



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **47880** (13) **U**  
(51) МПК (2009)  
**G01N 33/48**  
**G01N 33/49**  
**G01N 33/50**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ СИРОВАТКОВОГО ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 ЯК ПРОГНОСТИЧНОГО МАРКЕРА ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ**

1

(21) u200909620  
(22) 21.09.2009  
(24) 25.02.2010  
(46) 25.02.2010, Бюл.№ 4, 2010 р.  
(72) БАРАННИК СЕРГІЙ ІВАНОВИЧ, РОДИНСЬКА  
ГАЛИНА ОЛЕКСАНДРІВНА

2

(73) БАРАННИК СЕРГІЙ ІВАНОВИЧ, РОДИНСЬКА  
ГАЛИНА ОЛЕКСАНДРІВНА  
(57) Застосування сироваткового інтерлейкіну-6 як  
прогностичного маркера перебігу гострого панкре-  
атиту.

Корисна модель відноситься до вимірів, зокрема, до дослідження або аналізу матеріалів, переважно, біологічних, наприклад, крові й може бути використаною в медичній клініко-лабораторній практиці, у клініці внутрішніх хвороб (гастроентерології, хірургії) тощо.

Відомий спосіб прогнозування перебігу гострого панкреатиту, що включає відбір проби крові й дослідження в ній на протязі 48 годин 11 основних фізіологічних констант організму, наприклад, вік пацієнта, кількість лейкоцитів у периферичній крові, глюкоза плазми крові, ЛДГ, АСТ, гематокрит, азот сечовини крові, кальцій сироватки крові, сатурація артеріальної крові, ВЕ, розрахована секвестрація рідини, та прогнозування легкого, середнього або важкого ступенів запалення, якщо будь-які 3, 4-5, або 6 і більше з показників відхиляються від норми [1]. Недоліками відомого способу є низькі достовірність, оперативність та складність його відтворення. Це випливає з відсутності конкретного нозологічного підґрунтя, особливо, певних уявлень щодо ранніх відповідних реакцій організму на запальні процеси у підшлунковій залозі та заочеревинній клітковині, адже багатьом з 11 показників прогностичної основи притаманна слабка специфічність, через відбиття особливостей решти запальних захворювань черевної порожнини. З іншої сторони, відомий аналог є замало оперативним і складним при здійсненні, що ускладнює його використання з ранніх часів перебування хворого у стаціонарі. Так, необхідність дослідження 11 показників крові допускає одержання прогностичної відповіді, приблизно, через 50 годин [1].

Також відомий спосіб прогнозування перебігу гострого панкреатиту що включає відбір проби периферійної крові, дослідження в її плазмі цито-

хімічної активності ферментів лужної фосфатази та мієлопероксидази лейкоцитів, напівкількісного вмісту гранул лізосомально-катионових білків у цитоплазмі, усереднення значень, розрахунок «цитохімічного індексу» на основі цих показників і прогнозування легкого, середнього або важкого ступеня ускладнень, якщо значення «цитохімічного індексу» становить 4-8, 9-18 або 19% і більше, відповідно [2]. Відомий спосіб прогнозування є достовірним, оперативним і більш простим при здійсненні, відносно попереднього аналога. Збільшення достовірності засноване на використанні фізіологічно закріпленої спроможності лейкоцитів швидко реагувати на зсув гомеостазу шляхом підвищення їх власної кількості в крові, випереджати зміни активності ферментів і біологічно активних речовин у клітинах і характеризувати патологічні зміни за допомогою цифрових показників. Використанні характеристики лейкоцитів зумовили підвищення оперативності, більше ніж у 20 разів, а також спрощення процесу за рахунок зменшення обсягу досліджень і оцінки вихідних даних. Ці властивості наблизили аналог до засобів експрес-прогнозування.

Проте експрес-властивості наведеного способу ще залишаються недосконалими, особливо, при необхідності динамічного спостереження за перебігом гострого панкреатиту у часі, переважно, для коригування терапевтичної тактики з метою надання ефективної медичної допомоги. Це зумовлено надмірною чисельністю лабораторних маніпуляцій, вимірів, усереднення значень ферментів лужної фосфатази, мієлопероксидази лейкоцитів, напівкількісного вмісту гранул лізосомально-катионових білків у цитоплазмі та необхідністю розрахунку «цитохімічного індексу».

(19) **UA** (11) **47880** (13) **U**

Інші об'єкти аналогічного призначення з досліджуваного рівня техніки не встановлені.

Задачею дійсної корисної моделі є посилення експрес-властивостей прогностичного процесу за рахунок збільшення його оперативності та спрощення.

Поставлена задача вирішується застосуванням сироваткового інтерлейкіну-6, вперше, як прогностичного маркера перебігу гострого панкреатиту, що відповідає критерію «новизна».

Раніше активність сироваткового інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) використовували для характеристики перебігу хахексії, анемії, плазмацитозу, гіперімунглобулінемії, нефриту, його мезангіальної проліферуючої форми, ревматизму, хвороб Кастл-мана і Крона [3, 4] тощо.

Про значущість ІЛ-6 в патогенезі захворювань людини йшлося у чималій кількості повідомлень. Особливий інтерес лікарів до ІЛ-6 був пов'язаний з його різноманітною дією на тлі запальних процесів, регуляцією функцій ендокринної системи, обміном речовин і т. і. Основні наукові тези [5] відбивають наступне.

ІЛ-6 продукується активованими моноцитами або макрофагами, ендотелі-альними клітинами, фібробластами, активованими Т-клітинами, а також рядом клітин, що не є імунітами, і є одним з білків міжклітинної взаємодії (цитокіном). ІЛ-6 секретується макрофагами після їх активації патоген-зв'язаними молекулами та опосередковування толл-подібними рецепторами. Підвищення рівня ІЛ-6 у крові за патогенезом важких запальних процесів, впливом інфекцій, наслідком травм тощо, викривається можливість його застосування як маркера таких захворювань, які характеризуються вираженим запальним компонентом.

Це зумовлено тим, що при запаленні послідовно секретуються фактор некрозу пухлин (ФНО- $\alpha$ ), ІЛ-1, ІЛ-6. Потім ІЛ-6 починає гальмувати секрецію ФНО- $\alpha$ , ІЛ-1, активувати продукцію білків гострої фази запалення, що й зумовлює підвищення його концентрації у крові. Ці й решта вищезазначених властивостей ставлять ІЛ-6 в єдиний ряд з найбільш важливими ендогенними регуляторами імунних і запальних процесів і з медіаторами гострої фази запалення.

Активний синтез ІЛ-6 починається відразу ж після впливу на клітини бактерій, вірусів, міогенів та різних медіаторів. Швидка й виражена реакція на різноманітну групу ендогенних й екзогенних речовин інформує про те, що даний цитокін відноситься до категорії ранніх медіаторів. Подібна властивість має особливе значення при швидкому формуванні реакцій на впровадження чужорідних патогенів, при ушкодженні тканин, тощо.

Таким чином, ІЛ-6 можна визнати відомим, оскільки його характеристики відповідають вищевказаним джерелам і виключають наявність «нерозкритих ознак».

Нове призначення ІЛ-6 і можливість перетворення «технічного результату» реалізуються за рахунок його властивості збільшувати масу у плазмі крові під впливом ранніх відповідних реакцій організму на запальні процеси у підшлунковій за-

лозі та заочеревинній клітковині, притаманних гострому панкреатиту.

Поліпшення експрес-властивостей процесу прогнозування перебігу гострого панкреатиту при використанні сироваткового ІЛ-6 як прогностичного маркера досягається за рахунок уникнення лабораторних маніпуляцій, вимірів, усереднень значень ферментів лужної фосфатази, мієлопероксидази лейкоцитів, напівкількісного вмісту гранул лізосомально-катионних білків у цитоплазмі й необхідності розрахунку «цитохімічного індексу», притаманних найкращому з методів експрес-прогнозування [2]. Тобто, інформативність ІЛ-6 при його застосуванні за новим призначенням повністю компенсує необхідність дослідження 3-х характеристик крові та їхньої математичної обробки, що сприяє збільшенню оперативності, майже у 3 рази, та спрощенню процесу.

Для прогнозування перебігу гострого панкреатиту відбирають пробу венозної крові, наприклад, у кількості 5мл. У її плазмі крові визначають абсолютний рівень ІЛ-6 імунферментним шляхом. Розраховують відносну концентрацію ІЛ-6 у процентному співвідношенні до норми (8,3пг/мл). Диференціюючи поточне значення відносного рівня ІЛ-6 в межах еталонів, визначають «легкий», «невизначений» або «складний» ступінь ускладнень гострого панкреатиту. Тобто, якщо первинний показник ІЛ-6 становить  $\geq 800\%$  від норми, то можна прогнозувати тяжкий перебіг захворювання, якщо показник становить 300-600% це легкий і  $\leq 200\%$  - невизначений (див. Табл.). Попри зменшення обсягу досліджень і спрощення процесу, ІЛ-6 не лише відображає фази перебігу гострого панкреатиту у вигляді ступенів, а й відповідає вимогам щодо прийнятної достовірності прогнозу, завдяки можливості відтворення певного добового контролю в динаміці лікування, а відтак допускає коригування обсягів і моделей терапевтичного впливу.

Додатковою перевагою застосування ІЛ-6 є покращення економічності, адже виключення дороговартісних реактивів, необхідних для цитохімічних досліджень ферментів лужної фосфатази та мієлопероксидази лейкоцитів, напівкількісного вмісту гранул їхніх лізосомально-катионних білків у цитоплазмі, а також відповідного обладнання знижує собівартість дослідження. При цьому розширюються межі переважного використання ІЛ-6.

Застосування властивостей ІЛ-6 за новим призначенням було апробоване у прогнозуванні перебігу гострого панкреатиту серед 10 хворих зі 100% підтвердженням прогнозу. Для порівняння, 8 хворих піддавали прогнозуванню за умов аналогу [1] і, в цьому випадку, 38% результатів були помилковими. За другим аналогом [2] прогноз був підтверджений у 100% випадків, проте запропоноване рішення задачі, у порівнянні з ним, було оперативнішим у  $\sim 3$  рази і здійснювалось набагато простіше.

#### Приклад №1

Хворий Ф., 26 років, перебував у 4 Хірургічному відділенні Клінічного об'єднання швидкої медичної допомоги м. Дніпропетровська, з діагнозом на гострий деструктивний панкреатит (і/хв. №6383 від 2007 року).

Хворий був обстежений засобами клініко-лабораторної, інструментальної діагностики, за даними котрих діагностували наявність гострого панкреатиту. У подальшому стан гострого панкреатиту контролювали шляхом прогнозування його перебігу, де застосовували сироватковий ІЛ-6 як маркер.

Прогнозування здійснювали в динаміці від самого початку лікування, а саме, у 1, 5, 10 й 15 доби. На основі абсолютних показників рівня ІЛ-6 у плазмі - 1,4; 2,0; 39,2; 29,5пг/мл, розраховані відносні - 17,1%, 24%, 471%, 355,4% перебіг ускладнень панкреатиту у цей термін кваліфікували невизначеним, невизначеним, легким і легким (див. Табл.). Хворому надавали стандартну консервативну терапію, відповідно до ступенів перебігу ускладнень гострого панкреатиту. Був виписаний з повним одужанням.

Приклад клінічного використання інформує про те, що спроможність ІЛ-6 швидко відбивати стан інтерлейкінової відповіді та імунорегуляції під впливом запалень різної інтенсивності, дозволила використати його як прогностичний маркер перебігу гострого панкреатиту в динаміці лікування.

Еталони для «легкого», «невизначеного» і «складного» ступенів ускладнень гострого панкреатиту для 1-2, 4-6, 10-12, 15-18 діб, що корелюють з рівнем ІЛ-6 і наведені в Табл.1, визначені науко-

во-дослідним шляхом на основі ретроспекції історій хвороб попереднього часу.

Тож, застосування сироваткового ІЛ-6 як прогностичного маркера перебігу гострого панкреатиту зводиться до одиничного імунферментного дослідження його активності та зіставлення з еталонованим значенням, що майже у 3 рази збільшує оперативність і спрощує процес за рахунок виключення низки маніпуляцій цитохімічного дослідження і розрахунку «цитохімічного індексу», а виміри рівнів ІЛ-6 у контрольні добові проміжки (1-2, 4-6, 10-12, 15-18 діб) забезпечують виявлення фаз загострення і реалізацію прийнятної достовірності прогнозування.

Завдяки перевершенню експрес-властивостей і реалізації прийнятної точності, застосування сироваткового ІЛ-6 за новим призначенням, а саме, як маркера перебігу гострого панкреатиту, сприятиме розробці більш ефективних моделей лікування та їх корекції вже з першої доби перебування хворого у стаціонарі. Запропоноване рішення задачі відповідає умові «промислова придатність», оскільки може бути відтворене з реалізацією більш високого технічного результату. При цьому характеристика «застосування», що зазначена у Формулі, визначає відомість продукта та його нове призначення, що разом із цим дозволяє йому набуття правового статусу як корисної моделі.

Таблиця 1

Критерії прогнозування щодо ступенів перебігу ускладнень гострого панкреатиту (якщо нормальні значення 8,3пг/мл прийняти за 100%)

Ступінь перебігу ускладнень	Норма (8,3пг/мл)	Контрольні проміжки, діб			
		1-2	4-6	10-12	15-18
		рівні сироваткового інтерлейкіну-6, %			
Складний	100	≥800	≥900	≥900	≥500
Легкий	100	300-600	200-800	300-800	200-300
Невизначений	100	≤200	≤100	≤200	≤120

Джерела інформації:

1. Ranson J.H.C. Diagnostic standards for acute pancreatitis //World J. Surg. - 1997. - V.21. - №2. - P.136-142.

2. Спосіб прогнозування перебігу гострого панкреатиту: Пат. 40326 У України, МПК G01N33/50 /Десятерик В.І., Котов О.В., Луговський С.П., Пономарьова Л.І., Базовкін П. С (Україна). - №2000127099; заявл. 11.12.00; опубл. 16.07.01.

3. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения заболеваний, вызываемых образованием IL-6: Пат. 2147442 России, МПК A61K39/395, A61P7/00, A61P35/00, A61P37/00, A61P43/00 /Тадамицу Кисимото, Асао Кацуме, Хироюки Саито (Япония); Тадамицу Кисимото; Чугаи Сейяку К.К. (Япония). - №97108070/14; за-

явл. 20.10.95; опубл. 20.04.00. Конв. приор. JP 95/02169 от 20.10.95. Патент-аналог WO 96/12503 от 02.05.96.

4. Способ определения показаний к иммунологической коррекции и неспецифического язвенного колита: Пат. 2258223 России, МПК G01N33/48 /Лазебник Л.Б., Царегородцева Т.М., Серова Т.И., Рогозина В.А., Трубицына И.Е., Лучкова А.Э. (Россия). - №2003131985/15; заявл. 31.10.03; опубл. 10.04.05.

5. Translated with permission of the ACP-ASIM, from: The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease (An edited summary of a Clinical Staff Conference held on 13 March 1996 at the National Institutes of Health, Bethesda, MD). Ann Intern Med 1998; 128: 127-137.