



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41055 (13) A

(51) 7 G01N33/48

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ

(21) 2001010500

(22) 23.01.2001

(24) 15.08.2001

(46) 15.08.2001, Бюл. № 7, 2001 р.

(72) Хворостинка Володимир Миколайович, Вовк
Кіра Віталіївна(73) ХВОРОСТИНКА ВОЛОДИМИР МИКОЛАЙО-
ВИЧ, ВОВК КІРА ВІТАЛІЇВНА(57) Спосіб прогнозування перебігу хронічного хо-
лециститу шляхом біохімічного дослідження жовчі

і визначення рівня кортизолу у сироватці крові, який **відрізняється** тим, що додатково визначають рівень інсуліну, знаходять індекс співвідношення кортизолу до інсуліну (K/I) та при його збільшенні у порівнянні з нормою у $1,8 \pm 0,2$ рази діагностують гіпокінетичну дискінезію жовчного міхура і жовчовивідних шляхів та прогнозують схильність до каменеутворення, а при збільшенні індексу K/I більше ніж у 3 рази - гіперкінетичну дискінезію і прогнозують сприятливий перебіг захворювання.

Винахід стосується медицини, а саме до клінічної гастроентерології, і може бути використаний при дослідженні хворих хронічним холециститом для прогнозування тяжкості його перебігу.

За останні роки внаслідок погіршення екологічних, соціально-економічних умов життя в Україні відзначається збільшення хворих з гастроентерологічною патологією, зокрема хронічного холециститу. Хронічний холецистит залишається не лише медичною, але й соціальною проблемою, бо хвороба уражує, в основному, людей молодого і середнього віку і обумовлює тривалу непрацездатність.

Хронічний холецистит - хронічне поліетіологічне запальне захворювання жовчного міхура, поєднується з моторно-тонічними порушеннями (дискінезіями) жовчовивідних шляхів та змінами фізико-хімічних властивостей і біохімічного складу жовчі: порушується колоїдна рівновага жовчі у міхурі, знижується вміст у ній фосфоліпідів, ліпідного комплексу, білка, жовчних кислот, збільшується вміст білірубину, змінюється рН. Окрім того, дискінезія жовчовивідних шляхів переважно гіпомоторного типу, хронічне порушення дуоденальної прохідності і дуоденальна гіпертензія, а також ряд інших факторів призводять до застою жовчі.

Застій жовчі обумовлює зниження її бактеріологічних властивостей та стійкість слизової оболонки жовчного міхура до патогенної флори, посилює нейродистрофічні зміни у стінці жовчного міхура, що зменшує його резистентність. Ці зміни сприяють підтримці запального процесу у жовчно-му міхурі і мають схильність до каменеутворення.

Внаслідок цього актуальною є проблема ранньої діагностики і прогнозування перебігу хронічного холециститу, вирішення якої дозволить виявити ранні порушення, прогнозувати перебіг захворювання та призначити адекватну терапію, яка дозволить попередити каменеутворення у жовчно-му міхурі.

Відомий спосіб діагностики ранніх порушень функціональної активності печінки, який включає дослідження у порціях міхурової та печінкової жовчі концентрації холестерину, білірубину, холевої кислоти, обчислення желато-холестеринового коефіцієнту (Пат. України, № 25779А МПК6 G01N33/487, А61В10/00. Спосіб діагностики ранніх порушень функціональної активності печінки / Інститут терапії АМН України.-Заявка № 96124885; Заявл. 26.12.96; Опубл. 25.12.98).

Згідно до відомого способу при вмісті у міхуровій жовчі: холестерину від 346 до 417 мг%, білірубину від 48 до 30 мг%, холевої кислоти від 192 до 219 мг% та при вмісті у печінковій жовчі: холестерину від 170 до 180 мг%, білірубину від 25 до 50 мг%, холевої кислоти від 218 до 86 мг% і при значенні желато-холестеринового коефіцієнту, який дорівнює від 1,4 до 4, діагностують порушення функціональної активності печінки.

Використання відомого способу діагностики дозволяє виявити ранні порушення функціональної активності печінки, своєчасно призначити адекватне лікування, попереджуючи хронізацію процесу і каменеутворення.

До недоліків відомого способу треба віднести той факт, що незважаючи на велику кількість

показників у діагностичній пробі її не можна віднести до досить надійного діагностичного тесту для виявлення ранньої стадії жовчокам'яної хвороби і прогнозування її перебігу. Таке положення обумовлено тим, що перенасичення жовчі холестерином зустрічається у 68% випадків у практично здорових осіб, причому, різниця між середніми показниками насичення жовчі холестерином у контрольних зразках та у хворих на жовчокам'яну хворобу мінімальна і складає $1,42 \pm 0,63$ та $1,80 \pm 0,02$ відповідно.

Відомий спосіб складний при реалізації, вимагає дуоденального зондування, що не завжди можна здійснити, бо досліджувати жовч необхідно негайно після її одержання, тому, що жовчні кислоти, котрі у ній містяться, швидко руйнуються на форменні елементи, доставляти жовч у лабораторію треба у теплому вигляді, що також пов'язано з певними труднощами. Вищезазначені недоліки суттєво знижують діагностичну точність відомого способу, що залишає актуальною задачу пошуку нових способів діагностики і прогнозування перебігу захворювання.

Відомий спосіб прогнозування жовчо-кам'яної хвороби і діагностики холециститу (Пат. RU № 2123699, МПК6 G01N33/48. Спосіб прогнозування желче-каменной болезни и диагностики калькулезного холецистита /Московский областной НИ клинический институт.-Заявка № 97108761/1; Заявл. 20.05.97; Опубл. 20.02.98).

Згідно до відомого способу досліджують жовч шляхом нанесення на поверхню предметного скла тонкого шару жовчі, визначення кількості лейкоцитів, висушування 20 мкл жовчі у вигляді краплини та при кількості лейкоцитів 1-10 у препараті і наявності по всій поверхні висушеної краплини кристалів солей, діагностують жовчо-кам'яну хворобу, а при цій же картині кристалізації і кількості лейкоцитів понад 10 діагностують калькулезний холецистит.

Перевагою відомого способу є можливість проведення диференціальної діагностики між запальним процесом у жовчовивідних шляхах калькулезного та некалькулезного походження, окрім того, спосіб технічно простий і може бути використаний у будь-якій клінічній лабораторії.

Недоліком способу є те, що кристали можна виявити лише у половині випадків жовчо-кам'яної хвороби. Крім того, відомий спосіб не дозволяє прогнозувати розвиток жовчо-кам'яної хвороби від стадії біохімічних порушень обміну речовин до формування самого каменя у жовчовивідних шляхах.

Дослідження останніх років виявили, що важливу роль у розвитку хронічного холециститу відіграють нейроендокринні порушення, які включають порушення функції вегетативної нервової та ендокринної систем, у тому числі гастроінтестинальної. Ці порушення, з одного боку, викликають розвиток дискінезій жовчовивідної системи, з іншого, - сприяють застою жовчі та дистрофічним змінам стінки жовчного міхура (Окорков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов.-М.: Медицинская литература, 2000.-С.470-481).

Найближчим до способу, який заявляється, за технічною суттю та ефектом, що досягається, є спосіб прогнозування перебігу хронічного холеци-

титу шляхом біохімічного дослідження жовчі і визначення рівня кортизолу у сироватці крові (прототип Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А. О патогенезе желчного камнеобразования и его профилактики при заболеваниях желчевыводящих путей // Тер.архив.-1999.-N2.-С.44-48).

Відомий спосіб передбачає визначення вмісту білірубіна, холестерину, жовчних кислот, підрахунок хелатохолестеринового коефіцієнту (ХХК), визначення радіоімунологічним методом вмісту кортизола.

Відповідно до відомого способу зниження вмісту у жовчі жовчних кислот, білірубіна та ХХК при підвищенні показників кортизолу свідчить про можливість розвитку жовчо-кам'яної хвороби.

До недоліків відомого способу можна віднести недостатню точність прогнозу, який є наслідком низької специфічності обраних прогнозних факторів. Так, біохімічний аналіз жовчі свідчить про стан гепатобіліарної системи у поточний момент часу, а збільшення кількості кортизола чинить переважно стимулюючий вплив на більшість метаболічних процесів: підсилює глікогенез, синтез РНК і білку, активує різні ферментні системи, при цьому не є виключенням і процес жовчовидділення. Проте, відомі випадки, коли кортизол призводить до змін у гепатоцитах метаболічних процесів, причетних до утворення жовчі, але не впливає на інтенсивність жовчовиділення.

Перелічені недоліки не дозволяють встановити тип дискінезій жовчовивідної системи, прогнозувати каменеутворення.

До основи винаходу поставлене завдання розробити спосіб прогнозування перебігу хронічного холециститу, в якому дослідження додаткового гормону, що впливає на моторну функцію сечового міхура, знаходження індексу співвідношення двох гормонів, порівняння його з нормою дозволить за рахунок наявності кількісного показника порівняння з більшим ступенем точності визначити тип дискінезії жовчного міхура та жовчовивідних шляхів і відповідно з цим прогнозувати перебіг захворювання, призначити патогенетичне обґрунтоване лікування.

Поставлене завдання вирішується таким чином. У відомому способі прогнозування перебігу хронічного холециститу шляхом біохімічного дослідження жовчі і визначення рівня кортизолу у сироватці крові додатково визначають рівень інсуліну, знаходять індекс співвідношення кортизолу до інсуліну (K/I) та при його збільшенні у порівнянні з нормою у $1,8 \pm 0,2$ рази діагностують гіпокінетичну дискінезію жовчного міхура і жовчовивідних шляхів і прогнозують схильність до каменеутворення, а при збільшенні індексу K/I у більше, ніж у 3 рази - гіперкінетичну дискінезію і прогнозують сприятливий перебіг захворювання.

Вибір в якості прогнозного фактору інсуліну обумовлений його важливою роллю в регуляції функції жовчного міхура.

Підвищення індексу K/I у $1,8 \pm 0,2$ рази у порівнянні з нормою, як виявили дослідження, наведені у таблиці 1, свідчать про підвищення співвідношення зміни гормонів кортизолу та інсуліну, при цьому різко знижується вміст як кортизолу, так і інсуліну, що пов'язано з тривалим перебігом запального процесу, виснаженістю адаптаційних

можливостей наднирок і обумовлює зниження скорочуваності жовчного міхура, гальмує його спорожнення, підвищує тонус сфінктера Одді, приводить до розвитку гіпокінетичної дискінезії жовчного міхура, а, отже, до підвищеної вірогідності каменеутворення; збільшення показників К/І у 3 рази і більше свідчить про зниження інсуліну; на тлі незначного зменшення вмісту кортизолу, що говорить про несуттєві зміни моторної функції жовчного міхура та розвиток гіперкінетичної дискінезії жовчно-

го міхура і жовчовивідних шляхів і невелика вірогідність каменеутворення.

Використання у винаході всіх суттєвих ознак, що заявляються, забезпечує необхідні та достатні умови для визначення певного типу дискінезії та прогнозування перебігу хронічного холециститу з більшою точністю, що дозволить обрати патогенетичне обґрунтовану терапію, скоротити терміни лікування, виключити ускладнення.

Таблиця 1

Показники балансу кортизолу та інсуліну у хворих на хронічний холецистит

Показники	Тип дискінезії, кількість хворих, n		
	гіперкінетична n=52	гіпокінетична n=47	контроль n=41
Кортизол, нмоль/л	477,5±16,62	310,3±5,97	438,3±60,24
Інсулін, нмоль/л	25,16±2,19	22,86±1,47	71,55±22,71
Індекс, К/І	20,77±1,81	11,35±0,54	6,23±1,37
Збільшення К/І	3,33±0,3	1,8±0,2	-
Вірогідність у порівнянні з контролем	p<0,05	p<0,05	

Спосіб реалізують таким чином.

У хворих, що надійшли до клініки для верифікації діагнозу хронічного холециститу, проводили клініко-лабораторні, біохімічні, інструментальні методи дослідження та вивчення гормонального статусу.

Клінічні методи дослідження включали у себе збирання анамнезу і фізикальне обстеження хворих.

Біохімічне дослідження жовчі включало визначення у міхурній та печінкових порціях жовчі вмісту білірубину, сумарної концентрації жовчних кислот, хелатохолестеринового коефіцієнту. Кількісне визначення білірубину у жовчі проводили за методом Йендрашка-Гроффа. Вміст холестерину у жовчі проводили за методом Лібермана-Бурхарда. Концентрацію жовчних кислот в жовчі визначали фотометричним методом Мірошніченко В.П. та Гайдай В.Н. за допомогою реакції Петтенкоффера із застосуванням 80% сірчаної кислоти.

Визначення рівня інсуліну та кортизолу у сироватці крові проводили радіоімунологічним методом з використанням діагностичних наборів фірми "Беларусь". Рівень кортизолу у сироватці крові у здорових донорів складав 438,51±65,37 (нмоль/л), вміст інсуліну - 70,22±24,33(нмоль/л).

Для прогнозування перебігу хронічного холециститу визначали індекс стану кортизолу до інсуліну К/І (в нормі індекс К/І 6), його збільшення у порівнянні з нормою, в 1,8±0,2 рази свідчило про гіпокінетичну дискінезію жовчного міхура і жовчовивідних шляхів та давало можливість прогнозувати схильність до каменеутворення, збільшення індексу К/І більше, ніж у 3 рази характерно для гіперкінетичної дискінезії, при цьому прогнозують сприятливий перебіг захворювання з малою вірогідністю каменеутворення.

Нижче наведено конкретні приклади реалізації способу.

Приклад 1.

Хвора Шван О.В., 1978 р.н., І.х. № 3560, надійшла до гастроентерологічного відділення ОКЛ М.Харкова 31.01.2000 р. з діагнозом рецидивуючий холецистит у стадії загострення. Проводили клініко-лабораторні, біохімічні дослідження жовчі, визначали вміст гормонів у сироватці крові для прогнозування перебігу захворювання згідно до способу, який заявляється. Клінічний аналіз крові: НВ 138 г/л, ЕЦ - 4,4¹²/л, ЦП - 0,94, ЛЦ - 7,3 • 10⁹/л, ЛфЦ - 14%, ЕФ - 1%, - 13 мм/год.

Біохімічний аналіз жовчі (мкмоль/л) - 545,8;

Сума жовчних кислот (ммоль/л) - 28,2;

Гормони у сироватці крові:

кортизол (нмоль/л) - 213

інсулін (нмоль/л) - 19,7.

Індекс К/І - 10,81.

Підвищення індексу К/І у 1,8 разів свідчить про гіпокінетичну дискінезію жовчного міхура і жовчовивідних шляхів та дозволяє прогнозувати вірогідність каменеутворення.

Відповідно по прогнозу перебігу захворювання призначена адекватна терапія: стил N5, платифілін, сілібор, фебіхол, мезим-форте, хвійно-морські ванни, ультразвук на праве під掖ер'я. Хвору виписано 14.02.2000 р. у задовільному стані.

Приклад 2.

Хворий Шубаров В.П., 1940 р.н. І.х. №3572 надійшов до гастроентерологічного відділення ОКЛ м. Харкова 24.02.2000 р. з діагнозом хронічний холецистит у стадії загострення. Клінічний аналіз крові: НВ 132 г/л, ЕЦ - 4,3¹²/л, ЦП - 0,92, ЛЦ - 6,0 10⁹/л, ЛфЦ - 31%, ЕФ - 1%, - 10 мм/год. Сума жовчних кислот (нмоль/л) - 28,2.

Гормони у сироватці крові:

кортизол (нмоль/л) - 440,5;
інсулін (нмоль/л) - 19,5.
Індекс К/І - 22,5.

Збільшення індексу К/І у 3,8 разів свідчить про гіперкінетичну дискінезію жовчовивідних шляхів, прогноз - сприятливий. Призначена адекватна терапія: стіл N5, киснево-вітамінні коктейлі. Медикаментозне лікування: платифілін, сілібор, фебіхол, панзінорм.

Хворого виписано 10.03.2000 р. у задовільному стані.

Для доказу переваг винаходу, що заявляється, у порівнянні з прототипом було обстежено 2 групи хворих: I група - 20 чоловік відповідно до прототипу, II група - 16 чоловік - відповідно до способу, що заявляється. Дані порівняльного аналізу способів прогнозування перебігу хронічного холециститу наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Порівняльний аналіз способів прогнозування перебігу хронічного холециститу

Показники	Спосіб прогнозування перебігу хронічного холециститу	
	що заявляється	Прототип
Точність прогнозу, %	93	70
Можливість визначення типу дискінезії жовчного міхура і жовчовивідних шляхів	Існує	Немає
Терміни лікування з урахуванням прогнозу перебігу захворювання, доби	14	20
Ускладнення перебігу захворювання, %	Відсутні	10

Аналіз даних, наведених в таблиці 2, свідчить про те, що використання способу прогнозування перебігу хронічного холециститу, який заявляється, дозволяє:

- значно збільшити точність прогнозу (до 93% проти 70% у прототипу);

- визначити типи дискінезії жовчного міхура і жовчовивідних шляхів на ранніх стадіях розвитку захворювання;

- призначити патогенетично обґрунтовану медикаментозну терапію;

- скоротити терміни лікування;

- виключити можливі ускладнення.

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03