



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60086 (13) A

(51) 7 A61B10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО РЕЦИДИВУЮЧОГО ПАНКРЕАТИТУ

1

2

(21) 2003010640

(22) 24 01 2003

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Губергриц Наталя Борисівна, Загоренко Юрій
Анатолійович(73) Губергриц Наталя Борисівна, Загоренко Юрій
Анатолійович(57) Спосіб прогнозування розвитку хронічного
рецидивуючого панкреатиту шляхом визначення в

крові пацієнта антигенів A10 та C6 системи HLA та прогнозування розвитку захворювання при наявності в фенотипі пацієнта одночасно обох визначених антигенів, який відрізняється тим, що додатково в крові пацієнта визначають антигени групи крові ABO та антигени системи резус-фактора, а розвиток захворювання у пацієнта прогнозують в разі присутності в його фенотипі одночасно антигенів A10, C6 системи HLA, групи крові A(II) та антигенів CDe системи резус-фактора

Винахід належить до медицини, точніше до гастроентерології, і може бути використаний для прогнозування розвитку хронічного рецидивуючого панкреатиту (ХРП), особливо алкогольної етіології.

ХРП є досить розповсюдженим захворюванням. Однією з причин розвитку ХРП є зловживання алкоголем. Проте за науковими даними лише у 5% людей, що зловживають алкоголем, розвивається ХРП (Chronic pancreatitis. Novel concepts in biology and therapy / Ed. M.W. Buchler, H. Fries, W. Uhl, P. Malfertheiner - Berlin, Wien: Wissenschafts-Verlag, A. Blackwell Publishing Co., 2002 - 614p.) Цей факт наводить на думку про генетичні причини виникнення алкогольного ХРП і робить нагальною необхідність розробки високоточного методу його прогнозування.

Відомий спосіб прогнозування розвитку ХРП, який включає виявлення в крові пацієнта антигенів системи HLA (система лейкоцитарних антигенів людини) та прогнозування розвитку захворювання при наявності в фенотипі пацієнта характерних антигенів-провокаторів ХРП, таких як A1, B7, B8, B2, B18, Bw22, Bw40, Cw1 (Клиническая медицина - 1996 - №7 - С. 26-28).

Недоліком відомого способу є низька точність прогнозу (22,1-23,4%) ХРП та цілковита відсутність чутливості відомого способу щодо прогнозування ХРП алкогольної етіології.

Відомий, обраний за прототип, спосіб прогнозування розвитку ХРП, який включає виявлення в крові пацієнта антигенів A 10 та C6 системи HLA та прогнозування розвитку захворювання при на-

явності в фенотипі пацієнта одночасно обох цих антигенів-провокаторів.

Недоліком відомого способу є низька точність щодо прогнозування ХРП алкогольної етіології, яка складає 19,3%. Можливою причиною низької точності прогнозу за відомим способом щодо прогнозування алкогольного ХРП є включення у пацієнтів, що зловживають алкоголем і мають в фенотипі антигени-провокатори, захисних механізмів організму. Ці механізми спрацьовують у частини пацієнтів, які не захворюють на алкогольний ХРП. Це і знижує точність прогнозу за відомим способом.

В основу винаходу поставлено задачу в способі прогнозування розвитку ХРП шляхом виявлення в фенотипі пацієнта нового комплексу антигенів-провокаторів забезпечити високу точність прогнозу розвитку алкогольного ХРП. При цьому точність підвищується з 19,3% (за прототипом) до 60,7%.

Поставлена задача вирішується тим, що запропоновано спосіб прогнозування розвитку ХРП, в якому передбачено визначення в крові пацієнта антигенів A10 та C6 системи HLA та прогнозування розвитку захворювання при наявності в фенотипі пацієнта одночасно обох визначених антигенів.

Згідно з винаходом в крові пацієнта додатково визначають антигени групи крові ABO та антигени системи резус (Rh) - фактора, а розвиток захворювання у пацієнта прогнозують в разі присутності в його фенотипі одночасно антигенів A10, C6 сис-

(13) A

(11) 60086

(19) UA

теми HLA, групи крові A(II) та антигенів CDe системи Rh-фактора

Між сукупністю ознак винаходу і технічним результатом, якого можна досягти при його реалізації, існує причинно - наслідковий зв'язок

Спосіб прогнозування розвитку ХРП, що заявляється, було перевірено на 92 хворих на неалкогольний ХРП (I група), 92 хворих на ХРП алкогольної етіології (II група), 90 здорових (III група) та 456 пацієнтів (IV група), що страждають на інші захворювання шлунково-кишкового тракту та

зловживають алкоголем. Величину ризику (R) розвитку неалкогольного ХРП перевіряли на пацієнтах I групи та здорових III групи, а алкогольного ХРП - II та III. Точність прогнозування перевіряли на пацієнтах IV групи, спостереження за якими проводили протягом 3 років. Порівняння ризиків (R) розвитку та точності прогнозування ХРП неалкогольної та алкогольної етіології за заявленим та відомими (аналог і прототип) способами приведені в таблиці 1 та таблиці 2 відповідно.

Таблиця 1

Порівняння ризиків (R) розвитку та точності прогнозування неалкогольного ХРП за заявленим та відомими способами

Спосіб прогнозування	Система антигенів	Фенотип	Частота присутності (F)		Ризик розвитку (R)	Точність прогнозу, %
			у здорових, % (F ₁ ·100)	у хворих, % (F ₂ ·100)		
Аналог	HLA	Cw1	5,2	33,4	9,06	22,1
		Bw40	9,8	33,1	4,53	23,4
Прототип	HLA	C6 A10	2,1	19,3	11,2	42,3
Винахід	HLA	C6 A10	10,6	59,6	12,7	49,4
	ABO	A(II)				
	Rh-фактор	CDe				

Таблиця 2

Порівняння ризиків (R) розвитку та точності прогнозування ХРП алкогольної етіології за заявленим та відомими способами

Спосіб прогнозування	Система антигенів	Фенотип	Частота присутності (F)		Ризик розвитку (R)	Точність прогнозу, %
			у здорових, % (F ₁ ·100)	у хворих, % (F ₂ ·100)		
Аналог	HLA	Cw1	5,2	4,9	0,90	2,1
		Bw40	9,8	9,1	0,92	2,4
Прототип	HLA	C6-A10	2,1	7,3	3,7	19,3
Винахід	HLA	C6 A10	10,6	69,7	19,5	60,7
	ABO	A(II)				
	Rh-фактор	CDe				
Дослід 1	ABO	A(II)	33,5	52,1	2,2	12,8
Дослід 2	Rh-фактор	CDe	47,5	64,7	2,0	14,9

Ризик розвитку (R) ХРП розраховано за формулою $R = F_2 (1 - F_1) / F_1 (1 - F_2)$ згідно з відомою методикою (Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика -М. Медицина, 1983 - с.86)

Як показали дослідження, в разі прогнозування неалкогольного ХРП спосіб, що заявляється, має невеликі переваги перед прототипом: ризик підвищується з 11,2 до 12,7, а точність - з 42,3 до 49,4% (див. табл. 1). В той же час, як видно з приведеної таблиці 2 порівняння ризиків розвитку та точності прогнозування алкогольного ХРП за заявленим та відомими способами, точність прогнозування за заявленим способом значно вища, ніж за прототипом: 60,7% проти 19,3%, а ризик розвитку алкогольного ХРП - 19,5 проти 3,7 відповідно. Тобто, феномен різкого підвищення ризику та точності прогнозування за заявленим способом, порівняно з відомим, спрацьовує лише в разі ХРП

алкогольної етіології і майже не спрацьовує при неалкогольному панкреатиті. Точна причина цього феномена невідома. Ризик розвитку (як і точність прогнозу) алкогольного ХРП для пацієнтів за наявністю в фенотипі тільки антигенів C6 та A 10 (за прототипом 3,7 та 19,3 % відповідно), або тільки групи крові A(II) (2,2 та 12,8%), чи тільки Rh-фактора CDe (2,0 та 14,9%) дуже низький (див. табл. 2, дослід 1), а при їхній одночасній присутності в фенотипі хворого - різко зростає. Причому, оскільки ризик за заявленим способом вищий за просту суму окремих показників (див. в табл. 2 $R = 2,2 + 2,0 + 3,7 = 7,9$, а за винаходом $R = 19,5$), то можна говорити про синергійний механізм провокування ХРП алкогольної етіології комплексом антигенів A10, C6 системи HLA, групи крові A(II) та Rh-фактора CDe. Точність же способу прогнозування, що заявляється, так різко зростає порівня-

но з прототипом (60,7% проти 19,3%), можливо, тому, що за такого високого ризику розвитку алкогольного ХРП (19,5) захисні механізми організму спрацьовують у небагатьох пацієнтів

Відомо, що провокаторами захворювання являються антигени, для яких ризик $R > 2$ (Клиническая медицина - 1996 - №7 - с 27) За опублікованими дослідженнями одні автори не знаходять ніякого зв'язку між алкогольним ХРП та групою крові пацієнта (P Haber, J Wilson, M Apte et al // J Lab Klin Med - 1995 - Vol 125, №3 - P 298-300), інші вказують на залежність розвитку цього захворювання та кров'ю групи O(1) (Махов В М // Рос журн гастроентерол, гепатол, колопроктол - 2000 - №5 - С 76-79) Про зв'язок захворювання алкогольним ХРП з наявністю в формених елементах крові Rh-фактора і його окремих антигенів (C, D, E, c, d, e) в літературі не згадується

Тому встановлена правомірність введення до комплексу антигенів-провокаторів ХРП алкогольної етіології групи крові A(II) та Rh-фактора CDe виявилась несподіванкою

Спосіб, що заявляється, здійснюють наступним чином

Для проведення імуногенетичних досліджень у пацієнта беруть кров з вени та аналізують на наявність антигенів системи HLA згідно з відомим методом комплементзалежної цитотоксичності, а також визначають групу крові та антигени Rh-фактора за допомогою відомого методу - реакції гемаглютинації (Зарецька Ю М Клиническая иммуногенетика - М Медицина, 1983 - с 208) Одержані дані використовують для визначення ризику розвитку захворювання У випадку присутності в фенотипі пацієнта одночасно антигенів A10, C6 системи HLA, групи крові A(II) та антигенів Rh-фактора CDe прогнозують розвиток у нього алкогольного ХРП Коли хоч один з названих антигенів відсутній, розвиток захворювання вважають малоімовірним

Приклади конкретного використання способу

Приклад 1 Хворий М, 64 років, звернувся в гастроентерологічну клініку зі скаргами на періодичний біль в епігастрії Пацієнт має в анамнезі хронічний алкоголізм впродовж останніх 12 років В клініці після комплексного обстеження хворому встановлено діагноз - хронічний гастрит Оскільки пацієнт страждає також і на хронічний алкоголізм, то було вирішено визначити ризик розвитку в нього алкогольного ХРП При імуногенетичному дослідженні крові пацієнта за методом комплементзалежної цитотоксичності та реакцією гемаглютинації було виявлено, що в його фенотипі присутні антигени A10 і C6 системи HLA, група крові O(1), антиген CDe Rh-фактора

Оскільки в фенотипі хворого одночасно присутні антигени-провокатори алкогольного ХРП A10 і C6 системи HLA, то за відомим способом-прототипом у хворого М ризик розвитку ХРП є досить високим ($R=3,7$ з точністю 19,3%, див табл 2) Згідно зі способом, що заявляється, алкогольний ХРП розвинеться, коли, окрім провокуючих антигенів A10 і C6 системи HLA, CDe системи Rh-фактора, в фенотипі хворого група крові відповідатиме A(II), а не O(1) Тобто, за способом, що

заявляється, розвиток алкогольного ХРП не очікується (точність прогнозу становить 60,7%)

За хворим М медичний нагляд здійснювали протягом наступних 5 років регулярно проводили ультразвукове дослідження (УЗД) підшлункової залози, перевіряли показники її функціонального стану За цей час клінічних, лабораторних чи сонографічних ознак розвитку алкогольного ХРП не було виявлено, причому хворий М від профілактичних курсів лікування відмовився, а алкогольні напої продовжував вживати Прогноз, складений за способом, що заявляється, справдився, а прогноз за відомим способом-прототипом - ні

Приклад 2 Хворий К, 39 років, перебував на лікуванні у клініці з приводу хронічного алкогольного гепатиту Хворий зловживав алкоголем протягом останніх 8 років Після лікування хронічного алкогольного гепатиту у хворого обстежили стан підшлункової залози Було встановлено (див І І Дегтярева Панкреатиты - Киев Здоров'я, 1992, С 71-72), що рівень амілази крові складає 24г/л-год за Каравеем (в нормі - 12-32г/л-год), амілази сечі -86г/л-год за Каравеем (в нормі - 160г/л-год) При УЗД підшлункової залози визначено, що розміри її звичайні, структура однорідна, ехогенність нормальна, контури чіткі Висновок ознаки панкреатиту у хворого К відсутні

Беручи до уваги, що вживання алкогольних напоїв може викликати у хворого К розвиток алкогольного ХРП, йому було проведено імуногенетичне тестування за відомим способом-прототипом В фенотипі виявлено антигени A10 і C6 системи HLA Хворого поінформували про існування підвищеного ризику ($R=3,7$ з точністю 19,3%) розвитку алкогольного ХРП Рекомендовано не вживати алкоголь, дотримуватись дієти в харчуванні, періодично проводити профілактичні курси лікування Виконувати запропоновані рекомендації хворий відмовився Тоді йому провели додаткове дослідження за способом, що заявляється Встановлено групу крові A(II) та антигени CDe системи Rh-фактора Хворому К повідомили, що ризик розвитку алкогольного ХРП у нього ще вищий - 19,5 з точністю 60,7 % Однак, хворий не виконував порад лікарів зловживав алкоголем, не лікувався, не дотримувався дієти Після виписки з клініки хворий К перебував під амбулаторним лікарським наглядом протягом року Через 4 місяці після відмови хворого від запропонованих рекомендацій він став скаржитись періодичну нудоту, тяжкість в лівому підбер'ї, помічав залишки неперетравленої їжі в фекаліях Згідно проведеного тестування показники амілази крові і сечі були в нормі, але при УЗД виявили неоднорідність структури підшлункової залози Ще через 8 місяців хворий К звернувся до клініки після алкогольного ексцесу зі скаргами на різкий біль в верхній частині живота з іррадіацією больових відчуттів в ліву половину попереку, нудоту, послаблення випорожнень до 3-4 разів на добу з залишками неперетравленої їжі За результатами досліджень в клініці амілаза крові за Каравеем - 58г/л-год (в нормі - 12-32г/л-год), амілази сечі - 192г/л-год за Каравеем (в нормі - 160г/л-год) УЗД підшлункової залози показало збільшення голівки до 3,8см (в нормі - до 3см), нечіткі контури, неоднорідну структуру, знижену

ехогенність. Хворому К поставлено діагноз алкогольного ХРП. Призначено лікування: дотримання в харчуванні лікувальної дієти №5п (показана при хронічному панкреатиті), трасипол внутрішньовенне крапельне по 100 000ОД, гастроцепін по 2мл внутрішньом'язово двічі на день, панкреатин по 1 таблетці тричі на день, прийом лужної мінеральної води. Через 4 дні стан хворого дещо покращився. Нормалізувались сонографічні показники підшлункової залози. Однак ще спостерігались неоднорідність структури та зниження ехогенності, що свідчить про присутність хронічного запального процесу в підшлунковій залозі.

Отже, прогноз, складений за способом, що заявляється, справдився. Приклад 3. Хворий А Ф, 72 роки, більше 20 років перебуває під диспансерним наглядом в гастроентерологічній клініці з приводу ХРП алкогольної етіології. 2-3 рази на рік після алкогольних ексцесів у хворого відбуваються напади різкого болю в животі оперізувального характеру, який супроводжується блюванням, здуттям живота, лихоманкою, підвищенням рівня амілази крові до 230-250г/л-год за Каравеем (в нормі - 12-32г/л-год), амілази сечі - до 450-480г/л-год (в нормі - 160г/л-год). При УЗД підшлункової залози визначають її збільшення, неоднорідність структури, набряк, нечіткість контурів. Під час нападів бригада "Швидкої допомоги" завжди госпіталізує хворого А Ф до хірургічного відділення, де йому проводять медикаментозне лікування загострення алкогольного ХРП (контрикал, атропін, ношпа, ферменти, ентеросорбенти). Така терапія приводить до купірування нападу. На

хворому А Ф перевірили дієздатність способу, що заявляється. Комплексне імуногенетичне обстеження виявило наявність в його фенотипі антигенів А10 і С6 системи HLA, групу крові А(II), антигени CDe системи Rh-фактора, що відповідає високому ризику розвитку алкогольного ХРП.

Син хворого А Ф - пацієнт Б Ф, 48 років, також має алкогольну залежність. Хронічний алкоголізм діагностовано лікарем-наркологом. Оскільки батько пацієнта страждає на алкогольний ХРП, було вирішено провести щодо його сина прогнозування розвитку цього захворювання. Фенотип пацієнта Б Ф, як і його батька, вказує на високий ризик розвитку алкогольного ХРП в його фенотипі. Виявили антигени А10 і С6 системи HLA, групу крові А(II), антигени CDe системи Rh-фактора. Результати обстеження в клініці показали відсутність у пацієнта Б Ф патології підшлункової залози. Його попередили про існування високого ризику розвитку алкогольного ХРП. Щоб запобігти захворюванню, пацієнту Б Ф рекомендовано не вживати алкоголь, дотримуватись режиму та дієти в харчуванні, періодично проводити профілактичні курси лікування (ферменти, спазмолітики, гастроцепін). Пацієнт Б Ф перебував під наглядом лікарів клініки протягом наступних 7 років. Він виконував всі запропоновані рекомендації лікарів (гастроентеролога і нарколога). За період нагляду будь-яких симптомів панкреатиту (клінічних, лабораторних, сонографічних) у пацієнта Б Ф не з'явилося. Отже, користуючись способом, що заявляється, можна запобігти розвитку алкогольного ХРП.