



УКРАЇНА

(19) UA (11) 15310 (13) U
(51) МПК (2006)
G01N 33/49

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ СТАДІЙ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ З УШКОДЖЕННЯМИ ПЕЧІНКИ

1

(21) u200600386
(22) 16.01.2006
(24) 15.06.2006
(46) 15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.
(72) Журавльова Лариса Володимирівна, Ковальова Ольга Миколаївна
(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
(57) Спосіб діагностики стадій гіпертонічної хвороби у хворих з ушкодженнями печінки, що включає вимірювання біохімічних показників функції печінки, який **відрізняється** тим, що досліджують показники, які характеризують білковий, пігментний обмін та активність ферментів і, якщо вміст загального білка - $65,3 \pm 1,45$ г/л; γ -глобулінів - $17,4 \pm 0,34$ %; АлАТ - $0,56 \pm 0,04$ ммоль/год.л; АсАТ - $0,48 \pm 0,04$ ммоль/год.л; ЛДГ₅ - $0,41 \pm 0,02$ мккат/л; КФК - $0,34 \pm 0,03$ мккат/л; холінестерази - $6,49 \pm 0,3$ КЕД/л; білірубін загального -

2

$13,2 \pm 0,47$ мкмоль/л; білірубін прямого - $3,17 \pm 0,18$ мкмоль/л, діагностують гіпертонічну хворобу I стадії, коли вміст загального білка - $62,6 \pm 1,14$ г/л; γ -глобулінів - $18,27 \pm 0,56$ %; АлАТ - $0,64 \pm 0,06$ ммоль/год.л; АсАТ - $0,60 \pm 0,05$ ммоль/год.л; ЛДГ₅ - $0,62 \pm 0,05$ мккат/л; КФК - $0,55 \pm 0,04$ мккат/л; холінестерази - $6,60 \pm 0,12$ КЕД/л; білірубін загального - $15,18 \pm 0,62$ мкмоль/л; білірубін прямого - $5,14 \pm 0,27$ мкмоль/л, діагностують гіпертонічну хворобу II стадії, а коли вміст загального білка - $60,23 \pm 1,33$ г/л; γ -глобулінів - $19,84 \pm 0,42$ %; АлАТ - $0,78 \pm 0,06$ ммоль/год.л; АсАТ - $0,65 \pm 0,04$ ммоль/год.л; ЛДГ₅ - $1,29 \pm 0,12$ мккат/л; КФК - $0,72 \pm 0,06$ мккат/л; холінестерази - $5,32 \pm 0,13$ КЕД/л; білірубін загального - $16,67 \pm 0,91$ мкмоль/л; білірубін прямого - $6,33 \pm 0,37$ мкмоль/л, діагностують гіпертонічну хворобу III стадії.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до внутрішніх хвороб і може бути використана для оцінки стадій гіпертонічної хвороби у хворих з ушкодженнями печінки.

Відомі особливості запальних змін печінки при захворюваннях шлунково-кишкового тракту (виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, неспецифічний виразковий коліт), жовчнокам'яній хворобі, колагенових хворобах (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, вузликовий періартеріїт), інфекційних хворобах (сепсис, сальмонельози), захворюваннях органів дихання (крупозна пневмонія). Клінічно ці зміни проявляються гепатомегалією, невеликим підвищенням концентрації непрямого білірубіну, гіпергамаглобулінемією, зміною специфічних печінкових ферментних тестів та ін. [Дрозд Т.Н., Левадная М.Г., Бекетова Т.П. Изменения печени при некоторых других заболеваниях и патологических состояниях // Морфологическая диагностика заболеваний печени / Под ред. В.В. Серова, К. Лапиша. - М.: Медицина, 1989. - С.249-259].

Взаємозв'язок між ушкодженням печінки і по-

рушенням серцево-судинної системи відмічений давно. При хворобах серця печінка ушкоджується внаслідок гострого або хронічного підвищення венозного тиску, а також при зниженні серцевого викиду. Звичайно спостерігаються явища застою, некрозу, фіброзу, рідше цирозу. Порушення функцій печінки внаслідок венозного застою приводить до зміни таких процесів, як інактивація гормонів, сприяє виникненню і розвитку дискоординації метаболізму. Біохімічні показники функції печінки в певній мірі відображають активність у ній патологічного процесу, а також синдроми цитолізу, холестази, імунного запалення, печінково-клітинної недостатності. Зміна функціонального стану печінки призводить до метаболічних зсувів в організмі і зв'язаних з ними порушень серцево-судинної системи.

Таким чином, вимірюючи клінічні прояви запальних змін печінки при інших захворюваннях можливо діагностувати, в свою чергу, основне захворювання [Дрозд Т.Н., Левадная М.Г., Бекетова Т.П. Изменения печени при некоторых других заболеваниях и патологических состояниях // Морфоло-

(13) U

(11) 15310

(19) UA

гическая диагностика заболеваний печени / Под ред. В.В. Серова, К. Лапиша. - М.: Медицина, 1989. - С.249-259].

Даний спосіб діагностики захворювань, який включає вимірювання показників функціонального стану печінки, обрано нами за прототип, як найбільш близький до того, що заявляється по технічній суті та результату, який може бути досягнутим.

Основним недоліком способу-прототипу є відсутність кореляції показників функціонального стану печінки з показниками клінічного перебігу основного захворювання.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі покладено задачу підвищення точності діагностики гіпертонічної хвороби (ГХ) у хворих з ушкодженнями печінки шляхом встановлення стадій гіпертонічної хвороби.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі вирішують тим, що у відомому способі діагностики порушень серцево-судинної системи у хворих з ушкодженнями печінки, що включає вимірювання біохімічних показників функції печінки, згідно з корисною моделлю, стадії гіпертонічної хвороби визначають, вимірюючи показники, які характеризують білковий, пігментний обмін та активність ферментів і якщо вміст загального білка - $65,3 \pm 1,45$ г/л; γ -глобулінів - $17,4 \pm 0,34\%$; АлАТ - $0,56 \pm 0,04$ ммоль/год.л; АсАТ - $0,48 \pm 0,04$ ммоль/год.л; ЛДГ₅ - $0,41 \pm 0,02$ мккат/л; КФК - $0,34 \pm 0,03$ мккат/л; холінестерази - $6,49 \pm 0,3$ КЕД/л; білірубін загального - $13,2 \pm 0,47$ мкмоль/л; білірубін прямого - $3,17 \pm 0,18$ мкмоль/л діагностують гіпертонічну хворобу I стадії, коли вміст загального білка - $62,6 \pm 1,14$ г/л; γ -глобулінів - $18,27 \pm 0,56\%$; АлАТ - $0,64 \pm 0,06$ ммоль/год.л; АсАТ - $0,60 \pm 0,05$ ммоль/год.л; ЛДГ₅ - $0,62 \pm 0,05$ мккат/л; КФК - $0,55 \pm 0,04$ мккат/л; холінестерази -

$6,60 \pm 0,12$ КЕД/л; білірубін загального - $15,18 \pm 0,62$ мкмоль/л; білірубін прямого - $5,14 \pm 0,27$ мкмоль/л діагностують гіпертонічну хворобу II стадії, а коли вміст загального білка - $60,23 \pm 1,33$ г/л; γ -глобулінів - $19,84 \pm 0,42\%$; АлАТ - $0,78 \pm 0,06$ ммоль/год.л; АсАТ - $0,65 \pm 0,04$ ммоль/год.л; ЛДГ₅ - $1,29 \pm 0,12$ мккат/л; КФК - $0,72 \pm 0,06$ мккат/л; холінестерази - $5,32 \pm 0,13$ КЕД/л; білірубін загального - $16,67 \pm 0,91$ мкмоль/л; білірубін прямого - $6,33 \pm 0,37$ мкмоль/л діагностують гіпертонічну хворобу III стадії.

Позитивний ефект способу, що заявляється, обумовлений тим, що вимірюють біохімічні показники функції печінки, які корелюють з показниками клінічного перебігу гіпертонічної хвороби та були встановлені експериментально.

Спосіб виконують наступним чином:

Біохімічні показники досліджуються у сироватці крові і визначають: вміст загального білка - колориметричним біуретовим методом, білкові фракції розділяють електрофорезом на папері; вміст загального білірубін і його фракцій - за Йендрашиком, Клеггорном і Гроффом; активність аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ) - колориметричним методом Райтмана і Френкеля; ізофермента ЛДГ₅, креатинфосфокінази (КФК) - за допомогою наборів реагентів, які виробляються фірмою "Lachema" (Чехія), холінестерази (ХЕ) - колориметричним методом за Моландером, Фридманом, Ладью. Статистичну обробку отриманих результатів проводять з використанням t-критерія Стьюдента.

У хворих на гіпертонічну хворобу виявлено зміну у сироватці крові біохімічних показників, які характеризують функцію печінки. Ці зміни (їх спектр та вираженість) залежать від стадії хвороби та наведені в таблиці (див. таблиця 1).

Таблиця 1

Біохімічні показники (М \pm т) у хворих з різними стадіями гіпертонічної хвороби

Показники	Групи обстежених			
	Контрольна, n=20	Хворі на гіпертонічну хворобу, стадії хвороби		
		I, n=19	II, n=133	III, n=25
Загальний білок, г/л	69,5 \pm 1,75	65,3 \pm 1,45	62,6 \pm 1,14 ^{*/**}	60,23 \pm 1,33 ^{*/***}
γ -глобуліни, %	15,8 \pm 0,33	17,4 \pm 0,34 [*]	18,27 \pm 0,56 [*]	19,84 \pm 0,42 ^{*/***}
АлАТ, ммоль/год-л	0,47 \pm 0,05	0,56 \pm 0,04	0,64 \pm 0,06	0,78 \pm 0,06 [*]
АсАТ, ммоль/год-л	0,42 \pm 0,03	0,48 \pm 0,04	0,60 \pm 0,05	0,65 \pm 0,04 [*]
ЛДГ ₅ , мккат/л	0,27 \pm 0,02	0,41 \pm 0,02 [*]	0,62 \pm 0,05 [*]	1,29 \pm 0,12 ^{*/***}
КФК, мккат/л	0,29 \pm 0,03	0,34 \pm 0,03	0,55 \pm 0,04	0,72 \pm 0,06 [*]
Холінестераза, КЕД/л	7,95 \pm 0,17	6,49 \pm 0,3 [*]	6,60 \pm 0,12 [*]	5,32 \pm 0,13 ^{*/***}
Білірубін загальний, мкмоль/л	11,8 \pm 0,45	13,2 \pm 0,47	15,18 \pm 0,62 [*]	16,67 \pm 0,91 [*]
Білірубін прямий, мкмоль/л	2,95 \pm 0,17	3,17 \pm 0,18	5,14 \pm 0,27 ^{*/**}	6,33 \pm 0,37 ^{*/***}

Примітка: * - вірогідно в порівнянні з контролем, (p<0,05);

** - вірогідно в порівнянні з ГХ I стадії, (p<0,05);

*** - вірогідно в порівнянні з ГХ II стадії, (p<0,05).

У хворих на ГХ I стадії відмічається: підвищення вмісту γ -глобуліну, підвищення активності ЛДГ₅ і зниження ХЕ.

У хворих на ГХ II стадії посилюються біохімічні порушення, котрі виявлені при I стадії і, крім того, у

них визначають зміни вмісту загального білка, загального і прямого білірубін, активності ферментів.

Найбільш широкий спектр біохімічних зсувів виявляють у хворих з III стадією ГХ: змінюється

активність всіх досліджених ферментів (АлАТ, АсАТ, ЛДГ₅, КФК, ХЕ) і відмічається більша вираженість змін інших показників, які визначались при II стадії хвороби.

Дослідження проведені у 177 хворих з різними стадіями ГХ: першу групу склали хворі I стадії (n=19), другу групу - II стадії (n=133), третю групу - III стадії (n=25). Групи хворих близькі за статтю, віком, давністю хвороби. Діагноз ГХ встановлювався відповідно рекомендацій ВООЗ (1993) і класифікації, яка рекомендована Українською асоціацією кардіологів (2004). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади:

Приклад 1. Хворий М., 45 років, поступив в стаціонар з діагнозом хронічний гепатит алкогольного та токсичного генезу з мінімальною активністю з помірно вираженим больовим, диспепсичним та астено-невротичним синдромом. Хворіє протягом 2-х років, але до лікаря не звертався, працює різноробочим на підприємстві важкого машинобудування. При об'єктивному дослідженні: загальний стан задовільний, нормостенік, шкіра блідо-рожевого кольору, чиста, підшкірно-жирова клітковина розвинена задовільно, набряків немає, периферичні лімфатичні вузли не пальпуються. Над поверхнею легень при перкусії ясный легеневи́й звук, при аускультатії - везикулярне дихання. Межі відносно́ї тупо́сті серця незмінені. При аускультатії ритм серцевої діяльності правильний, тони серця гучні, чисті. При вимірюванні артеріального тиску в різні часи доби тричі були зареєстровані підвищені цифри в межах 150-165/90-95 мм рт.ст. Язик чистий, рожевий, вологий. Живіт не збільшений, овальної форми, при пальпації м'який, безболісний. Виявлена незначна гепатомегалія (+2 см). Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний. При лабораторно-інструментальному обстеженні виявлені синдроми цитолізу, холестазу, імунного запалення у вигляді підвищення рівня трансаміназ (АСТ 0,62 ммоль/л, АЛТ 0,78 ммоль/л), підвищення рівня ЛДГ₅ (0,44 мккат/л), КФК (0,38 мккат/л), підвищення рівня загального білірубіна (21,4 ммоль/л) при рівні прямого білірубіна (6,4 ммоль/л), незначної діспротейнемії (γ-глобуліни в сироватці крові - 23%) при рівні загального білка 67,4 г/л та зменшення холінестерази (6,4 КЕД/л). Електрокардіограма без змін, при рентгенологічному дослідженні органів грудної порожнини тінь серця також незмінна. З метою уточнення наявності або відсутності ремоделювання міокарду проведено ультразвукове дослідження серця. При цьому показники кінцево-систолічного об'єму (57 см³), кінцево-діастолічного об'єму (137 см³), ударного об'єму (80 см³), фракції викиду (58%), маси міокарду лівого шлуночка (154 г), індексу маси міокарду лівого шлуночка (84,6 г/м²), відносно́ї товщини стінки лівого шлуночка (0,43). Таким чином, у хворого М. з хронічним гепатитом з мінімальною активністю відмічалась гіпертонічна хвороба I стадії з нормальною геометрією лівого шлуночка.

Приклад 2. Хворий К., 52 років, поступив в стаціонар з діагнозом хронічний гепатит алкогольного та токсичного генезу з помірною активністю з

скаргами на відчуття важкості, часом біль в правому підреб'ї, які виникають після фізичного навантаження або переїдання, вживання алкоголю, ліків, відмічає також диспепсичні явища у вигляді нудоти, відрижки, втомлюваність після незначних фізичних навантажень, дратливість. Хворіє протягом 8-и років, в анамнезі гострий вірусний гепатит типу А, постійно вживає алкоголь в дозі 200-300 мл горілки 2-3 рази на тиждень. Протягом останніх 3-х років страждає на гіпертонічну хворобу, але до лікаря з цього приводу не звертався і антигіпертензивних засобів не вживає. При об'єктивному дослідженні: загальний стан середньої важкості, положення активне, за конституцією нормостенік, шкіра біло-рожевого кольору, склери жовтушні, на шкірі обличчя, на спині є поодинокі телеангіоектазії, печінкові долоні, шкіра суха, тургор збережений. Підшкірно-жировий прошарок розвинений помірно. Периферичні лімфатичні вузли не пальпуються. Набряків не має. Над поверхнею легень при перкусії ясный легеневи́й звук, при аускультатії - везикулярне дихання. Межі відносно́ї тупо́сті серця не змінені. Ритм серцевої діяльності правильний, частота серцевих скорочень 68 за хвилину. Тони серця гучні, шумів не має. АТ 180/100 мм рт.ст. Язик вологий, рожевий, біля кореня відмічається білий наліт. Живіт в розмірах не змінений, при пальпації відмічається болісність в правому підреб'ї. Печінка збільшена на 3 см. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. При лабораторно-інструментальному обстеженні патологічних змін з боку клінічних аналізів крові і сечі не встановлено. При рентгенологічному обстеженні органів грудної клітки легені без змін, серце збільшене ліворуч. При лабораторно-інструментальному обстеженні виявлені синдроми цитолізу, холестазу, імунного запалення у вигляді підвищення рівня трансаміназ (АСТ 0,62 ммоль/л, АЛТ 0,78 ммоль/л), підвищення рівня ЛДГ₅ (0,68 мккат/л), КФК (0,58 мккат/л), підвищення рівня загального білірубіна (38,4 ммоль/л) при рівні прямого білірубіна (8,2 ммоль/л), незначної діспротейнемії (γ-глобуліни в сироватці крові - 25%) при рівні загального білка 63,1 г/л та зменшення холінестерази (5,3 КЕД/л). На електрокардіограмі ознаки помірно́ї гіпертрофії лівого шлуночка. З метою уточнення наявності або відсутності ремоделювання міокарду проведено ультразвукове дослідження серця. При цьому показники кінцево-систолічного об'єму (59 см³), кінцево-діастолічного об'єму (149 см³), ударного об'єму (90 см³), фракції викиду (55%), маси міокарду лівого шлуночка (192 г), індексу маси міокарду лівого шлуночка (97,5 г/м²), відносно́ї товщини стінки лівого шлуночка (0,46). Таким чином, у хворого К. з хронічним гепатитом з помірною активністю і супутньою гіпертонічною хворобою II стадії відмічалось концентрична гіпертрофія лівого шлуночка.

Приклад 3. Хворий С., 48 років, поступив в стаціонар з діагнозом цироз печінки криптогенного генезу субкомпенсований з вираженим больовим, диспепсичним, холестатичним та астено-невротичним синдромом, портальною гіпертензією II стадії. Хворіє протягом 4-х років, алкоголем не зловживає. Останні 2 роки страждає на гіпертонічну хворобу, за 3 місяці до госпіталізації знаходив-

ся в неврологічному стаціонарі з приводу гіпертонічної енцефалопатії, транзиторної ішемічної атаки. При об'єктивному дослідженні: загальний стан середньої важкості, положення активне, за конституцією нормостенік, шкіра брудного кольору, склери жовтушні, на шкірі обличчя, на спині є поодинокі телеангіоектазії, розчухи, печінкові долоні, шкіра суха, тургор збережений. Підшкірно-жировий прошарок розвинений помірно. Периферичні лімфатичні вузли не пальпуються. Набряків не має. Над поверхнею легенів при перкусії ясний легеневий звук, при аускультатії - везикулярне дихання. Ліва межа відносної тупості серця в V міжребір'ї на 1см до зовні від мамілярної лінії. Ритм серцевої діяльності правильний, частота серцевих скорочень 92 за хвилину. Тони серця приглушені, шумів не має. АТ 190/110мм рт.ст. Язик вологий, малинового кольору. Живіт в розмірах збільшений, при пальпації відмічається болісність в правому підребр'ї, позитивний симптом флюктуації. Печінка збільшена на 6см. Селезінка на 1см виступає з-під краю лівої реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. При лабораторно-інструментальному обстеженні патологічних змін з боку клінічного аналізу сечі не встановлено. В клінічному аналізі крові спостерігається нормохромна анемія і збільшене ШОЕ. При рентгенологічному обстеженні органів грудної клітки легені без змін,

серце збільшене ліворуч. При лабораторно-інструментальному обстеженні виявлені синдроми цитолізу, холестазу, імунного запалення, печінково-клітинної недостатності у вигляді підвищення рівня трансаміназ (АСТ 0,74ммоль/л, АЛТ 1,88ммоль/л), підвищення рівня ЛДГ₅ (1,29мккат/л), КФК (1,4мккат/л), підвищення рівня загального білірубіна (56,4ммоль/л) при рівні прямого білірубіна (14,2ммоль/л), диспротеїнемії (γ-глобуліни в сироватці крові - 26%) при рівні загального білка 60,2г/л та зменшення холінестерази (4,7КЕД/л). На електрокардіограмі синусова тахікардія, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, порушення процесів реполяризації. З метою уточнення типу ремоделювання міокарду проведено ультразвукове дослідження серця. При цьому показники кінцево-сistolічного об'єму (70см³), кінцево-діастолічного об'єму (156см³), ударного об'єму (86см³), фракції викиду (52%), маси міокарду лівого шлуночка (228г), індексу маси міокарду лівого шлуночка (129,5г/м²), відносної товщини стінки лівого шлуночка (0,44). Таким чином, у хворого С. з субкомпенсованим цирозом печінки криптогенного генезу і супутньою гіпертонічною хворобою III стадії відмічалось ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка.