



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **14118** (13) **U**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61B 5/145**  
**A61B 6/02**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ЗА ВМІСТОМ У КРОВІ ТУМОРНЕКРОТИЗУЮЧОГО ФАКТОРА АЛЬФА**

1

(21) u200502284  
(22) 14.03.2005  
(24) 15.05.2006  
(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.  
(72) Нейко Євген Михайлович, Матковська Наталія Романівна  
(73) Нейко Євген Михайлович, Матковська Наталія Романівна  
(57) Спосіб прогнозування перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки за вмістом у крові

2

туморнекротизуючого фактора альфа, що включає проведення фіб्रोєзофагогастродуоденоскопії, рентгенологічного дослідження шлунка, комп'ютерної рН-мерії, <sup>13</sup>C-уреазного дихального тесту, загального аналізу крові, визначення у крові середньомолекулярних пептидів, який **відрізняється** тим, що додатково визначають вміст в сироватці крові ТНФ $\alpha$ .

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема, до діагностики перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки.

Відомо, що не у всіх хворих вдається досягнути повного виліковування виразкової хвороби. У частини хворих виразки утворюються повторно, у іншій частини хворих виразки тривало не заживають і/або рецидивують навіть після повної ерадикації *H. pylori* [4]. Частина хворих (біля 15-20%) повертаються для повторних консультації і лікування, не зважаючи на повне заживлення виразки і відсутність *H. pylori* після проведеного курсу лікування [7].

Відомо, що імунна система відіграє важливу роль в патогенезі виразкової хвороби [2]. Прозапальні цитокіни, особливо туморнекротизуючий фактор альфа (ТНФ $\alpha$ ), запускають утворення супероксидних радикалів, які потім перетворюються в активні проміжні метаболіти кисню, токсичні як для *H. pylori*, так і для клітин слизової оболонки (СО). Це сприяє пошкодженню слизової оболонки та утворенню перифокального запалення, що в свою чергу гальмує репарацію виразкового дефекта [3, 4].

Доведено, що при наявності Нр введення інгібіторів біосинтезу ТНФ $\alpha$  зменшує пошкодження СО, а при додатковому введенні ТНФ $\alpha$  виникає підвищена загибель клітин незалежно від наявності *H. pylori* [8].

Відомо, що біохімічне визначення СМП у крові може використовуватися в якості маркера рівня ендогенної інтоксикації і неспецифічного критерію перебігу та ефективності корекції патологічних

процесів різної локалізації [5].

Відомо, що вміст в сироватці крові ТНФ $\alpha$  визначають за стандартизованою імуноферментною методикою з використання наборів реагентів ТНФ $\alpha$  [Hyculttechnology. Голандія] за методикою ELISA kit, що може виконуватись в будь-якій обладнаній лабораторії [9].

Аналогом корисної моделі є діагностика перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК) за станом клітинного та гуморального імунітету [2].

Недоліком аналогу є те, що не враховується цитокіновий профіль крові, тоді як цитокіни швидше реагують на запальний процес, ніж інші біологічно активні медіатори.

Суть корисної моделі: пропонується всім хворим на ВХ ДПК додатково визначати вміст в сироватці крові ТНФ $\alpha$  імуноферментним методом згідно інструкції до тест-систем з метою оцінки системної запальної відповіді і прогнозування перебігу ВХ ДПК для своєчасного призначення адекватної терапії.

В основу корисної моделі поставлено задачу підвищення ефективності лікування ВХ ДПК шляхом своєчасного призначення адекватної терапії на основі виявлених змін вмісту ТНФ $\alpha$  в сироватці крові.

Було обстежено 36 хворих на ВХДПК; 26 (72,2%) чоловіків, 10 (27,8%) жінок віком від 22 до 74 років. В залежності від віку хворих поділено наступним чином: молодого і зрілого віку - 13 осіб (34,2%), середнього віку - 13 осіб (34,2%) та похилого віку - 12 хворих (31,6%).

(13) **U**  
(11) **14118**  
(19) **UA**

Діагноз встановлювали на основі клінічних, лабораторних та інструментальних (ЕФГС, УЗД органів черевної порожнини, комп'ютерна рН-метрія) досліджень. Вміст ТНФа визначали в сироватці крові за допомогою комерційних наборів стандартизованим імуноферментним методом з використання наборів реагентів ТНФа [Hysultehnology, Голандія] за методикою ELISA kit. Контролем слугували 10 здорових донорів.

Стан ендогенної інтоксикації організму оцінювали за рівнем середньомолекулярних пептидів (СМП) в сироватці крові, які визначали спектрофотометричним методом за методикою Габриеляна Н.И. [1]. Оцінювали вміст пептидних (СМП<sub>254</sub>) і нуклеотидних (СМП<sub>280</sub>) залишків за довжині хвилі, який виражали в умовних одиницях оптичної щільності (ум. од.). Розраховували також нуклеотидно-пептидний індекс, який вказує на співвідношення вмісту нуклеотидів і пептидів в середньомолекулярних сполуках, за формулою: СМП<sub>280</sub>/СМП<sub>254</sub>.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері з використанням програми "Statistica 5.1 for Windows".

Результати дослідження.

Виявлено достовірне підвищення вмісту ТНФа в сироватці крові у всіх хворих на ВХ ДПК. Вміст ТНФа в сироватці крові хворих на ВХ ДПК підвищувався до (94,11±6,05) пг/мл і перевищував такий показник (14,57±1,43) пг/мл в контролі в 6,5 рази (p<0,05), що зображено на рисунку, де 1 - здорові особи, 2 - хворі молодого та зрілого віку, 3 - хворі середнього віку, 4 - хворі похилого віку; \* - достовірність відмінності від контролю, p<0,05; • - достовірність відмінності показників від хворих молодого і зрілого віку.

Особливістю було те, що вміст ТНФа в сироватці крові був значно підвищений у всіх обстежених хворих молодого та зрілого віку - у 13 (34,2%) осіб, меншим чином він підвищувався у хворих середнього - у 13 (34,2%) осіб, та похилого віку - у 10 (26,3%). Встановлено залежність збільшення вмісту ТНФа в сироватці крові хворих на ВХ ДПК від віку. Зокрема, у хворих молодого і зрілого віку він перевищував показник в контролі в 6,8 разів (p<0,05), у хворих середнього віку - у 6,5 разів (p<0,05), в похилому віці цей показник збільшувався менш виражено - у 6 разів (p<0,05), (табл.1).

Таблиця 1

Показники вмісту ТНФа в сироватці крові у здорових осіб та хворих на ВХ ДПК в залежності від віку (M±m)

| Показник    | Здорові, n=10 | Вік хворих, роки |             |              |
|-------------|---------------|------------------|-------------|--------------|
|             |               | 20-45, n=13      | 46-59, n=13 | 60-75, n=10  |
| ТНФа, пг/мл | 14,57±1,43    | 99,21 ±6,39*     | 95,31±3,56* | 87,49±5,34*• |

Примітки: \* - достовірність відмінності від контролю, p<0,05;

• - достовірність відмінності показників від хворих молодого і зрілого віку

Аналіз результатів дослідження дозволив виявити, що збільшення вмісту в сироватці крові ТНФа супроводжувалося активним клінічним перебігом захворювання з вираженим больовим синдромом та підвищеною кислотоутворюючою функцією. Так, у хворих з вираженою гіперацидністю вміст ТНФа в сироватці крові складав (111,50±5,63) пг/мл, у хворих з помірною гіперацидністю - (93,41±5,01) пг/мл, у хворих з нормаацидністю (78,59±4,71) пг/мл, що перевищувало такий показник в контролі в 7,65 рази (p<0,05), в 6,41(p<0,05), в 5,39 рази (p<0,05)

відповідно. Виявлено залежність дефекту СО від вмісту ТНФа в сироватці крові, про що свідчила встановлена пряма кореляція між величиною дефекту СО ДПК і показником вмісту ТНФа в сироватці крові (r= +0,59; p<0,05).

У хворих на ВХДПК виявлено підвищення вмісту обох підкласів СМП: нуклеотидних - більш як на 12,0% (p<0,05), пептидних - більш як на 32,0% (p<0,05), яке супроводжувалося зменшенням нуклеотидно-пептидного індексу. Такі результати свідчать про наявність у хворих на ВХДПК синдрому ендогенної інтоксикації (табл.2).

Таблиця 2

Характеристика показників ендогенної інтоксикації (СМП) у хворих на виразкову хворобу ДПК в залежності від віку (M±m)

| Показник                               | Здорові, n=20 | Хворі на ВХДПК, роки |              |              |
|--|---------------|----------------------|--------------|--------------|
|  |               | 20-45, n=36          | 46-59, n=24  | 60-75, n=18  |
| СМП <sub>254</sub> , ум.од.            | 0,205±0,006   | 0,271±0,004*         | 0,285±0,004* | 0,274±0,005* |
| СМП <sub>280</sub> , ум.од.            | 0,299±0,01    | 0,335±0,005*         | 0,342±0,006* | 0,334±0,004* |
| СМП <sub>280</sub> /СМП <sub>254</sub> | 1,46          | 1,24*                | 1,20*        | 1,22*        |

Примітки: \* - вірогідність відмінності показників від таких в здорових (p<0,05);

• - достовірність відмінності показників від хворих молодого і зрілого віку

Виявлено взаємозв'язок між підвищенням вмісту в крові хворих на ВХ ДПК  $\text{TNF}\alpha$  і СМП, кореляція між ними складала ( $r = +0,62$ ;  $p < 0,05$ ).

Висновки. 1. Підвищення вмісту  $\text{TNF}\alpha$  в сироватці крові хворих на ВХ ДПК супроводжується активним клінічним перебігом захворювання із підвищеною кислотоутворюючою функцією, значним дефектом СО ДПК і розвитком синдрому метаболічної інтоксикації. 2. Вивчення вмісту  $\text{TNF}\alpha$  в сироватці крові доцільно проводити всім хворим на ВХ ДПК з метою прогнозування перебігу захворювання.

#### Література

1. Габриелян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков и др. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях // Клин. мед. - 1981. - №10. - с.38-42.

2. Звягинцева Т.Д., Ермолаев Д.Н. Изучение состояния иммунитета у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки на амбулаторном этапе // Сучасна гастроентерологія. - 2002. - №3 (9). - С.47-49.

3. Кетлинский С.А., Калинина М.Н. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции воспаления и иммунитета // Иммунология. - 1995. - №3. - с.30-44.

4. Лукина Е.А. Система мононуклеарных фагоцитов и биологические эффекты провоспалительных цитокинов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол, колопроктोल. - 1998. - Т.8, №5. - с.7-18.

5. Межирова И.М., Данилова В.В., Острик А.Е., Шевченко О.А. Полиорганная недостаточность и синдром эндогенной интоксикации у новорожденных // Проблемы медицинской науки та освіти. - 2001. - №4. - с.49-51.

6. Передерій В.Г., Ткач СМ., Григоренко А.А. Анализ основных причин неполного вылечивания дуоденальных язв // Сучасна гастроентерологія. - 2003.-№4(14).-С.49-54.

7. Передерій В.Г., Ткач СМ., Скріпченко СВ. Язвенная болезнь: прошлое, настоящее, будущее. - Киев, 2003. - 247с.

8. Aggarwal B., Pocsik E. Cytokines: from clone to clinic // Arch. Biochem. Biophys., 1992, v. 292, P. 335-345.

9. Morales A. Tumor necrosis factor is an inflammatory cytokine that causes cell injury by generation of oxidative stress / J.of Biolog.Chemistry. - 1997. -Vol.272(48). - P.30371-30379.

Вміст в сироватці крові  $\text{TNF}\alpha$  у здорових осіб та у хворих на ВХДПК в залежності від віку

