



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **34015** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61B 1/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ СИНДРОМУ ПЕРЕВАНТАЖЕННЯ ЗАЛІЗОМ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С**

1

2

(21) u200801967

(22) 18.02.2008

(46) 25.07.2008, Бюл.№ 14, 2008 р.

(72) ПІНСЬКИЙ ЛЕОНІД ЛЕОНІДОВИЧ, UA, ГРОМАШЕВСЬКА ЛЮБОВ ЛЕОНТІЇВНА, UA, ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, UA, КОРОБКОВА ОЛЕНА АНАТОЛІЇВНА, UA, ЛІСЄЄНКО ЄВГЕНІЯ ВАЛЕРІЇВНА, UA

(73) ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, UA, ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ ІМ. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО АМН УКРАЇНИ", UA

(57) Спосіб діагностики синдрому перевантаження залізом у хворих на хронічний гепатит С, що включає оцінку інтенсивності метаболічних зсувів в си-

роватці крові шляхом лабораторного дослідження сироватки, який **відрізняється** тим, що визначають показники синдрому перевантаження залізом за формулами: $K_1 = 0,271 \cdot C_3 + 0,296 \cdot \text{НТФ} + 0,0007 \cdot \Phi - 12,098$ $K_2 = 0,219 \cdot C_3 + 0,270 \cdot \text{НТФ} + 0,0043 \cdot \Phi - 8,322,$ де: C_3 - концентрація сироваткового заліза крові (мкмоль/л);

НТФ - насиченість трансферину залізом сироватки крові (%);

 Φ - концентрація феритину сироватки крові (мкг/мл),причому при перевищенні коефіцієнта K_2 над K_1 констатують наявність синдрому перевантаження залізом у хворих на ХГС.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, конкретно до інфекційних хвороб і гепатології, а саме до лабораторних методів діагностики синдрому перевантаження залізом у хворих на хронічний гепатит С. Актуальність проблеми винаходу пов'язана з щорічним зростанням захворюваності на хронічний гепатит С (ХГС), значною кількістю ускладнень в цій групі хворих - розвитком цирозу печінки, гепатоцелюлярного раку [Возинарова Ж.И. Вирусные гепатиты. II. Осложнения, исходы, диагностика и принципы лечения //Лікування и діагностика. - 1997. - №2. - С.39-47].

Це обумовлює необхідність визначення значущих патогенетичних ланок, які сприяють прогресуванню ХГС [Малый В.П., Звягинцева Т.Д., Титовский С.П. HCV - инфекция (острая и хроническая). Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты. - Киев. - 2005. - 291с.], і потребує розробки вірогідних лабораторних тестів для верифікації цих метаболічних порушень у хворих на ХГС. 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 хронического гепатита С: биохимичні дослідження //Лаб. діагностика. - 2003. - №4. - С.9-11].

В раніш проведених дослідженнях було визначено, що одним з можливих факторів, який сприяє прогресуванню фіброзу у хворих на ХГС є накопичення заліза в паренхімі печінки [Casaril M., Stanzial A.M., Tognella P. et al. Role of iron load on fibrogenesis in chronic hepatitis C //Hepatogastroenterology. - 2000 - Jan.-Feb.; 47(31). - P. 220 - 225]. Фіброгенез при впливі іонів Fe^{2+} обумовлений спроможністю іонів заліза: каталізувати окислення ліпідів, білків з утворенням вільних радикалів [Diwakaran H.H., Befeler A.S., Britton R.S. et al. Accelerated hepatic fibrosis in patients with combined hereditary hemochromatosis and chronic hepatitis C infection //J. Hepatol. - 2002. - May. - 36(5). - P.687-691], сприяти накопиченню продуктів ПОЛ в тканині печінки, ушкоджувати мембрани і генетичний апарат гепатоцитів вільними радикалами [Fujita N, Horiike S, Sugimoto R. et al. Hepatic oxidative DNA damage correlates with iron overload in chronic hepatitis C patients //Free Radic. Biol. Med. - 2007. - Feb. 1; 42(3). - P.353-362], ініціювати зірчасті клітини і збільшувати їх вміст в тканині печінки [Rigamonti C, Andorno S., Maduli E. et al. Iron, hepatic stellate cells and fibrosis in chronic hepatitis C //Eur. J. Clin. Invest. - 2002. - Mar.; 32 Suppl 1. - P.28-35], активувати клітини ІТО - головне джерело утворення позаклітинного матрикса в печінці [Pietrangelo A. Iron, oxidative stress and liver

(13) **U**(11) **34015**(19) **UA**

fibrogenesis //J. Hepatol. - 1998. - Vol. 28. - P.8-13] і як наслідок індукувати створення колагену в місцях відкладення заліза [Metwally M.A., Zein C.O., Zein N.N. Clinical significance of hepatic iron deposition and serum iron values in patients with chronic hepatitis C infection //Am. J. Gastroenterol. - 2004. - Feb.; 99(2). - P.286-291]. Таким чином, навіть помірне збільшення залізного перевантаження стимулює печінковий фіброгенез і асоціюється з вірусним ушкодженням печінки [Мороз Л.В. Хронічні вірусні гепатити В та С. Поширеність, клініко-морфологічні паралелі //Автореф. дис... д. мед. н. Київ, 2002. - 38с.]. При синдромі перевантаження залізом (СПЗ) у хворих на ХГС в печінці відбувається накопичення гемосидерину, який утворюється в результаті деградації феритину, пересиченого залізом [Смирнов О.А. Частота і морфологічеська характеристика гемосидероза печені //Российский медицинский журнал. - 2002. - №6. - С.11-14]. Важливим у вивченні цієї проблеми є і те, що у хворих на ХГС із СПЗ суттєво зростає резистентність до інтерферонотерапії [Возіанова Ж.І., Корчинський М.Ч. Проблеми лікування інтерфероном хворих на хронічні вірусні гепатити //Сучасні інфекції. - 2001. - №2. - С.52-65], а зменшення навантаження сироватки і печінки залізом значно покращує результати лікування [Sumida Y., Nakashima T., Yoh T. et al. Serum thioredoxin elucidates the significance of serum ferritin as a marker of oxidative stress in chronic liver diseases //Liver. - 2001. - Oct.; 21 (5). - P.295-299].

За даними аналога [Silva I.S., Perez R.M., Oliveira P.V. et al. Iron overload in patients with chronic hepatitis C virus infection: clinical and histological study //J. Gastroenterol. Hepatol. - 2005 Feb.; 20(2). - P.243-248] адекватна оцінка СПЗ у хворих на ХГС можлива за допомогою морфологічного гістохімічного методу оцінки відкладень гемосидерину в тканині печінки. Сутність методу полягає у визначенні площі та місця розташування зернин гемосидерину в часточках печінки, оцінці стадії гемосидерозу.

Проте широке застосування цього методу обмежено наявністю ускладнень при проведенні біопсій, неможливістю оцінити глибину морфологічних змін всієї печінки за допомогою гістохімічного аналізу лише невеликого біопсійного зразка.

В аналозі [Silva I.S., Perez R.M., Oliveira P.V. et al. Iron overload in patients with chronic hepatitis C virus infection: clinical and histological study //J. Gastroenterol. Hepatol. - 2005. - Feb.; 20(2). - P.243-248] при обстеженні 96 пацієнтів із ХГС була запропонована об'єктивізація СПЗ за допомогою паралельного проведення гістохімічного визначення депонентів заліза в тканині печінки, а також атомно-абсорбційної спектрофотометрії заліза в сухому залишку біоптата печінки.

Проте цей метод висококоштовний, довготривалий, трудомісткий та його проведення можливо тільки в спеціалізованих, добре оснащених лабораторіях.

В аналозі [Gehrke S.G., Stremmel W., Mathes I. et al. Hemochromatosis and transferrin receptor gene polymorphisms in chronic hepatitis C: impact on iron status, liver injury and HCV genotype //J. Mol. Med. -

2003. - Dec.; 81(12). - P.780-787] для встановлення СПЗ у хворих на ХГС був запропонований метод визначення поліморфізму в гені гемохроматозу HFE та трансфери-новому рецепторі TFR1. При обстеженні 246 хворих на ХГС та 200 донорів встановлено, що наявність гетерозиготності C282Y має вірогідний вплив і супроводжує відкладення заліза в тканині печінки у хворих на ХГС.

Проте цей метод висококоштовний, трудомісткий та наявність цієї мутації може супроводжуватися відсутністю відкладень гемосидерину в печінці при ХГС [Thorburn D., Curry G., Spooner R. et al. The role of iron and haemochromatosis gene mutations in the progression of liver disease in chronic hepatitis C //Gut. - 2002. - Feb; 50(2). - P.248-252, а також: Lin T.J., Lin C.L., Wang C.S. et al. Prevalence of HFE mutations and relation to serum iron status in patients with chronic hepatitis C and patients with nonalcoholic fatty liver disease in Taiwan //World. J. Gastroenterol. - 2005. - Jul 7; 11(25). - P.3905-3908].

Для верифікації наявності відкладень заліза в тканині печінки в аналозі [Sebastiani G., Vario A., Ferrari A. et al. Hepatic iron, liver steatosis and viral genotypes in patients with chronic hepatitis C //J. Viral. Hepat. - 2006. - Mar; 13(3). - P.199-205] було запропоновано визначення в сироватці крові у хворих на ХГС вмісту феритину та альбуміну сироватки крові. Цей метод має високу інформативність щодо виключення виражених стадій (II-III) гемосидерозу печінки у хворих на ХГС при рівні сироваткового феритину нижче 350мкг/л у жінок та 450мкг/л у чоловіків.

Проте цей метод має низьку чутливість щодо визначення початкових стадій гемосидерозу печінки, що є важливим для ранньої діагностики СПЗ і початку його лікування, а на вміст альбуміну в сироватці крові у хворих на ХГС має істотний вплив стадія фіброзу печінки.

Для оцінки наявності відкладень гемосидерину в тканині печінки був запропонований метод (прототип) з визначенням сироваткового рівня феритину у хворих на ХГС [Metwally M.A., Zein C.O., Zein N.N. Clinical significance of hepatic iron deposition and serum iron values in patients with chronic hepatitis C infection //Am. J. Gastroenterol. - 2004.- Feb; 99(2). - P.286-291]. Даний спосіб лабораторної діагностики СПЗ у хворих на ХГС є найбільш близьким по технічній суті і результату, який може бути досягнутий, тому його обрано в якості прототипу.

Основним недоліком прототипу є те, що використання лише вмісту феритину в сироватці крові, як маркеру СПЗ, має високу специфічність лише для визначення виражених стадій гемосидерозу печінки та малу чутливість до початкових стадій СПЗ. Це може призвести до пізнього визначення наявності СПЗ у хворих на ХГС, що обумовить прогресування фібротичних змін в печінці без адекватного лікування СПЗ та невиправданого призначення інтерферонотерапії в цій групі пацієнтів.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу винаходу покладено задачу підвищення точності лабораторної діагностики наявності СПЗ у хворих на ХГС шляхом встановлення зв'язку між наявністю від-

кладень гемосидерину в тканині печінки та сироватковими показниками обміну заліза, що дозволяє суттєво скоротити численність пацієнтів, які потребують проведення пункційної біопсії печінки.

Поставлена задача вирішується в способі діагностики СПЗ у хворих на ХГС за допомогою додаткового включення до лабораторного обстеження хворих на ХГС таких методів, як визначення концентрації сироваткового заліза крові, насиченості трансферина залізом та концентрації феритина сироватки крові хворих на ХГС з подальшим математичним обчисленням запропонованих рівнянь.

При перевищенні коефіцієнта K_2 над K_1 констатують наявність СПЗ у хворих на ХГС. Підставою для цієї пропозиції була вперше встановлена закономірність, яка полягає в тому, що при наявності СПЗ на відміну від хворих на ХГС без СПЗ відбувається суттєве зростання концентрації сироваткового заліза сироватки крові, насиченості трансферина залізом та концентрації феритина сироватки крові.

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

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

$$K_1 = 0,271 \cdot C_3 + 0,296 \cdot \text{НТФ} + 0,0007 \cdot \Phi - 12,098$$

$$K_2 = 0,219 \cdot C_3 + 0,270 \cdot \text{НТФ} + 0,0043 \cdot \Phi - 8,322,$$

де: C_3 - концентрація сироваткового заліза крові (мкмоль/л);

НТФ - насиченість трансферина залізом сироватки крові (%);

Φ - концентрація феритина сироватки крові (мкг/мл), причому при перевищенні коефіцієнта K_2 над K_1 констатують наявність синдрому переважного залізу у хворих на ХГС.

При розробці заявленого способу для його клінічного і патогенетичного обґрунтування було обстежено 44 хворих на ХГС у віці 19-66 років, 34 особи чоловічої статі і 10 - жіночої. Діагноз ХГС встановлений на підставі комплексу клініко-біохімічних показників, підтверджувався визначенням антитіл-анти-НСV і полімеразною ланцюговою реакцією - НCV-RNA, проведенням ультразвукового дослідження (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 - Hbclg M, анти - Hbc сумарні, анти - Hbs, анти - HDV. Біопсія печінки проводилась під контролем УЗД під місцевою анестезією. Величина фрагменту печінкової тканини, яка була отримана при біопсії, була більш 10мм. Для фарбування гістологічних зразків нами були використані методи фарбування: гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за Ван Гізон, визначення гемосидерозу тканини печінки за реакцією Перлса [Perls M. Nachweis von Eisenoxyd in gewissen Pigmentation //Virchows Archive für pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin. - 1867. - N 39.

- P.42-47]. Реакція Перлса з фероціанідом є селективною на визначення гемосидерину в гістологічних зрізах печінки. 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].

Нами також для оцінки вираженості гемосидерозу у хворих на ХГС був використаний спеціалізований пакет прикладних програм "Morpholog" [Овчаренко В.В., Маврич В.В., 2003; свідоцтво про реєстрацію авторського права №9604]. Нами було проведено мікоморфометричне дослідження тканини печінки на комп'ютерному морфометричному комплексі, до складу якого входили: мікроскоп Olympus BX-41, цифровий фотоапарат Olympus C5050Z з п'ятимегапиксельною матрицею, що з'єднаний з мікроскопом системою відеоадаптерів цієї ж фірми. До складу комплексу також входить персональний комп'ютер Athlon XP 2200+, DDR RAM 512mB, HDD 128Gb, video: GeForce FX5200 128Mb, що обладнаний платою відео-захвату, з'єднаний з цифровою камерою за допомогою USB інтерфейсу, а також за допомогою відеокабелю. Цей комплекс дозволяє переглядати на екрані монітора зображення гістологічного препарату в реальному масштабі часу, вибирати необхідну ділянку для фотографування, за допомогою програмних засобів керувати режимом роботи цифрового фотоапарата (виставлення зумера, корекції кольорової гами, зміна фокусу, розмір та компресія зображення тощо) отримувати цифрові зображення гістологічних препаратів та зберігати їх на жорсткому диску комп'ютера для подальшого аналізу. Мікрофотографії отримували в кількох режимах збільшення: при об'єктиві 4x та 10x для дослідження макро-мікробудови та з об'єктиву 40x для дослідження мікробудови при постійному оптичному зумері фотоапарата рівному 162. Отримані в результаті роботи програми дані морфометричного дослідження експортувалися в програму Excel для подальшої статистичної обробки. В кожному отриманому зображенні гістологічного препарату визначались такі параметри: питома площа відкладення гемосидерину (ППГ) в гістологічних зрізах печінки хворих на ХГС, кількість гепатоцитів в обстеженій ланці часточок, середня площа гемосидерину на 1 гепатоцит (СПГ). ППГ була отримана діленням площі відкладень ГС в досліджуваній ланці тканини печінки на загальну площу цієї ланки. СПГ була обчислена шляхом ділення площі ГС на кількість гепатоцитів в цієї ж ланці печінки. Всі морфометричні дослідження проводились в 3 зонах часточок: центролобулярній, периферійній і портальній.

Стан обміну заліза і загальних запасів заліза у хворих на ХГС оцінювали за концентрацією сироваткового заліза (C_3), величиною загальної залізов'язуючої спроможності крові (ЗЗСК), за показни-

ком насиченості трансферину залізом (НТЗ) [Бабенко Г.О. Визначення мікроелементів і металое ферментів у клінічних лабораторіях. - К.: Здоров'я, 1968. - 137с.] та вмістом феритину (Ф) в сироватці крові, яку визначали методом імуноферментного аналізу.

Як контроль лабораторних показників обміну заліза в сироватці крові використовували дані, які отримані у 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 2200+ за допомогою програми Statistica'99.

Встановлено, що в групі хворих на ХГС має місце зростання показників обміну заліза у співвідношенні до групи практично здорових: ЗСК - в 1,61 рази ($30,1 \pm 1,7$ мкмоль/л; $18,7 \pm 0,9$ мкмоль/л відповідно; $p < 0,01$), НТФ в 1,34 рази ($41,0 \pm 1,8\%$; $30,7 \pm 2,2\%$ відповідно; $p < 0,01$), Ф - в 3,77 рази ($194,7 \pm 15,0$ мкг/мл; $51,6 \pm 2,4$ мкг/мл відповідно; $p < 0,01$), а ЗСК практично не відрізнявся від показників донорів ($79,3 \pm 5,4$ мкмоль/мл; $71,9 \pm 6,7$ мкмоль/л відповідно; $p > 0,1$).

Було встановлено, що наявність гемосидерозу в тканині печінки у хворих на ХГС супроводжується зростанням концентрації заліза сироватки крові ($35,3 \pm 1,8$ мкмоль/л) по відношенню до групи хворих на ХГС без синдрому перевантаження залізом печінки ($23,8 \pm 2,3$ мкмоль/л; $p < 0,01$), також вірогідно вище такі показники, як насиченість трансферина ($46,0 \pm 1,9\%$; $35,1 \pm 2,7\%$ відповідно; $p < 0,01$) і концентрація феритину сироватки крові ($274,8 \pm 10,8$ мкг/мл; $98,6 \pm 8,5$ мкг/мл відповідно; $p < 0,01$). Загальна залізов'язуюча спроможність крові в групах із наявністю і відсутністю гемосидерину в тканині печінки у хворих на ХГС не мала вірогідних відмінностей ($79,4 \pm 5,0$ мкмоль/л; $79,2 \pm 10,2$ мкмоль/л відповідно; $P > 0,1$).

Для створення діагностичного алгоритму лабораторної верифікації відкладень гемосидерину в паренхімі печінки хворих на ХГС був проведений дискримінантний аналіз лабораторних ознак. Розрахована система рівнянь дозволяє проводити визначення гемосидерозу печінки у хворих на ХГС.

$$K_1 = 0,271 \cdot C_3 + 0,296 \cdot НТФ + 0,0007 \cdot Ф - 12,098$$

$$K_2 = 0,219 \cdot C_3 + 0,270 \cdot НТФ + 0,0043 \cdot Ф - 8,322,$$

де: C_3 - концентрація сироваткового заліза крові (мкмоль/л);

НТФ - насиченість трансферина залізом сироватки крові (%);

Ф - концентрація феритину сироватки крові (мкг/мл), причому при перевищенні коефіцієнта K_2 над K_1 констатують наявність синдрому перевантаження залізом у хворих на ХГС.

Поряд з використанням запропонованого способу і проведенням визначення показників обміну заліза у хворих на ХГС в сироватці крові паралельно, згідно способу - прототипу, визначався в сироватці крові вміст тільки феритину. Було встановлено, що в групі пацієнтів із СПЗ концентрація феритину сироватки крові складала $274,8 \pm 10,8$ мкг/мл, при відсутності СПЗ у хворих на ХГС - $98,6 \pm 8,5$ мкг/мл відповідно ($p < 0,01$).

Таким чином, спосіб - прототип при визначенні наявності СПЗ за допомогою аналізу вмісту феритину в сироватці крові має середню специфічність (65%) і малочутливість (42%).

Порівнюючи діагностичні можливості існуючого способу - прототипу і запропонованого способу можна відзначити, що специфічність запропонованого способу (83%) перевищує цей показник прототипу (65%), і чутливість запропонованого методу (56%) перевищує цей показник при використанні способу-прототипу (42%).

Таким чином, запропонований спосіб діагностики СПЗ у хворих на ХГС має високу специфічність (83%) у встановленні наявності гемосидерину в тканині 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 СПЗ за допомогою запропонованого способу.

Ефективність запропонованого способу може бути підкріплена такими прикладами його використання.

Приклад.

Хворий К., 48 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 значну слабкість, втому після домашньої роботи, зниження апетиту, гіркоту в роті після їжі, зтемніння сечі, знебарвлення калу. Після виявлення антитіл анти-HCV в сироватці крові звернувся за допомогою до Луганського міського гепатологічного центру. Під час первинного огляду була виявлена іктеричність слизових оболонок рота, склер, шкіри, язик був обкладений жовтуватим налітом, гепатомегалія +4см з під краю реберної дуги, край печінки болісний, гладкий, еластичної консистенції, позитивні симптоми Мюсі-Гергієвського, Ортнера, печінкові долоні, поодинокі телеангіоектазії на поверхні тулуба, кінцівок. Аналіз крові біохімічний: білірубін загальний - 83 мкмоль/л, білірубін прямий - 61 мкмоль/л, АлАТ - 2,8 ммоль/л*г, АсАТ - 2,1 ммоль/л*г, ГГТП - 68,0 Од/л; тимолова проба - 9 Од.; протеїнограма - загальний білок - 67 г/л, альбуміни - 41 г/л. Результати дослідження маркерів вірусних гепатитів: HbsAg - негатив., анти - HBc Ig M - негатив., анти - HCV сумарні - позитив., анти - HCV Ig M - позитив., анти - HAV IgM - негатив., RNA HCV PCR - позитив. Клінічний аналіз крові: Нв - 121 г/л, лейкоцити - $5,9 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити - $268 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ - 12 мм/г. Вміст сироваткового заліза крові - 39,3 мкмоль/л; насиченість трансферина залізом сироватки крові - 48,4%, концентрація феритину сироватки крові 86,7 мкг/мл. Загальний аналіз сечі: колір - темний, питома вага - 1020 г/л, білок - сліди, лейкоцити - 4-6 в полі зору, епітелій - поодинокі в полі зору. Результати гістологічного дослідження пункційного біоптату печінки: індекс гістологічної активності (ІГА) - 7 Од. (помірна гістологічна активність), стадія METAVIR - F2 (помірний фіброз), стадія гемосидерозу печінки - ІІст.

При використанні способу - прототипу було встановлено, що вміст феритину - 86,7 мкг/мл свід-

чить про відсутність у хворого гемосидерозу печінки - синдрому перевантаження залізом. Проте морфологічно наявність відкладень заліза була встановлена.

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

$$K_1 = 0,271 \cdot 39,3 \text{ мкмоль/л} + 0,296 \cdot 48,4\% + 0,0007 \cdot 86,7 \text{ мкг/мл} - 12,098 = 12,94;$$

$$K_2 = 0,219 \cdot 39,3 \text{ мкмоль/л} + 0,270 \cdot 48,4\% + 0,0043 \cdot 86,7 \text{ мкг/мл} - 8,322 = 13,73,$$

де 39,3 мкмоль/л - концентрація сироваткового заліза крові у хворого К. (мкмоль/л); 48,4% - насиченість трансферина залізом сироватки крові у хворого К. (%), 86,7 мкг/мл - концентрація феритина сироватки крові у хворого К. (мкг/мл).

Після обчислення дискримінантних коефіцієнтів нами встановлено, що K_2 (13,73) перевищує K_1 (12,94), що свідчить про наявність відкладень ге-

мосидерину в печінці - синдрому перевантаження залізом у обстеженого хворого К., що було підтверджено морфологічним дослідженням пунктату печінки.

Таким чином, при використанні способу-прототипу вірогідно встановити наявність СПЗ у хворого К. не представлялося можливим. Це не дало б змоги лікарю приймати рішення щодо можливості призначення йому специфічного лікування СПЗ та помилково призначити віруселімінуюче лікування - інтерферонотерапію.

Запропонований нами спосіб діагностики СПЗ 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 початковими і вираженими стадіями синдрому перевантаження залізом.