наявності у хворих на ХГС третього генотипу вірусу HCV.

Одним з варіантів оцінки СП у хворих на ХГС було визначення рівня сироваткового адіпонектину [Petit J.M., Minello A., Jooste V. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to steatosis in hepatitis C virus-infected patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2005 Apr; 90(4).- P.2240-2243].

За твердженням авторів зниження цього показника супроводжується збільшенням відкладень жирових краплин в тканині печінки.

Проте запропонований спосіб трудомісткий, потребує висококоштовних реагентів, та суттєвим недоліком цього методу є залежність показника сироваткового адіпонектину від індексу маси тіла пацієнтів.

За даними аналога [Ellidokuz E., Comlekci A., Ellidokuz H. et al. The role of serum leptin levels in chronic hepatitis C with steatosis // *Hepatogastroenterology.* - 2003.- Dec; 50 Suppl 2.- P.1419 – 1422] при обстеженні 31 пацієнта хворого на ХГС діагностичним маркером щодо наявності СП при ХГС є вміст лептину в сироватці крові.

Проте визначення цього показника в крові хворих на ХГС потребує висококоштовного лабораторного обладнання, коштовних реактивів, а зростання концентрації лептину при ХГС не є специфічним для СП, а супроводжує також метаболічний синдром в цій групі пацієнтів. Крім того в інших дослідженнях [Giannini E., Ceppa P., Botta F. et al. Leptin has no role in determining severity of steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C // *Am. J. Gastroenterol.* - 2000. - Nov; 95(11). - P.3211-3217] встановлено, що сироватковий рівень лептину немає кореляційних зв'язків із СП у хворих на ХГС.

За даними аналога [Gordon F.D., Pomfret E.A., Pomposelli J.J. et al. Severe steatosis as the initial histologic manifestation of recurrent hepatitis C genotype 3 // *Hum. Pathol.* - 2004.- May; 35(5).- P. 636 – 638] наявність СП у хворих на ХГС можна верифікувати за наявності генотипу 3 вірусу HCV.

Проте генотипування вірусу HCV довготривалий, висококоштовний метод, а відсутність 3 генотипу вірусу не виключає наявності СП при ХГС, зокрема у хворих на ХГС із порушеннями ліпідного обміну.

В способі-найближчого аналога [Liu C.J., Jeng Y.M., Chen P.J. et al. Influence of metabolic syndrome, viral genotype and antiviral therapy on superimposed fatty liver disease in chronic hepatitis C // *Antivir. Ther.* - 2005.- 10 (3).- P.405-415] встановлена залежність відкладень жирових крапель в тканині печінки від рівню гіпертригліцеридемії. Цей метод за сутністю найбільш схожий із запропонованим, тому обраний в якості найближчого аналога.

Основним недоліком найближчого аналога є те, що використання лише вмісту тригліцеридів в сироватці крові для визначення СП, має низьку специфічність, що призведе до хибнопозитивних результатів обстеження у хворих на ХГС, що може стати причиною невиправданого призначення лікування СП при його відсутності.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі покладено задачу підвищення точності лабораторної діагностики наявності СП у хворих на ХГС шляхом встановлення зв'язку між наявністю відкладень жирових крапель в тканині печінки та сироватковими показниками ліпідного обміну і перекисіндукованої хемілюмінесценції сироватки крові, що дозволить суттєво скоротити численність

пацієнтів, які потребують проведення пункційної біопсії печінки.

Поставлена задача вирішується в способі діагностики СП у хворих на ХГС за допомогою додаткового включення до лабораторного обстеження хворих на ХГС таких методів, як визначення концентрації холестерину, тригліцеридів та інтенсивності перекиндукованої хемілюмінесценції сироватки крові з подальшим математичним обчисленням запропонованих рівнянь:

$$S_1 = 7,90 \cdot A + 5,77 \cdot B + 0,86 \cdot C - 29,82$$

$$S_2 = 10,03 \cdot A + 3,66 \cdot B + 0,52 \cdot C - 29,36$$

де: А - вміст холестерину (мкмоль/л);

В - вміст тригліцеридів (мкмоль/л);

С - інтенсивність перекиндукованої ХП сироватки крові (ум.од.), причому при перевищенні показника  $S_1$  над  $S_2$  у хворого на ХГС констатують наявність СП.

Підставою для цієї пропозиції була вперше встановлена закономірність, яка полягає в тому, що при наявності СП на відміну від хворих на ХГС без СП відбувається суттєве зниження концентрації холестерину сироватки крові і зростання вмісту тригліцеридів та збільшення інтенсивності перекиндукованої хемілюмінесценції сироватки крові.

Під час численних досліджень встановлено, що вказаний спосіб є вірогідним методом діагностики СП у хворих на ХГС, незалежно від віку, статі хворого та відзначається тільки наявністю жирових крапель в тканині печінки.

Спосіб здійснюється таким чином: після визначення лабораторних показників у хворих на ХГС проводять обчислення двох рівнянь:

$$S_1 = 7,90 \cdot A + 5,77 \cdot B + 0,86 \cdot C - 29,82$$

$$S_2 = 10,03 \cdot A + 3,66 \cdot B + 0,52 \cdot C - 29,36$$

де: А - вміст холестерину (мкмоль/л);

В - вміст тригліцеридів (мкмоль/л);

С - інтенсивність перекиндукованої ХП сироватки крові (ум.од.), причому при перевищенні показника  $S_1$  над  $S_2$  у хворого на ХГС констатують наявність СП.

При розробці заявленого способу для його клінічного і патогенетичного обґрунтування було обстежено 44 хворих на ХГС у віці від 19 до 66 років, з яких 34 - чоловіки та 10 - жінок. Діагноз ХГС встановлений на підставі комплексу клініко-біохімічних показників, підтверджувався визначенням антитіл-анти-НСV і полімеразною ланцюговою реакцією - НCV-RNA, проведенням УЗД органів черевної порожнини з визначенням розмірів печінки, її ультразвукової щільності, стану судин, жовчовивідних шляхів. Для виключення вірусних гепатитів іншої етіології проводилось дослідження HbsAg, HbeAg, анти - HbeAg, анти - Hbdg M, анти - Hbc сумарні, анти - Hbs, анти - HDV. Біопсія печінки проводилась під контролем УЗД під місцевою анестезією. Для фарбування гістологічних зразків нами були використані методи фарбування: гематоксином і еозином, пікрофуксином за Ван Гізон, визначення СП печінки та його ступеней за методикою [Hornboll P., Olsen T.S. Fatty changes in the liver: the relation to age, overweight and diabetes mellitus // *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* - 1982. - May; 90(3). - P. 199 - 205], де 1 ступінь СП - коли жирові вакуолі визначаються в 1/3 гепатоци-

тів, 2 ступінь - жирові вакуолі визначаються більш ніж в 1/3 гепатоцитів і 3 ступінь - жирові вакуолі мають місце більш ніж в 2/3 гепатоцитів. Стадія фіброзу визначалась за METAVIR [The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology.* - 1994. - N 20. - P. 15 - 20], індекс гістологічної активності за Knodell R.G. et al. [Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology.* - 1981. - №1. - P. 431 - 435].

Група хворих на ХГС була розподілена на 2 групи за ознаками активності процесу. До групи із малою активністю ХГС (ІГА за Knodell 1-8 балів) увійшло 27 (61,4%) чоловік, з помірною активністю (ІГА за Knodell 9-15 балів) - 17 (38,6%). Серед 44 обстежених до групи із стадією фіброзу F0 - 4 хворих (9,1%), F1 - 12 (27,3%), F2 - 11 (25,0%), F3 - 10 (22,7%), F4 - 7 (15,9%) хворих на ХГС.

Нами також для оцінки вираженості стеатозу у хворих на ХГС був використаний спеціалізований пакет прикладних програм "Morpholog" (Овчаренко В.В., Маврич В.В., 2003; свідоцтво про реєстрацію авторського права №9604), який був створений на кафедрі нормальної анатомії людини ЛДМУ (завідувач - професор В.Г. Ковешніков). Отримані в результаті роботи програми дані морфометричного дослідження експортувалися до програми Excel для подальшої статистичної обробки. В кожному отриманому зображенні гістологічного препарату визначались такі параметри: питома площа відкладення ліпідних гранул (ЛГ) в гістологічних зрізах печінки хворих на ХГС (ППЛГ), кількість гепатоцитів в обстеженій ланці часточок, середня площа ліпідних гранул на 1 гепатоцит (СПЛГ). ППЛГ була отримана діленням площі відкладень ЛГ в досліджуваній ланці тканини печінки на загальну площу цієї ланки. СПЛГ була обчислена шляхом ділення площі ЛГ на кількість гепатоцитів в цієї ж ланки печінки. Всі морфометричні дослідження проводились в 3 зонах часточок: центролобулярній, периферійній і портальній. Стан ліпідного обміну оцінювали визначенням вмісту холестерину уніфікованим методом лька та тригліцеридів, які визначалися уніфікованим методом по реакції з ацетилацетоном [Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / Под ред. проф. В.В. Меньшикова. -М.: Медицина, 1987.- 368с.]. Баланс «перекисне окислення ліпідів - антиоксидантна система» в сироватці крові у хворих на ХГС оцінювали за показниками перекиндукованої хемілюмінесценції сироватки крові [Сидорик Е.П., Баглей Е.А., Данко М.И. Биохемилуминесценция клеток при опухолевом процессе. - К.: Наук. Думка, 1989.-219с.].

Контроль лабораторних показників ліпідного обміну і перекисної ХП проводився за результатами обстеження 32 практично здорових осіб (донорів крові). Віковий і статевий склад груп співставлення суттєво не відрізнявся. Статистичну обробку отриманих матеріалів проводили на комп'ютері Athlon XP 2500+ за допомогою програми Statistica 6.

В результаті проведених досліджень нами було встановлено, що в загальній групі хворих на ХГС СП був верифікований у 26 з 44 пацієнтів (59,1%). За стадіями стеатозу за Homboll група хворих на ХГС була розподілена таким чином: 1 ступінь стеатозу - 6 хворих (2,6%), 2 ступінь - 11 (25,0%), 3 ступінь - 9 (20,5%), відсутність стеатозу - 18 хворих (40,9%). В групі з мінімальною гістологічною активністю (1-8 балів за Knodell) стеатоз був у 14 з 27 хворих (51,9%), в групі з помірною активністю - у 12 з 17 (70,6%).

Для створення діагностичного алгоритму лабораторної верифікації наявності СП у хворих на ХГС нами проведені морфобіохімічні дослідження і запропоновані дискримінантні рівняння:

$$S_1 = 7,90 \cdot A + 5,77 \cdot B + 0,86 \cdot C - 29,82$$

$$S_2 = 10,03 \cdot A + 3,66 \cdot B + 0,52 \cdot C - 29,36$$

де: А - вміст холестерину (ммоль/л);

В - вміст тригліцеридів (ммоль/л);

С - інтенсивність перекисіндукованої ХП сироватки крові (ум.од.), причому при перевищенні показника  $S_1$  над  $S_2$  у хворого на ХГС констатують наявність СП.

Поряд з використанням запропонованого способу і проведенням визначення показників ліпідного обміну і перекисіндукованої хемілюмінесценції сироватки крові у хворих на ХГС паралельно, згідно способу-найближчого аналога, визначався в сироватці крові вміст тригліцеридів. Було встановлено, що в групі пацієнтів із СП концентрація тригліцеридів сироватки крові складала  $3,44 \pm 0,18$  ммоль/л, при відсутності СП у хворих на ХГС -  $1,98 \pm 0,13$  ммоль/л відповідно ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, спосіб-найближчого аналога при визначенні наявності СП за допомогою аналізу вмісту тригліцеридів в сироватці крові має специфічність (55%) і чутливість (79%).

Порівнюючи діагностичні можливості існуючого способу-найближчого аналога і запропонованого способу можна відзначити, що специфічність запропонованого способу (71%) суттєво перевищує цей показник найближчого аналога (55%), і чутливість запропонованого методу (85%) перевищує цей показник при використанні способу-найближчого аналога (79%).

Запропонований спосіб діагностики СП у хворих на ХГС має високу діагностичність (82%) у встановленні наявності стеатозу печінки і дозволяє суттєво скоротити кількість хворих на ХГС, які потребують проведення пункційної біопсії печінки і надійно визначати клінічні групи хворих на ХГС із наявністю СП за допомогою запропонованого способу.

Ефективність запропонованого способу може бути підкріплена таким прикладами його використання.

#### Приклад 1

Хворий Б., 44 років, знаходиться на диспансерному обліку в Луганському міському гепатологічному центрі з діагнозом: Хронічний гепатит С, помірна активність, стадія реактивації, HCV+, середня важкість перебігу. Під час спостереження мав скарги на слабкість, втому після незначної роботи, біль у великих суглобах, періодичну нудоту, гіркоту у роті, біль в правому підребер'ї, знеба-

рвлення калу, затемнення сечі. Після виявлення антитіл анти-HCV в сироватці крові звернувся за допомогою до Луганського міського гепатологічного центру. Під час первинного огляду була виявлена іктеричність шкіри та склер, гепатомегалія + 4см з під краю реберної дуги, край печінки болісний, гладкий, щільноеластичної консистенції, позитивні симптоми Ортнера, Кера, телеангіоектазії на передньої поверхні черевної стінки, на спині, верхніх кінцівках. Аналіз крові біохімічний: білірубін загальний - 92мкмоль/л, білірубін прямий - 63мкмоль/л, АлАТ - 3,1ммоль/л\*г, АсАТ - 2,4ммоль/л\*г, ГГТП - 97Од/л; тимолова проба - 14Од.; протеїнограма - загальний білок - 59г/л, альбуміни - 49г/л. Результати дослідження маркерів вірусних гепатитів: HbsAg - негатив., анти - Hbс IgM - негатив., анти - HCV сумарні - позитив., анти - HCV Ig M - позитив., анти - HAV IgM - негатив., RNA HCV PCR - позитив. Клінічний аналіз крові: Нв -  $125 \text{ г/л}$ , лейкоцити -  $11,7 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоцити -  $187 \cdot 10^9/\text{л}$ , ШОЕ - 14мм/г. Вміст холестерину сироватки крові - 3,6ммоль/л, вміст тригліцеридів - 1,9ммоль/л, інтенсивність перекисіндукованої ХП сироватки крові - 13,1ум.од., загальний аналіз сечі: колір - темножовтий, питома вага - 1020г/л, білок - сліди, лейкоцити - 1-2 в полі зору, епітелій - поодинокі в полі зору. Результати гістологічного дослідження пункційного біоптату печінки: індекс гістологічної активності (ІГА) - 7Од. (помірна гістологічна активність), стадія METAVIR - F2 (помірний фіброз), стадія стеатозу печінки за Homboll P. - 2ст.

При використанні способу-найближчого аналога було встановлено, що вміст тригліцеридів - 1,9ммоль/л свідчить про відсутність у хворого Б. стеатозу печінки. Проте морфологічно у цього хворого була встановлена наявність жирових крапель в тканині печінки - 2 ступінь стеатозу за Homboll P. (1982).

При використанні запропонованого способу у хворого Б. нами були отримані такі результати:

$$S_1 = 7,90 \cdot 3,6 \text{ ммоль/л} + 5,77 \cdot 1,9 \text{ ммоль/л} + 0,86 \cdot 13,1 \text{ ум.од.} - 29,82 = 20,85$$

$$S_2 = 10,03 \cdot 3,6 \text{ ммоль/л} + 3,66 \cdot 1,9 \text{ ммоль/л} + 0,52 \cdot 13,1 \text{ ум.од.} - 29,36 = 20,51$$

де: А - вміст холестерину (ммоль/л);

В - вміст тригліцеридів (ммоль/л);

С - інтенсивність перекисіндукованої ХП сироватки крові (ум.од.).

Після обчислення дискримінантних коефіцієнтів нами встановлено, що  $S_1$  (20,85) перевищує  $S_2$  (20,51), що свідчить про наявність стеатозу в печінці у обстеженого хворого Б., що було підтверджено морфологічним дослідженням пунктату печінки.

Таким чином, при використанні способу-найближчого аналога надійно встановити наявність СП у хворого Б. не представлялося можливим. Це не дало б своєчасно призначити адекватне лікування СП, а можливо невинувато призначити інтерферонотерапію, яка неефективна при наявності СП у хворих на ХГС. При використанні запропонованого методу був верифікований СП, що було підтверджено морфологічним дослідженням біоптату печінки.

#### Приклад 2

Хворий Ч., 31 рік, знаходиться на диспансерному обліку в Луганському міському гепатологічному центрі з діагнозом: Хронічний гепатит С, мала активність, стадія реактивації, HCV +, середня важкість перебігу. Під час спостереження мав скарги на незначну слабкість, втому після робочого дня, періодичну нудоту, сухість у роті, важкість в правому підреб'ї, періодичний пронос, затемнення сечі. Після виявлення антитіл анти-HCV в сироватці крові звернувся за допомогою до Луганського міського гепатологічного центру. Під час первинного огляду була виявлена субітеричність слизових оболонок язика, склер, шкіри, гепатомегалія + 3см з під краю реберної дуги, край печінки слабко болісний, гладкий, м'якоеластичної консистенції, позитивні симптоми Кера, Ортнера, Ізраєля, поодинокі телеангіоектазії на поверхні тулуба, кінцівок. Аналіз крові біохімічний: білірубін загальний - 67мкмоль/л, білірубін прямий - 44мкмоль/л, АлАТ - 1,9ммоль/л\*г, АсАТ - 0,8ммоль/л\*г, ГГТП - 124,3Од/л; тимолова проба - 11Од.; протеїнограма - загальний білок - 71г/л, альбуміни - 54г/л. Результати дослідження маркерів вірусних гепатитів: HbsAg - негатив., анти - HBs Ig M - негатив., анти - HCV сумарні - позитив., анти - HCV Ig M - позитив., анти - HAV IgM - негатив., RNA HCV PCR - позитив. Клінічний аналіз крові: Нв - 118г/л, лейкоцити -  $7,4 \cdot 10^9$ , тромбоцити -  $249 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ - 17мм/г. Вміст холестерину сироватки крові - 4,3ммоль/л, вміст тригліцеридів - 3,2ммоль/л, інтенсивність перкиндукованої ХЛ сироватки крові - 8,1ум.од., загальний аналіз сечі: колір - темно-жовтий, питома вага - 1015г/л, білок - сліди, лейкоцити - поодинокі в полі зору, епітелій - 1-2 в полі зору. Результати гістологічного дослідження пункційного біоптату печінки: індекс гістологічної активності (ІГА) - 3Од. (мала гістологічна активність), стадія

METAVIR - F1 (початковий фіброз), стадія стеатозу печінки за Hornboll P. - 0ст.

При використанні способу-найближчого аналога було встановлено, що вміст тригліцеридів - 3,2ммоль/л свідчить про наявність у хворого стеатозу печінки. Проте морфологічно наявність жирових крапель в тканині печінки встановлена не була.

При використанні запропонованого способу у хворого Ч. нами були отримані такі результати:

$$S_1 = 7,90 \cdot 4,3 \text{ ммоль/л} + 5,77 \cdot 3,2 \text{ ммоль/л} + 0,86 \cdot$$

$$8,1 \text{ ум.од.} - 29,82 = 29,58$$

$$S_2 = 10,03 \cdot 4,3 \text{ ммоль/л} + 3,66 \cdot 3,2 \text{ ммоль/л} + 0,52 \cdot$$

$$8,1 \text{ ум.од.} - 29,36 = 29,70$$

де: А - вміст холестерину (ммоль/л);

В - вміст тригліцеридів (ммоль/л);

С - інтенсивність перкиндукованої ХЛ сироватки крові (ум.од.).

Після обчислення дискримінантних коефіцієнтів нами встановлено, що  $S_1$  (29,58) не перевищує  $S_2$  (29,70), що свідчить про відсутність стеатозу в печінці у обстеженого хворого Ч.

Таким чином, спосіб-найближчого аналога має низьку специфічність і позитивно визначає наявність СП при реальній відсутності стеатозу в тканині печінки хворого Ч. Це може привести до хибного діагнозу - СП, і як слід невинного лікування в цій групі хворих на ХГС. Запропонований спосіб діагностики визначив відсутність стеатозу у хворого Ч., що було підтверджено морфологічним дослідженням пунктату печінки.

Запропонований нами спосіб діагностики СП у хворих на ХГС простий, малокоштовний, дозволяє суттєво скоротити кількість пацієнтів, які потребують проведення пункційної біопсії печінки і дозволяє надійно визначати клінічні групи хворих на ХГС із стеатозом печінки.