



УКРАЇНА

(19) UA (11) 54942 (13) U  
(51) МПК (2009)  
G01N 33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЗАЦІЇ ХОЛЕЦИСТИТУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

1

(21) u201007386

(22) 14.06.2010

(24) 25.11.2010

(46) 25.11.2010, Бюл.№ 22, 2010 р.

(72) БОБРОННІКОВА ЛЕСЯ РОМАНІВНА, ЖУРАВЛІОВА ЛАРИСА ВОЛОДИМИРІВНА, БІЛОВОЛ ОЛЕКСАНДР МИКОЛАЙОВИЧ, ХВОРОСТІНКА ВОЛОДИМИР МИКОЛАЙОВИЧ

(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб діагностики хронізації холециститу у хворих на гіпертонічну хворобу, що включає кліні-

2

ко-інструментальне обстеження пацієнта, який відрізняється тим, що додатково визначають вміст цитокінів, що ініціюють імунні і запальні реакції організму - ІЛ-1  $\beta$ , ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  та вміст цитокіну, що ампліфікує їх - ІЛ-4, з наступним визначенням рівня збалансованості ІЛ-1  $\beta$ /ІЛ-4, ІЛ-6/ІЛ-4, ФНП- $\alpha$ /ІЛ-1  $\beta$ , ФНП- $\alpha$ /ІЛ-4 та порівнянням одержаних значень з контролем і при їх підвищенні до попередніх діагностують хронізацію холециститу у хворих на гіпертонічну хворобу.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до внутрішніх хвороб, і може бути використаною для діагностики хронізації холециститу у хворих на гіпертонічну хворобу.

Визначення морфофункціонального стану жовчовидільної системи у хворих на гіпертонічну хворобу є головною умовою для своєчасного та адекватного визначення оптимальних формакотерапевтичних підходів для ефективної корекції цієї поєднаної патології.

Основним способом діагностики хронізації холециститу у хворих на гіпертонічну хворобу є клініко-інструментальне обстеження, що включає збір скарг, анамнез життя та хвороби, об'єктивне обстеження, визначення трофологічного статусу та наявності метаболічного синдрому, реєстрацію електрофізіологічних параметрів серця, стан ліпідного обміну та ультразвукове дослідження гепатобіліарної системи [Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В.С. Камышников. - Минск: Беларусь, 2000. - Т. 2. - 463 с].

Даний спосіб діагностики хронізації холециститу у хворих на гіпертонічну хворобу є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано за прототип.

Основним недоліком способу-прототипу є його недостатня точність, обумовлена обмеженістю інформації про стан імуніометаболічних порушень у даного контингенту хворих.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі покладено задачу підвищення точності діагностики хронізації холециститу у хворих на гіпертонічну хворобу.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі діагностики хронізації холециститу у хворих на гіпертонічну хворобу, що включає клініко-інструментальне обстеження пацієнта, згідно з корисною моделлю, додатково визначають вміст цитокінів, що ініціюють імунні і запальні реакції організму - ІЛ-1  $\beta$ , ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  та вміст цитокіну, що ампліфікує їх - ІЛ-4, з наступним визначенням рівня збалансованості ІЛ-1  $\beta$ /ІЛ-4, ІЛ-6/ІЛ-4, ФНП- $\alpha$ /ІЛ-1  $\beta$ , ФНП- $\alpha$ /ІЛ-4 та порівнянням одержаних значень з контролем і при їх підвищенні до попередніх діагностують хронізацію холециститу у хворих на гіпертонічну хворобу.

Технічний ефект корисної моделі обумовлений тим, що поєднаний клінічний варіант (ПКВ) розвивається при цитокінопосередковій підтримці запалення у відповідь на ушкодження і проникнення до тканин патогенів за участі прозапальних цитокінів, до яких відносяться саме ІЛ- $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , що синтезуються в місці виникнення запального процесу в основному макрофагами, які активізуються компонентами клітинної стінки патогенів, а також у результаті ушкодження тканин. Одночасно прозапальні цитокіни активують метаболізм сполучної тканини, стимулюють проліферацію фібробластів і

(19) UA (11) 54942 (13) U

клітин епітелію, що має значення для процесів репарації слизової жовчного міхура (ЖМ). Основним фізіологічним наслідком дії цитокінів є активація імунної реакції, підвищення проникності судинної стінки і прискорення міграції ефektorних клітин у вогнище запалення. У розвитку запального процесу ЖМ вирішальне значення мають імунні реакції, що беруть участь в патогенезі захворювання. Отже, зміни, що відбуваються при ПКВ, сприяють активації ФНП- $\alpha$ , що слід вважати детермінантою дестабілізації функціонального стану гепатобіліарної та серцево-судинної систем. Саме тому, при ПКВ зниження імунної реактивності організму на тлі запального процесу у ЖМ з часом призводить до формування вторинної імунної недостатності та розвитку клінічних еквівалентів імунodefіцитного стану.

Ефективність способу доведена експериментально.

У дослідження залучено 345 пацієнтів з ізолюваними клінічними варіантами (1КВ) та поєднаними (ПКВ) гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії і хронічний холецистит (ХХ). Всі пацієнти були розподілені на групи:  $n_1=80$ -хворі на ГХ II ст. у поєднанні з ХХ;  $n_2=60$ -хворі на ГХ II ст.;  $n_3=205$ -хворі на ХХ. Середній вік хворих склав  $41,0 \pm 4,6$  років. Тривалість захворювання на ХХ склала від 5 до 15 років, а на ГХ- від 2 до 10 років. Контрольна група ( $n_0=30$ ) була максимально співставна за віком і статтю до обстежених хворих. Стандартне клінічне обстеження включало збір скарг, анамнезу життя і хвороби, об'єктивне обстеження, визначення трофічного статусу за індексом маси тіла (ІМТ), згідно рекомендацій ВООЗ (1998). Наявність метаболічного синдрому визначали за критеріями Експертної комісії національної освітньої програми Adult Treatment Panel (АТР; США, 2001). При постановці діагнозу ХХ користувалися МКХ-Х (1998), уніфікованою клініко-статистичною класифікацією хвороб органів травлення (2004). Діагноз ГХ встановлювали згідно класифікації ВООЗ/МТАГ (1993, 1996), Європейської асоціації кардіологів (2003) та рекомендацій Української асоціації кардіологів.

Реєстрацію електрофізіологічних параметрів серця проводили у 12 стандартних відведеннях електрокардіограми (ЕКГ) на апараті ЕК1Т-03М2 (Росія). ЕКГ моніторинг проводили за методикою Холтера на апараті «Кардіотехніка-4000» (Росія).

Ультразвукове дослідження гепатобіліарної системи виконували за стандартною методикою (В. В. Митьков, 1996). Моторно-евакуаторну функцію ЖМ оцінювали методом динамічної ультрасонографії з використанням сканеру SL-450 «Siemens». Статистичні розрахунки виконували на IBM PC при допомозі пакету прикладних програм Microsoft Excel, Statistica for Windows.

Характер змін цитокінового профілю у обстежених хворих демонстрував активацію системи цитокінів як при 1КВ, так і при ПКВ у порівнянні з контрольною групою.

При 1КВ ГХ запалення стимулюється ІЛ-1 $\beta$ , з підвищенням його рівня на 70,7% ( $p<0,001$ ), ФНП- $\alpha$  - на 32,5% ( $p<0,05$ ) та в меншій мірі - ІЛ-6, концентрація якого підвищувалась на 18,6% ( $p<0,05$ ), хоча прямий кореляційний взаємозв'язок між рів-

нями ІЛ-6 та ІЛ- $\beta$  ( $r_{xy}=0,62$ ,  $p<0,001$ ) вказує на певний взаємовигідний синергізм між ними. При цьому зростання на 58,0% антизапальної активності ІЛ-4 було на 30,2% вищим, ніж при 1КВ ХХ ( $p<0,001$ ).

У пацієнтів з ПКВ у реалізації запального процесу з боку цитокінової ланки найбільшу активність проявляли ІЛ- $\beta$ , концентрація якого зростала в 2,4 рази ( $p<0,001$ ) поряд з підвищенням вмісту ІЛ-6 - в 1,9 рази ( $p<0,01$ ), ІЛ-4 - в 1,8 рази ( $p<0,05$ ) та ФНП- $\alpha$  - в 1,5 рази ( $p<0,001$ ), який був вищим, ніж у хворих на 1КВ ГХ ( $p<0,05$ ). Рівень ФНП- $\alpha$  підвищувався на 43,0% ( $p<0,01$ ) у хворих на ПКВ. У хворих на ПКВ відмічено найбільше абсолютне підвищення показника ФНП- $\alpha$  у порівнянні з хворими на 1КВ ГХ ( $p<0,05$ ). Отже, зміни, що відбуваються при ПКВ, сприяють активації ФНП- $\alpha$ , що слід вважати детермінантою дестабілізації функціонального стану гепатобіліарної та серцево-судинної систем.

У пацієнтів з 1КВ ХХ встановлено підвищення рівня ІЛ-1 $\beta$  на 75,4% ( $p<0,05$ ) та ІЛ-6 на 80,1% ( $p<0,05$ ), що відображувало реакцію цитокінової ланки на бактеріальну інфекцію. Зростання рівня ІЛ-4 на 21,4% ( $p<0,05$ ) було менш значним. Отже, основним фізіологічним наслідком дії цитокінів є активація імунної реакції, підвищення проникності судинної стінки і прискорення міграції ефektorних клітин у вогнище запалення.

При УЗД жовчного міхура у 57% хворих встановлена наявність біліарного сладжу у порожнині ЖМ, що корелювала з підвищенням ФНП- $\alpha$  ( $r_{xy}=0,80$ ;  $p<0,001$ ) і вказувало на те, що він є чинником ушкодження ендотеліоцитів та підтримки запального процесу. Цьому сприяло незначне підвищення антизапальної активності ІЛ-4.

Враховуючи виявлений синергізм між прозапальними цитокінами у хворих всіх груп, а також відому плейотропність більшості цитокінів, для більш достовірного визначення цитокіноспосередкових механізмів у патогенезі ХХ та ГХ до аналізу залучені рівні збалансованості ІЛ- $\beta$ /ІЛ-4, ІЛ-6/ІЛ-4, ФНП- $\alpha$ /ІЛ- $\beta$ , ФНП- $\alpha$ /ІЛ-4 з наступним порівнянням одержаних значень з контролем.

Особливістю поєданого перебігу ХХ та ГХ є дисбаланс у цитокіновій ланці імунорегуляції за рахунок переважання активності прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 над протизапальною активністю ІЛ-4. Про це свідчать підвищені значення співвідношень ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-4 на 30,3% ( $p<0,001$ ) та ІЛ-1 $\beta$ /ФНП- $\alpha$  на 57,4% ( $p<0,001$ ) і поряд з цим зростання значення співвідношення ІЛ-4/ФНП- $\alpha$  на 19,8% ( $p<0,05$ ). Підвищення значень ІЛ-1 $\beta$ /ФНП- $\alpha$ , ІЛ-4/ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-4 на тлі активації ФНП- $\alpha$  у хворих з ПКВ слід розглядати як імунний індикатор несприятливого перебігу ПКВ.

Ефективність способу ілюструє наступний приклад.

Приклад 1. Хвора К., 52 р. Діагноз клінічний: хронічний холецистит, гіпертонічна хвороба 2 стадії

Аналіз дуоденального вмісту: Встановлено зниження суми жовчних кислот до 16,2 ммоль/л, фосфоліпідів до 2,68ммоль/л, зниження холато-холестеринового коефіцієнта, що вказувало на активність запального процесу в печінці та порушення всмоктування жовчних кислот в товстому кишечнику. Відмічено підвищення вмісту загального холестерину в жовчі (ЗХ) до 9,8ммоль/л та білірубину до 1,2ммоль/л.

При ультразвуковому (УЗД) дослідженні середній об'єм ЖМ склав 74,8мл, товщина стінки дорівнювала 3,8мм з подвійним контуром.

Холецистографія: хронічний холецистит.

При ультразвуковому дослідженні в динаміці - товщина стінки жовчного міхура склала 3,4мм.

Рівень інтерлейкінів в плазмі крові склав: IL-1  $\beta$  - 73,1пг/мл, IL-4 - 43,2пг/мл, IL-6 - 42,6пг/мл, TNF- $\alpha$  65,4пг/мл.

Рівень збалансованості цитокінів IL-1  $\beta$ /IL-4 - 1,69, IL-6/IL-4 - 0,98, TNF- $\alpha$ /IL-1  $\beta$  - 0,89, TNF- $\alpha$ /IL-4 - 1,51.