

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **18589**

(13) **С1**

(46) **2014.08.30**

(51) МПК

A 61B 5/145 (2006.01)

(54)

**СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАЛИЧИЯ И СТЕПЕНИ
ВЫРАЖЕННОСТИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТА
С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С**

(21) Номер заявки: а 20111809

(22) 2011.12.23

(43) 2013.08.30

(71) Заявители: Государственное учреждение "Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека"; Учреждение образования "Гомельский государственный медицинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Мицура Виктор Михайлович; Надыров Эльдар Аркадьевич (ВУ)

(73) Патентообладатели: Государственное учреждение "Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека"; Учреждение образования "Гомельский государственный медицинский университет" (ВУ)

(56) RU 2261441 C2, 2005.
RU 2328744 C1, 2008.
RU 2352950 C1, 2009.
RU 2307354 C1, 2007.
ВУ 8382 C1, 2006.
RU 2183326 C2, 2002.
SU 1809384 A1, 1993.

(57)

Способ определения наличия и степени выраженности фиброза печени у пациента с хроническим гепатитом С, заключающийся в том, что у пациента берут кровь, определяют в ней АЛТ, АСТ и содержание тромбоцитов, рассчитывают индексы АСТ/АЛТ, АСТ/тромбоциты, АСТ/верхняя граница нормы АСТ и при значениях индекса АСТ/АЛТ не более 0,58, индекса АСТ/тромбоциты не более 0,50, индекса АСТ/верхняя граница нормы АСТ не более 0,86 и содержании тромбоцитов не менее $180 \cdot 10^9/\text{л}$ определяют отсутствие фиброза печени, при значениях двух или более показателей, равных, соответственно, индекс АСТ/АЛТ более 0,58, индекс АСТ/тромбоциты более 0,50, индекс АСТ/верхняя граница нормы АСТ более 0,86, и содержании тромбоцитов менее $180 \cdot 10^9/\text{л}$ определяют наличие фиброза печени, а при значениях индекса АСТ/АЛТ более 1, индекса АСТ/тромбоциты более 1,46, индекса АСТ/верхняя граница нормы АСТ более 1,5 и содержании тромбоцитов не более $128 \cdot 10^9/\text{л}$ определяют наличие цирроза печени.

Предлагаемое изобретение относится к области медицины, а именно к инфекционным болезням и патологической анатомии, и может найти применение в стационарных и амбулаторных учреждениях, где производится диагностика и назначение лечения пациентам с хроническим гепатитом С (ХГС).

Прогрессирование ХГС приводит к нарастанию фиброза в ткани печени и формированию цирроза печени (ЦП). Оценка выраженности фиброза печени при ХГС необходима для оценки стадии заболевания и прогноза, определения показаний к лечению, выбора оптимальной схемы терапии и контроля ее эффективности.

ВУ 18589 С1 2014.08.30

"Золотым стандартом" в диагностике фиброза остается биопсия печени с последующим морфологическим исследованием ткани [1]. Пациент предварительно обследуется (тромбоциты, протромбиновый индекс, группа крови, ЭКГ, флюорография) для выявления возможных противопоказаний. Под местной или общей анестезией в области 9-го межреберья по среднеподмышечной линии делают прокол и извлекают столбик печеночной ткани, который доставляется в патологоанатомическое отделение, где после гистологической обработки и окраски проводится морфологическое исследование пунктата с заключением о степени активности патологического процесса в печени и стадии процесса (отсутствие или определенная степень выраженности фиброза).

В частности, известен способ полуколичественной оценки изменений в биоптатах печени при хронических вирусных гепатитах [2], заключающийся в подсчете в баллах патологических признаков, выявленных при морфологическом изучении биоптатов печени больных хроническими вирусными гепатитами. При этом в протокол дополнительно включена оценка состояния внутрипеченочных желчных протоков, иммуногистохимическое выявление антигенов этиологических вирусных агентов гепатитов, альфа-гладкомышечного актина, ядерного антигена пролиферирующих клеток, холангиолярных цитокератинов, HLA-DR клеток и клеток - естественных киллеров.

Биопсия печени - инвазивный метод, а как метод оценки фиброза имеет серьезные ограничения. У части больных проведение пункционной биопсии печени невозможно по разным причинам (отказ больного от этой инвазивной манипуляции, наличие сопутствующего заболевания, являющегося противопоказанием).

К недостаткам следует также отнести нерепрезентативность биоптата (обычно это 1/500 000 часть ткани органа), который при наличии диффузного поражения может иметь разные значения стадии фиброза, и необходимость выполнять исследование в условиях хирургического стационара. К субъективным причинам различий в стадиях фиброза в одном и том же биоптате относят квалификацию морфолога. Динамическое наблюдение за фиброзом с помощью биопсии затруднено ввиду описанных ограничений и инвазивности самого метода, т.к. существует риск развития осложнений и летального исхода.

К неинвазивным методам оценки фиброза печени относится также определение сывороточных маркеров фиброза (коллаген I, III, IV типов, гиалуроновая кислота, ламинин и его фрагменты, металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, цитокины и др.), увеличение содержания которых позволяет косвенно судить о процессах фиброгенеза и фибринолиза ("прямые маркеры фиброза").

Так, путем анализа активности коллагеназы, ингибитора коллагеназы и протеазы удастся диагностировать ЦП [3]. Способ диагностики ЦП осуществляют следующим образом: в сыворотке крови определяют активность коллагеназы, ингибитора коллагеназы и протеазы и при увеличении активности коллагеназы до 4 мкмоль/(л·ч) и выше, снижении активности ингибитора коллагеназы до 1,9 ИЕ/мл и ниже и снижении активности ингибитора протеазы до 9 ИЕ/мл и ниже диагностируют ЦП.

Недостатками подобных методов являются возможность ложноположительных результатов в диагностике фиброза печени при наличии активного воспалительного процесса в ткани печени и низкая специфичность к процессам фиброгенеза в печени, так как эти показатели могут отражать фиброз и другой локализации. Определение активности коллагеназы, ингибитора коллагеназы и протеазы недоступно для большинства клинических лабораторий, метод не позволяет определять менее выраженные стадии фиброза.

Прямые маркеры фиброза могут давать ложноположительный результат в диагностике фиброза печени при наличии активного воспалительного процесса в ткани печени. Существенными недостатками этих методов на сегодняшний день служит низкая специфичность к процессам фиброгенеза в печени, так как эти показатели могут отражать фиброз и другой локализации, а также недоступность для большинства клинических лабораторий.

Для оценки содержания фиброзной ткани в печени используются непрямые, или суррогатные, маркеры фиброза печени, использующие доступные в клинической практике показатели (количество тромбоцитов, уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)) и их различные соотношения.

Так, A.L. Williams и J.H. Hoofnagle в 1988 году был предложен коэффициент де Ритиса, для расчета которого необходимо разделить значения АСТ на АЛТ. При соотношении АСТ/АЛТ > 1 определяется ЦП у пациентов с неалкогольной болезнью печени [4].

Данный коэффициент не позволяет выявить отсутствие фиброза и разграничить менее выраженные стадии фиброза печени при отсутствии цирроза, может быть ложно положительным при алкогольных или вирусно-алкогольных болезнях печени. Способ непригоден, если АЛТ и АСТ выражены в разных единицах.

По данным E.G. Giannini et al., выраженному фиброзу соответствовали: отношение АСТ/АЛТ > 0,66 и тромбоциты < $163 \cdot 10^9/\text{л}$; совпадение этих двух признаков было у 68,9 % пациентов с ХГС (правильно идентифицирован выраженный фиброз у 80,5 % из них), при расхождении их результатов рекомендуется выполнять биопсию печени [5]. "Точки разделения" соотношения АСТ/АЛТ и уровня тромбоцитов определены с помощью ROC-кривых и использованы для разработки простого и практичного алгоритма для идентификации пациентов с или без значительного фиброза. С помощью применения этих критериев биопсии печени можно было бы избежать у 68,9 % из исследованных 282 пациентов и правильный диагноз был бы установлен у 80,5 % лиц исследуемой группы (227 пациентов). Среди 28 пациентов, которые были ложно классифицированы как не имеющие значительного фиброза и кто, на основании вышеизложенных критериев, не подлежал биопсии печени, ни у одного не был установлен ЦП, 1 пациент имел фиброз 5 по шкале Ishak и 4 пациента имели 3 стадию фиброза по шкале METAVIR. Среди 27 пациентов, ложно классифицированных как имеющие значительный фиброз, 5 имели фиброз 0 по шкале Ishak и ни у одного не было фиброза 0 по шкале METAVIR. Оставшиеся пациенты с разнонаправленными результатами отношения АСТ/АЛТ и числа тромбоцитов (т.е. АСТ/АЛТ < 0,66 и тромбоциты < $163 \cdot 10^9/\text{л}$, или АСТ/АЛТ > 0,66 и тромбоциты > $163 \cdot 10^9/\text{л}$) составили 31,1 % изучаемой группы. Этим пациентам должна быть выполнена биопсия печени, т.к. результаты АСТ/АЛТ и тромбоцитов недостаточно точны для идентификации пациентов с или без выраженного фиброза.

Данный подход не предусматривает определение ЦП у пациентов с ХГС и имеет недостаточную диагностическую точность.

Для того, чтобы увеличить различия в АСТ и количестве тромбоцитов у пациентов с различными стадиями фиброза, С.-Т. Wai и соавторы создали новый индекс, названный отношение АСТ к числу тромбоцитов (APRI): $APRI = (АСТ/ВГН АСТ) \cdot 100/Тр$, где ВГН АСТ - верхняя граница нормы АСТ, Тр - тромбоциты ($\cdot 10^9/\text{л}$)? и предложили с его помощью классифицировать, не прибегая к биопсии, выраженный фиброз у 51 % пациентов и ЦП у 81 % пациентов с ХГС [6]. Выраженному фиброзу соответствуют значения $APRI > 1,5$ и тромбоциты менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$ [7]. По мнению С. Lackner и соавторов с помощью непрямых маркеров фиброза можно установить наличие выраженного фиброза у 25 % пациентов, а у 80 % можно исключить диагноз ЦП [7].

К недостаткам данного способа относятся невозможность разграничения отсутствия и наличия фиброза печени и различные значения "точки отсечения" в диагностике значительного фиброза и ЦП по данным разных авторов.

Ближе всего к заявляемому является способ диагностики наличия и степени тяжести фиброза печени, включающий определение интегральных индексов, рассчитанных по данным измерения протромбинового индекса и других лабораторных параметров и соответствующих стадии фиброза по морфологической шкале METAVIR, отличающийся тем, что для диагностики используют рутинные биохимические показатели, включающие глюкозу, альбумин, аспартатаминотрансаминазу, лактатдегидрогеназу, а также дополнительные

показатели: либо абсолютное количество лимфоцитов, либо индекс массы тела больного и щелочную фосфатазу, и при значениях основного интегрального индекса в интервале 2,30-2,66 определяют начальные (F1/F2) стадии фиброза; 2,84 определяют распространенный (F3/F4) фиброз, в том числе F3 стадию при значениях индекса в интервале 2,84-3,04 и F4 стадию при значениях индекса 3,38, а также диагностируют переходное состояние из F2 в F3 стадию при значениях индекса в интервале $> 2,66 - < 2,84$ и переходное состояние из F3 в F4 стадию при значениях индекса в интервале $> 3,04 - < 3,38$, при этом установленную стадию фиброза дополнительно верифицируют по величинам вспомогательных индексов, рассчитанных с применением дополнительных показателей [8].

Недостатки способа заключаются в необходимости использовать широкий круг лабораторных показателей, сложность расчета интегрального индекса, необходимость использования дополнительно вспомогательных индексов. Использование в качестве показателя значений глюкозы, лактатдегидрогеназы, количества лимфоцитов, индекса массы тела и щелочной фосфатазы не информативно, т.к. не отражает выраженность фиброза печени. Снижение значений альбумина свидетельствует лишь о наличии ЦП.

Задачей предлагаемого изобретения является разработка простого и легкого в использовании способа определения отсутствия или наличия фиброза печени, а среди лиц с фиброзом - выделения пациентов с ЦП.

Задача решается за счет того, что способ определения наличия и степени выраженности фиброза печени у пациента с хроническим гепатитом С, заключающийся в том, что у пациента берут кровь, определяют в ней АЛТ, АСТ и содержание тромбоцитов, рассчитывают индексы АСТ/АЛТ, АСТ/тромбоциты, АСТ/верхняя граница нормы АСТ и при значениях индекса АСТ/АЛТ не более 0,58, индекса АСТ/тромбоциты не более 0,50, индекса АСТ/верхняя граница нормы АСТ не более 0,86 и содержании тромбоцитов не менее $180 \cdot 10^9/\text{л}$ определяют отсутствие фиброза печени, при значениях двух или более показателей, равных, соответственно, индекс АСТ/АЛТ более 0,58, индекс АСТ/тромбоциты более 0,50, индекс АСТ/верхняя граница нормы АСТ более 0,86, и содержании тромбоцитов менее $180 \cdot 10^9/\text{л}$ определяют наличие фиброза печени, а при значениях индекса АСТ/АЛТ более 1, индекса АСТ/тромбоциты более 1,46, индекса АСТ/верхняя граница нормы АСТ более 1,5 и содержании тромбоцитов не более $128 \cdot 10^9/\text{л}$ определяют наличие цирроза печени.

Для решения данной задачи нами было ретроспективно обследовано 115 пациентов с ХГС: 72 мужчины и 43 женщины в возрасте $36,3 \pm 2,2$ лет, за период с 2001 по 2011 гг. У 75 пациентов была выполнена биопсия печени с оценкой степени выраженности фиброза (по гистологическому индексу стадии хронизации Серова В.В. и Севергиной Л.О) [9] либо эластография печени (у 5 пациентов). Отсутствие фиброза расценивалось как фиброз 0 (Ф0), минимальный фиброз (Ф1), умеренный фиброз (Ф2), выраженный фиброз (Ф3), ЦП (Ф4). Также дополнительно в исследуемую группу включены 40 пациентов (23 мужчины и 17 женщин) с достоверно клинически верифицированным ЦП (Ф4) классов В и С по Чайлд-Пью. У пациентов исследуемой группы определяли количество тромбоцитов (Тр) и показатели биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ). Поскольку уровни ферментов определяются в различных единицах, введен показатель верхняя граница нормы (ВГН) для значений АЛТ и АСТ. Рассчитывались индексы АСТ/АЛТ (ВГН АСТ/ВГН АЛТ) и индекс АСТ/Тр, который рассчитывался по формуле: $\text{АСТ/Тр} = (\text{АСТ/ВГН АСТ}) \cdot 100/\text{Тр}$ [6].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета Statistica v.6.1 с использованием непараметрических статистических критериев. Для анализа прогностической ценности показателей, имеющих значимые различия с помощью теста Манна-Уитни при различных стадиях фиброза, использовался ROC-анализ [10]. Использован модуль ROC-анализа программы MedCalc v.9.6.2.

Всего у пациентов исследуемой группы выявлены следующие стадии фиброза: Ф0 - 25 чел. (21,7 %), Ф1 - 24 чел. (20,9 %), Ф2 - 12 чел. (10,4 %), Ф3 - 11 чел. (9,6 %) и Ф4 - 43 чел. (37,4 %). Проведена оценка уровней тромбоцитов, биохимических показателей и ин-

ВУ 18589 С1 2014.08.30

дексов у пациентов в зависимости от стадии фиброза печени. С нарастанием стадии фиброза снижался уровень тромбоцитов, повышались уровни АСТ, индексы АСТ/АЛТ и АСТ/Тр. Уровни АЛТ не различались в зависимости от стадии фиброза.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1) отсутствие фиброза Ф0 (25 чел.) и 2) наличие фиброза Ф1-Ф4 (90 чел.). Сравнивались уровни тромбоцитов, АСТ, индексов АСТ/АЛТ и АСТ/Тр у пациентов этих двух групп с помощью теста Манна-Уитни, выявлены значимые различия ($p < 0,001$ во всех случаях). Оценивалась их значимость для прогноза наличия фиброза (Ф1-Ф4). С помощью ROC-анализа оценивалось прогностическое значение данных показателей на основе сравнения площадей под характеристической кривой (ППК). Оценивались площадь под кривой, 95 % доверительный интервал (ДИ) оценки площади, находилась точка разделения, оценивалась чувствительность (Чв) и специфичность (Сп) данного параметра при использовании найденной точки разделения (табл. 1).

Таблица 1

Прогностическое значение основных показателей для определения наличия фиброза (Ф1-Ф4) у больных ХГС

Показатель	ППК	95 % ДИ	точка разделения	Чв, %	Сп, %
АСТ/АЛТ	0,888	0,815-0,939	$>0,58$	84,4	84,0
АСТ/Тр	0,866	0,790-0,923	$>0,50$	68,9	80,0
АСТ/ВГН АСТ	0,832	0,751-0,896	$>0,86$	78,9	80,0
Тр., $\cdot 10^9/\text{л}$	0,794	0,709-0,864	≤ 180	57,8	92,0

Таким образом, все показатели могут использоваться для оценки фиброза печени, наиболее значимым тестом оказалось соотношение АСТ/АЛТ. Значения этого показателя более 0,58 характерны для наличия фиброза.

С помощью ROC-анализа определялось количество лабораторных критериев, достаточных для диагностики фиброза (Ф1-Ф4) у пациентов с ХГС (табл. 2).

Таблица 2

Количество лабораторных критериев наличия фиброза, их чувствительность (Чв) и специфичность (Сп)

Количество критериев	Чв, 95 % ДИ, %	Сп, 95 % ДИ, %
≥ 1	91,1 (83,2-96,1)	54,2 (32,8-74,4)
≥ 2	76,7 (66,6-84,9)	95,8 (78,9-99,9)
≥ 3	68,9 (58,3-78,2)	100,0(85,8-100,0)

При наличии 2, 3 или 4 лабораторных критериев можно с высокой долей вероятности (чувствительность 76,7 %, специфичность 95,8 %) утверждать о наличии у пациента фиброза.

В ряде случаев при ХГС для определения тактики ведения пациента (например, для назначения противовирусной терапии) необходимо оценить, имеется ли у пациента ЦП. Для этого с помощью ROC-анализа определено прогностическое значение лабораторных показателей у пациентов с фиброзом 1-3 стадий и у больных с ЦП (Ф4) на фоне ХГС (табл. 3).

Таблица 3

Прогностическое значение лабораторных показателей для определения ЦП на фоне ХГС

Показатель	ППК	95 % ДИ	точка разделения	Чв, %	Сп, %
АСТ/Тр	0,924	0,849-0,969	$>1,46$	81,4	89,4
Тр., $\cdot 10^9/\text{л}$	0,907	0,827-0,958	≤ 128	81,4	89,4
АСТ/ВГН АСТ	0,857	0,767-0,922	$>1,5$	81,4	78,7
АСТ/АЛТ	0,797	0,699-0,874	>1	76,7	74,5

Для диагностики ЦП наиболее значим показатель АСТ/Тр $> 1,46$, затем уровень тромбоцитов $\leq 128 \cdot 10^9/\text{л}$, АСТ/ВГН АСТ $> 1,5$; отношение АСТ/АЛТ > 1 оказалось менее ин-

формативным. Если индекс АСТ/Тр принимает значения более 2,88, то цирроз определяется со специфичностью 97,9 %.

Практическую возможность применения способа подтверждают следующие примеры.

Пример 1.

Пациент П., 28 лет, рабочий. Находился на лечении в отделении хронических вирусных гепатитов инфекционной больницы. Диагноз "ХГС (анти-НСVtot пол., РНК НCV пол., генотип НCV 1b), с умеренной активностью, без фиброза. Заражен предположительно не более 5 лет назад. Маркеры вирусных гепатитов и ВИЧ: ИФА ВИЧ - отр.; ИФА анти-НСVtot - пол., HBsAg - отр. ПЦР: РНК НCV пол., генотип 1b, количество вирусной РНК 10^4 . УЗИ органов брюшной полости: печень увеличена за счет правой доли, эхогенность умеренно повышена, структура неоднородная, диффузные изменения выраженные, сосудистый рисунок обеднен. V.portae 11 мм. Селезенка незначительно увеличена (113*51 мм), эхогенность повышена, селезеночная вена 6 мм (норма до 7). Желчный пузырь, поджелудочная железа - без эхопатологии. Заключение: "признаки хронического гепатита".

У пациента определены следующие анализы: общий анализ крови: тромбоциты $212 \cdot 10^9$ /л. Биохимический анализ крови: АЛТ 0,76 ммоль/л*ч (норма 0,1-0,68), АСТ 0,24 ммоль/л*ч (норма 0,1-0,68). Рассчитаны значения индексов АСТ/АЛТ и АСТ/тромбоциты. Для этого рассчитано отношение значения АСТ к ВГН АСТ = $0,24/0,68 = 0,35$. Отношение АЛТ к ВГН этого показателя: $0,76/0,68 = 1,12$. Индекс АСТ/АЛТ = $0,35/1,12 = 0,31$. Индекс АСТ/тромбоциты = $0,35 \cdot 100/212 = 0,165$. Таким образом, значения тромбоцитов пациента $220 \cdot 10^9$ /л ($\geq 180 \cdot 10^9$ /л), АСТ/ВГН АСТ = $0,35 (\leq 0,86)$, АСТ/АЛТ = $0,31 (\leq 0,58)$, АСТ/Тр = $0,165 (\leq 0,50)$. Все показатели пациента соответствовали отсутствию фиброза.

Биопсия печени: картина хронического гепатита с умеренной активностью (ИГА 25 баллов) без фиброза (ГИС 0 баллов, фиброз 0).

Пример 2.

Пациент О., 46 лет, врач-хирург. Находился на лечении в отделении хронических вирусных гепатитов инфекционной больницы. Диагноз "ХГС (анти-НСVtot пол., РНК НCV пол., генотип НCV 1b), в стадии ЦП (класс А по Чайлд-Пью). Портальная гипертензия 2 ст.: варикозно расширенные вены пищевода II степени, спленомегалия, тромбоцитопения; печеночно-клеточная недостаточность 0-I степени". Заражен вирусом НCV предположительно около 25 лет назад. Маркеры вирусных гепатитов и ВИЧ: ИФА ВИЧ - отр.; ИФА анти-НСVtot - пол., HBsAg - отр. ПЦР: РНК НCV пол., генотип 1b, количество РНК 56253 МЕ/мл. УЗИ органов брюшной полости (15.12.2009): печень не увеличена, контур бугристый, эхогенность повышена, структура неоднородная, диффузные изменения выраженные, сосудистый рисунок обеднен. V. portae 12 мм. Селезенка увеличена (160*80 мм), эхогенность повышена, селезеночная вена извита, 12 мм (норма до 7). Желчный пузырь, поджелудочная железа - без эхопатологии. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Заключение: "признаки ЦП, портальной гипертензии, спленомегалия". МРТ (30.12.2009): Заключение: "картина ЦП, портальной гипертензии. Данных за объемное образование печени не обнаружено". ФГДС (19.01.2010): варикозно расширенные вены пищевода II степени.

У пациента определены: общий анализ крови: тромбоциты $68 \cdot 10^9$ /л. Биохимический анализ крови: АЛТ 22,5 Е/л (норма до 40 Е/л), АСТ 104,8 Е/л (норма до 38 Е/л). Рассчитаны значения индексов АСТ/АЛТ и АСТ/тромбоциты. Для этого рассчитано отношение значения АСТ к ВГН АСТ = $104,8/38 = 2,76$. Отношение АЛТ к ВГН этого показателя: $22,5/40 = 0,56$. Индекс АСТ/АЛТ = $2,76/0,56 = 4,93$. Индекс АСТ/тромбоциты = $2,76 \cdot 100/68 = 4,06$. Таким образом, значения тромбоцитов пациента $68 \cdot 10^9$ /л ($\leq 128 \cdot 10^9$ /л), АСТ/ВГН АСТ = $2,76 (> 1,5)$, АСТ/АЛТ = $4,93 (> 1)$, АСТ/Тр = $4,059 (> 1,46)$. Все показатели пациента соответствовали ЦП. Биопсия печени не проводилась, учитывая тромбоцитопению, а также длительность заболевания ХГС и наличие несомненных признаков портальной гипертензии, подтвержденной различными методами.

BY 18589 C1 2014.08.30

Предложенный способ может применяться в любых лечебных учреждениях, где имеется биохимическая и общеклиническая лаборатория. Исследование безопасно, инвазивное вмешательство ограничено однократным забором крови, отсутствуют дополнительные затраты на оборудование и обучение персонала, не трудоемко. Способ позволяет определять выраженность фиброза печени у пациентов с ХГС, не прибегая к биопсии печени, что дает возможность прогнозировать у них течение заболевания и своевременно предлагать противовирусную терапию.

Источники информации:

1. Павлов Ч.С., Котович М.М. Место биопсии и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста //Клин. мед. - 2007. - Т. 85. - № 9. - С. 72-77.
2. Патент RU на изобретение 2227298, МПК⁷ G 01N 33/53, 2004.
3. Патент RU на изобретение 2291441, МПК⁷ G 01N 33/48, G 01N 1/30, 2007.
4. Williams A.L., Hoofnagle J.H. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis //Gastroenterology. - 1988. - Vol. 95. - No. 3. - P.734-739.
5. Giannini E.G. et al. A simple approach to noninvasively identifying significant fibrosis in chronic hepatitis C patients in clinical practice//J. Clin. Gastroenterol. - 2006. - Vol.40. - No. 6. - P. 521-527.
6. Wai C.-T. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C // Hepatology. - 2003. - Vol. 38.- P. 518-526.
7. Lackner C. et al. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C // Hepatology. - 2005. - Vol. 41. - P. 1376-1382.
8. Заявка РФ на изобретение 2007118845, МПК⁷ G 01N 33/48, 2008.
9. Серов В.В., Севергина Л.О. Морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии процесса при вирусных хронических гепатитах В и С //Архив патологии. - 1996. - № 4. - С. 61-64.
10. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Пер. с англ. В.П.Леонова. 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - С. 109.