



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41930 (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 ВИЗНАЧЕННЯ АКТИВНОСТІ ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ В ПЕЧІНЦІ ХВОРИХ НА ГІПЕР-  
ТОНІЧНУ ХВОРОБУ II СТАДІЇ**

1

(21) u200902088

(22) 10.03.2009

(24) 10.06.2009

(46) 10.06.2009, Бюл.№ 11, 2009 р.

(72) ЖУРАВЛЬОВА ЛАРИСА ВОЛОДИМИРІВНА,  
ХВОРОСТІНКА ВОЛОДИМИР МИКОЛАЙОВИЧ

(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб визначення активності патологічного процесу в печінці хворих на гіпертонічну хворобу, що включає визначення біохімічних проявів цієї активності, який **відрізняється** тим, що у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в сироватці крові хроматографічним методом визначають вміст вільних та кон'югованих жовчних кислот і мінімальну активність хронічного гепатиту в печінці діагностують при рівні холевої кислоти  $7,21 \pm 0,3$  8 мкмоль/л, дезоксихолевої кислоти  $18,32 \pm 0,73$  мкмоль/л, глікохенодезоксихолевої + глікодезоксихолевої кис-

2

лоти  $7,98 \pm 0,32$  мкмоль/л, таурохолевої кислоти  $8,13 \pm 0,41$  мкмоль/л, глікохолевої кислоти  $8,37 \pm 0,43$  мкмоль/л та сумі жовчних кислот  $50,04 \pm 0,43$  мкмоль/л; помірну активність хронічного гепатиту в печінці діагностують при рівні холевої кислоти  $9,36 \pm 0,61$  мкмоль/л, дезоксихолевої кислоти  $19,11 \pm 1,12$  мкмоль/л, глікохенодезоксихолевої + глікодезоксихолевої кислоти  $10,17 \pm 0,73$  мкмоль/л, таурохолевої кислоти  $9,12 \pm 0,41$  мкмоль/л, глікохолевої кислоти  $9,82 \pm 0,57$  мкмоль/л та сумі жовчних кислот  $57,58 \pm 0,64$  мкмоль/л; цироз печінки діагностують при рівні холевої кислоти  $11,84 \pm 0,75$  мкмоль/л, дезоксихолевої кислоти  $19,75 \pm 1,33$  мкмоль/л, глікохенодезоксихолевої + глікодезоксихолевої кислоти  $12,38 \pm 0,83$  мкмоль/л, таурохолевої кислоти  $12,52 \pm 0,91$  мкмоль/л, глікохолевої кислоти  $12,46 \pm 0,87$  мкмоль/л та сумі жовчних кислот  $68,95 \pm 1,14$  мкмоль/л.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до внутрішніх хвороб, і може бути використаною для визначення активності патологічного процесу в печінці хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії.

Взаємозв'язок між ушкодженням печінки і порушенням 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 функції печінки внаслідок венозного застою призводить до зміни таких процесів, як інактивація гормонів, сприяє виникненню і розвитку дискоординації метаболізму. Біохімічні показники функції печінки в повній мірі відображають активність в ній патологічного процесу, а також синдрому цитолізу, холестазу, імунного запалення, печінково-клітинної недостатності [Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей: пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. - М.: Гозтар Медицина, 1999. - С. 29-32, 234, 671].

Відомо, що формування симптомокомплексу ГХ залежить від багатьох причин і багато в чому

залежить від функціонального стану печінки. Вимірюючи біохімічні та клітинні прояви ГХ, діагностують наявність та характер патологічного процесу в печінці [Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей: пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. - М.: Гозтар Медицина, 1999. - С. 29-32, 234, 671].

Даний спосіб визначення активності патологічного процесу в печінці хворих на ГХ є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано за найбільш близький аналог.

Недоліком данного способу є його недостатня точність, обумовлена невизначеністю кореляційних показників між характером та активністю патологічного процесу в печінці у хворих на ГХ II стадії.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі покладено задачу підвищення точності діагностики активності патологічного процесу в печінці у хворих на ГХ II стадії.

Задачу, покладену в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі визначення активності патологічного процесу в печінці хворих на гіпертонічну хворобу, що включає визначення біохімічних проявів цієї активності, згідно з корис-

UA (11) 41930 (13) U

ною моделлю, у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в сироватці крові хроматографічним методом визначають вміст вільних та кон'югованих жовчних кислот і мінімальну активність хронічного гепатиту в печінці діагностують при рівні холевої кислоти  $7,21 \pm 0,38$  мкмоль/л, дезоксиколевої кислоти  $18,32 \pm 0,73$  мкмоль/л, глікохенодезоксиколевої + глікодезоксиколевої кислоти  $7,98 \pm 0,32$  мкмоль/л, таурохолевої кислоти  $8,13 \pm 0,41$  мкмоль/л, глікохолевої кислоти  $8,37 \pm 0,43$  мкмоль/л та сумі жовчних кислот  $50,04 \pm 0,43$  мкмоль/л; помірну активність хронічного гепатиту в печінці діагностують при рівні холевої кислоти  $9,36 \pm 0,61$  мкмоль/л, дезоксиколевої кислоти  $19,11 \pm 1,12$  мкмоль/л, глікохенодезоксиколевої + глікодезоксиколевої кислоти  $10,17 \pm 0,73$  мкмоль/л, таурохолевої кислоти  $9,12 \pm 0,41$  мкмоль/л, глікохолевої кислоти  $9,82 \pm 0,57$  мкмоль/л та сумі жовчних кислот  $57,58 \pm 0,64$  мкмоль/л; цироз печінки діагностують при рівні холевої кислоти  $11,84 \pm 0,75$  мкмоль/л, дезоксиколевої кислоти  $19,75 \pm 1,33$  мкмоль/л, глікохенодезоксиколевої + глікодезоксиколевої кислоти  $12,38 \pm 0,83$  мкмоль/л, таурохолевої кислоти  $12,52 \pm 0,91$  мкмоль/л, глікохолевої кислоти  $12,46 \pm 0,87$  мкмоль/л та сумі жовчних кислот  $68,95 \pm 1,14$  мкмоль/л.

Технічний ефект корисної моделі полягає у виявленні сукупності жовчних кислот та їх рівнів, які корелюють із ступенем активності патологічного процесу в печінці хворих на ГХ II стадії, що може бути використано в клінічній практиці для підвищення точності діагнозу патології печінки.

Якісні та кількісні показники способу, що заявляється, встановлені експериментально.

Обстежені 4 групи хворих: 1-а - 185 хворих ГХ II стадії (67 чоловіків і 118 жінок) у віці ( $53 \pm 0,93$ ) років з тривалістю захворювання ( $10,5 \pm 1,1$ ) років; 2-а - 27 хворих ГХ II стадії (10 чоловіків і 17 жінок) у сполученні з хронічним гепатитом (ХГ) мінімаль-

ної активності (ХГМА) у віці ( $51,2 \pm 1,37$ ) років і з тривалістю захворювання ГХ ( $9,63 \pm 1,96$ ) років; 3-я - 22 хворих ГХ II стадії (15 чоловіків і 7 жінок) у сполученні з ХГ помірної активності (ХГПА) у віці ( $51,4 \pm 2,32$ ) років з тривалістю захворювання ГХ ( $6,82 \pm 1,37$ ) років; 4-а - 38 хворих ГХ II стадії (34 чоловіка і 4 жінки) у сполученні із субкомпенсованим цирозом печінки (ЦП) у віці ( $52,6 \pm 1,18$ ) років з тривалістю захворювання ГХ ( $5,68 \pm 0,74$ ) роки. Контрольну групу склали 20 практично здорових людей. Діагноз ГХ установлювали відповідно до класифікації ВООЗ (1996) і рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2004). Діагноз ХГ і ЦП установлювався на підставі рекомендацій МКБ-Х (1998) і Уніфікованої класифікації хвороб органів травлення НДІ гастроентерології (Дніпропетровськ, 1998). Вміст вільних і кон'югованих жовчних кислот у сироватці крові визначали хроматографічним методом за Л.Л. Громашевською і співавторами [Громашевская Л.Л., Неборачко В.С., Счастливцев В.Н. Определение уровня желчных кислот в сыворотке крови методом хроматографии на бумаге // Лабор. дело.-1971.-№4.-С. 195].

Порушення холеретичної функції печінки у хворих ГХ II стадії виявлялося достовірним збільшенням вмістів холевої (Х), дезоксиколевої (ДХ), глікохенодезоксиколевої + глікодезоксиколевої (ГХДХ + ГДХ), таурохолевої (ТХ), глікохолевої (ГХ) кислот, а також суми жовчних кислот (ЖК) у сироватці крові (табл. 1). У хворих ГХ II стадії в сполученні з ХГМА і ХГПА зміна вмісту ЖК у сироватці крові була достовірною ( $P < 0,05$ ) у порівнянні з ідентичними показниками у хворих ГХ II стадії. У хворих ГХ II стадії в сполученні з ЦП зміна вмісту ЖК у сироватці крові була достовірною ( $P < 0,05$ ) у порівнянні з ідентичними показниками у хворих 2 і 3-й груп.

Таблиця 1

Рівень жовчних кислот у сироватці крові хворих ГХ II стадії в сполученні з ХГ та ЦП

Показник	Контрольна група (n=20)	ГХ II стадії (n=185)	ГХ II стадії + ХГМА (n=27)	ГХ II стадії + ХГПА (n=22)	ГХ II стадії + ЦП (n=38)
Холева ЖК, мкмоль/л	$3,04 \pm 0,22$	$5,77 \pm 0,31^*$	$7,21 \pm 0,38^*$	$9,36 \pm 0,61^*$	$11,84 \pm 0,75^{**/****}$
Дезоксиколева ЖК, мкмоль/л	$11,12 \pm 0,25$	$14,38 \pm 0,53^*$	$18,32 \pm 0,73^*$	$19,11 \pm 1,12^*$	$19,75 \pm 1,33^{***}$
ГХДХ ЖК + ГДХ, мкмоль/л	$3,51 \pm 0,17$	$6,28 \pm 0,34^*$	$7,98 \pm 0,32^*$	$10,17 \pm 0,73^*$	$12,38 \pm 0,83^{**/****}$
Таурохолева ЖК, мкмоль/л	$4,75 \pm 0,28$	$7,88 \pm 0,12^*$	$8,13 \pm 0,41^*$	$9,12 \pm 0,41^*$	$12,52 \pm 0,91^{**/****}$
Глікохолева ЖК, мкмоль/л	$5,65 \pm 0,31$	$8,12 \pm 0,26^*$	$8,37 \pm 0,43^*$	$9,82 \pm 0,57^*$	$12,46 \pm 0,87^{**/****}$
Сума ЖК, мкмоль/л	$28,07 \pm 0,68$	$42,43 \pm 1,56^*$	$50,04 \pm 0,43^*$	$57,58 \pm 0,64^*$	$68,95 \pm 1,14^{**/****}$

Примітка.

\*Вірогідно в порівнянні з контролем ( $P < 0,05$ ).

\*\*Вірогідно в порівнянні з ГХ II стадії ( $P < 0,05$ ).

\*\*\*Вірогідно в порівнянні з ГХ II стадії + ХГМА

Порушення ентерогепатичної циркуляції ЖК, а також зміна співвідношення вільних і кон'югованих ЖК у сироватці крові відображає порушення холеретичної функції печінки. Дисбаланс ЖК - несприятливий фактор, який ушкоджує тканину печінки і холангіоли. Підвищення рівня ЖК у сироватці крові може бути зв'язане з посиленням переходу холестерину у ЖК, - що збільшує дисліпопротеїдемію і відображає зниження функції печінки [Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды и липопротеиды. - СПб, 1995. - С. 5-13, 47-108].

Спосіб виконують наступним чином.

Вміст вільних і кон'югованих жовчних кислот визначають у сироватці крові хроматографічним методом за Л.Л. Громашевською і співавторами [Громашевская Л.Л., Неборацко В.С., Счастливцев В.Н. Определение уровня желчных кислот в сыворотке крови методом хроматографии на бумаге // Лабор. дело.-1971.-№4.-С. 195].

І якщо рівень холевої кислоти  $7,21 \pm 0,38$  мкмоль/л, дезоксихолевої кислоти  $18,32 \pm 0,73$  мкмоль/л, глікохенодезоксихолевої + глікодезоксихолевої кислоти  $7,98 \pm 0,32$  мкмоль/л, таурохолевої кислоти  $8,13 \pm 0,41$  мкмоль/л, глікохолевої кислоти  $8,37 \pm 0,43$  мкмоль/л та сумі жовчних кислот  $50,04 \pm 0,43$  мкмоль/л, діагностують мінімальну активність хронічного гепатиту в печінці. При рівні холевої кислоти  $9,36 \pm 0,61$  мкмоль/л, дезоксихолевої кислоти  $19,11 \pm 1,12$  мкмоль/л, глікохенодезоксихолевої + глікодезоксихолевої кислоти  $10,17 \pm 0,73$  мкмоль/л, таурохолевої кислоти  $9,12 \pm 0,41$  мкмоль/л, глікохолевої кислоти  $9,82 \pm 0,57$  мкмоль/л та сумі жовчних кислот  $57,58 \pm 0,64$  мкмоль/л діагностують помірну активність хронічного гепатиту в печінці. Цироз печінки діагностують при рівні холевої кислоти  $11,84 \pm 0,75$  мкмоль/л, дезоксихолевої кислоти  $19,75 \pm 1,33$  мкмоль/л, глікохенодезоксихолевої + глікодезоксихолевої кислоти  $12,38 \pm 0,83$  мкмоль/л, таурохолевої кислоти  $12,52 \pm 0,91$  мкмоль/л, глікохолевої кислоти  $12,46 \pm 0,87$  мкмоль/л та сумі жовчних кислот  $68,95 \pm 1,14$  мкмоль/л.

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. Із анамнезу життя відомо, що останні 5 років пацієнт страждає на гіпертонічну хворобу. Антигіпертензивні ліки приймає нерегулярно. При об'єктивному дослідженні виявлено розширення меж відносної тупості серця ліворуч, приглушеність серцевих тонів, артеріальний тиск становив 160/90 мм рт. ст., відмічалась незначна гепатомегалія (+2 см).

При лабораторно-інструментальному обстеженні виявлені ознаки гіпертрофії лівого шлуночка при електрокардіографії і рентгенологічному дослідженні ОГК, ознаки концентричного ремоделювання лівого шлуночка без порушення систолічної функції при ехокардіоскопії, що підтверджувало

наявність у хворого гіпертонічної хвороби II стадії, 2 ступеня, з гіпертензивним серцем, з помірним кардіоваскулярним ризиком. При біохімічному дослідженні крові встановлено підвищення рівня  $\gamma$ -глобулінів в сироватці крові до 23%, АСТ 0,72 мкмоль/л, АЛТ 1,38 мкмоль/л, загальний білірубін 27,4 мкмоль/л. З метою уточнення жовчоутворювальної функції печінки проводилось дослідження вмісту жовчних кислот в сироватці крові. Були отримані наступні результати: холева кислота -  $7,21$  мкмоль/л; дезоксихолева кислота -  $18,36$  мкмоль/л; глікохенодезоксихолева + глікодезоксихолева кислоти -  $7,98$  мкмоль/л; таурохолева кислота -  $8,13$  мкмоль/л; глікохолева кислота -  $8,37$  мкмоль/л; сума жовчних кислот склала  $50,01$  мкмоль/л. Таким чином, у хворого М. з хронічним гепатитом з мінімальною активністю, гіпертонічною хворобою II стадії, 2 ступеня, з гіпертензивним серцем, з помірним кардіоваскулярним ризиком, СН 0, спостерігалось підвищення вмісту жовчних кислот в сироватці крові.

Приклад 2. Хворий К., 52 років, поступив в стаціонар з діагнозом хронічний гепатит алкогольного та токсичного генезу з помірною активністю з вираженим больовим, а також диспепсичним, холестатичним та астено-невротичним синдромом. Хворіє протягом 8 років, в анамнезі гострий вірусний гепатит типу А, постійно вживає алкоголь в дозі 200-300 мл горілки 2-3 на тиждень. Пацієнт також протягом 3-х років страждає на артеріальну гіпертензію. При об'єктивному дослідженні виявлені помірна тахікардія (90 уд/хв), приглушеність тонів серця, АТ 150/90 мм рт.ст., жовтушність склер, наявність „позапечінкових“ ознак у вигляді поодиноких телеангіоектазій на шкірі обличчя, спини, печінок долоней, також відмічалась сухість шкіри. Гепатомегалія (+6 см).

При лабораторно-інструментальному обстеженні виявлені синдроми цитолізу, холестазу, імунного запалення, недостатності білковосинтетичної функції у вигляді підвищення рівня трансаміназ (АСТ 0,84 мкмоль/л, АЛТ 4,78 мкмоль/л), підвищення рівня  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (4,73 мккат/л), лужної фосфатази (2,68 BE), підвищення рівня загального (42,7 мкмоль/л) і прямого (29,3 мкмоль/л) білірубіна, гіпопротеїнемії та диспротеїнемії (загальний білок 63 г/л,  $\gamma$ -глобуліни в сироватці крові - 26%). При електрокардіографії і рентгенологічному дослідженні ОГК - без патології, ознаки концентричного ремоделювання лівого шлуночка без порушення систолічної функції при ехокардіоскопії. При визначенні вмісту жовчних кислот в сироватці крові були отримані наступні результати: холева кислота -  $9,36$  мкмоль/л; дезоксихолева кислота -  $19,11$  мкмоль/л; глікохенодезоксихолева + глікодезоксихолева кислоти -  $10,17$  мкмоль/л; таурохолева кислота -  $9,12$  мкмоль/л; глікохолева кислота -  $9,82$  мкмоль/л; сума жовчних кислот склала  $57,58$  мкмоль/л. Таким чином, у хворого М. з хронічним гепатитом з помірною активністю і супутньою гіпертонічною хворобою II стадії, 2 ступеня, з гіпертензивним серцем, з помірним кардіоваскулярним ризиком, СН 0, відмічалась більш виражена холемія.

Приклад 3. Хворий 3., 50 років, поступив в стаціонар з діагнозом криптогенний цироз печінки в стадії субкомпенсації з вираженим больовим, диспепсичним, холестатичним, геморагічним та астено-невротичним синдромом. Хворіє протягом 3-х років, захворювання розвивалось поступово, без конкретної причини, алкоголь вживав помірно, професійних шкідливостей не було. В анамнезі гіпертонічна хвороба протягом 3-х років, антигіпертензивних ліків не вживав. При об'єктивному дослідженні виявлені жовтушність шкіри і склер, наявність „позапечінкових“ ознак у вигляді поодиноких телеангіоектазій на шкірі обличчя, грудей, спини, печінкових долоней, також відмічалась сухість шкіри, зниження тургору, сліди розчухів, синці та крововиливи. Межі серця розширені ліворуч на 1,5см, тони приглушені, АТ 160/90мм рт.ст. Гепатомегалія (+7см), спленомегалія (+1,5см), асцит.

При лабораторно-інструментальному обстеженні виявлені синдроми цитолізу, холестазу, імунного запалення, недостатності білковосинтетичної функції у вигляді підвищення рівня трансаміназ (АСТ 1,83ммоль/л, АЛТ 6,82ммоль/л), підвищення

рівня  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (8,36мккат/л), лужної фосфатази (3,46ВЕ), підвищення рівня загального (72,4ммоль/л) і прямого (57,3ммоль/л) білірубіна, гіпопротеїнемії та диспротеїнемії (загальний білок 58г/л, альбуміни -40%,  $\gamma$ -глобуліни в сироватці крові - 29%). При інструментальному обстеженні серця (ЕКГ, рентгенографія, ЕхоКГ) виявлені ознаки помірної концентричної гіпертрофії лівого шлуночка без систолічної дисфункції. При визначенні вмісту жовчних кислот в сироватці крові були отримані наступні результати: холева кислота - 11,84мкмоль/л; дезоксихолева кислота - 19,75мкмоль/л; глікохенодезоксихолева+глікодезоксихолева кислоти - 12,38мкмоль/л; таурохолева кислота - 12,52мкмоль/л; глікохолева кислота -12,46мкмоль/л; сума жовчних кислот склала 68,95мкмоль/л. Таким чином, у хворого 3. з цирозом печінки в стадії субкомпенсації, активна фаза, печінково-клітинна недостатність середньої важкості, портальна гіпертензія II стадії з супутньою гіпертонічною хворобою II стадії, спостерігалась виражена холемія.