



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **82237** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
G01N 33/48 (2006.01)
A61B 10/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 01805	(72) Винахідник(и): Опарін Анатолій Георгієвич (UA), Тіткова Анна Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 14.02.2013	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ, вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.07.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2013, Бюл.№ 14	

(54) СПОСІБ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ РОЗВИТКУ СУПУТНЬОЇ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

(57) Реферат:

Спосіб ранньої діагностики розвитку супутньої гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень, який здійснюють шляхом дослідження біологічного матеріалу, причому визначають рівні інтерлейкінів 4 та 6 в сироватці крові методом імуноферментного аналізу та рівня греліну, і при достовірному підвищенні, в порівнянні з нормою та показниками хворих з ізольованим ХОЗЛ, про- і протизапальних цитокінів та рівня греліну, діагностують супутню гастроезофагеальну рефлюксну хворобу.

UA 82237 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до терапії, і може бути використана для ранньої діагностики розвитку супутньої гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у хворих з хронічною обструктивною хворобою легень.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з провідних причин захворюваності і смертності в сучасному суспільстві і є значною економічною і соціальною проблемою, яка поки не має тенденції до поліпшення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в світі ХОЗЛ страждають 600 млн. чоловік, і до 2020 р. число хворих подвоїться. Сьогодні ХОЗЛ є єдиною хворобою, при якій смертність продовжує збільшуватися. Характерною особливістю ХОЗЛ є те, що воно частіше спостерігається з клінічними проявами переважно у пацієнтів у віці старше 40 років. Наростання множинності захворювань з віком відображає, перш за все, інволюційні процеси (мультиморбідність), а детермінована можливість їх поєднання (коморбідність) залишається важкою для вивчення. Значний інтерес в цьому відношенні представляє можливість сумісного розвитку і прояву таких широко поширених захворювань, як ХОЗЛ і гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). Виникнення ГЕРХ у хворих ХОЗЛ можливо як незалежне захворювання (із-за поєднаних поразок слизових оболонок дихальної і травної систем, що пов'язане з односпрямованими метаболічними і алергічними змінами, з однотипними порушеннями регуляції нервової, імунної і ендокринної систем і як первинно-залежних патологічних процесів (коли із-за прогресуючої бронхообструкції і гіпоксемії настають порушення мікроциркуляції і атрофія в слизовій оболонці шлунка і стравоходу з розвитком виразок і ерозій ґенезу гіпоксії. Важливу роль в розвитку поєднаної патології грає і наявність метаболічного синдрому, сполучною ланкою яких є розвиток системного субклінічного запалення. В даний час є очевидні докази ролі ГЕРХ у виникненні ХОЗЛ, проте до цих пір в цій області залишається багато спірних і невирішених питань. Продовжують активно обговорюватися механізми розвитку і взаємовідношення двох захворювань, методи діагностики, раціональні схеми лікарської терапії.

Хронічна обструктивна хвороба легень (ХОХЛ) характеризується високою смертністю у всьому світі і є одним з найпоширеніших захворювань. Вона призводить до величезного економічного і соціального збитку, представляючи справді соціальний тягар для охорони здоров'я будь-якої країни. Серед асоційованих захворювань, що найчастіше зустрічаються, у хворих ХОХЛ є ГЕРХ.

Відомий спосіб діагностики ГЕРХ шляхом обстеження пацієнта, який включає одночасне проведення 24-годинної інтраєзофагеальної (стравохідної) рН-метрії та тусографії за допомогою тусографа "ІКТ-1". Потім проводять одночасний аналіз записаних рН-грам та тусограм. Кашель вважають викликаним рефлюксом, коли падіння рН нижче 4 відбувається одночасно з кашлем або в межах 5 хвилин до його виникнення (Патент RU № 2257142).

Найбільш близьким та обраним за прототип є спосіб діагностики ГЕРХ шляхом обстеження пацієнта, який включає вивчення клінічних ознак хвороби, збирання анамнезу, проведення фіброгастроуденоскопії (ФГДС), взяття біопсії тканин стравоходу, рН-моніторинг. За одержаними результатами діагностують наявність чи відсутність ГЕРХ (Патент UA № 63786A).

Наведені способи мають однакові недоліки. Вони основані на інвазивних, високоартістичних, малодоступних для широкої клінічної практики методах та апаратах. Через страх перед неприємними суб'єктивними відчуттями під час дослідження пацієнти відмовляються від запропонованої діагностики. При виконанні інвазивних досліджень за відомими способами діагностики часто виникають травматичні ушкодження слизової оболонки ротоглотки з виділеннями крові, які ще сильніше пригнічують пацієнта. Можливість інфікування пацієнтів в разі неналежної санітарної обробки інструментарію також є суттєвим недоліком інвазивних досліджень за відомими способами діагностики.

Проведення ФГДС, рН-моніторингу, реоплетизмографії, взяття біопсії тканин стравоходу потребують складного апаратного обладнання, спеціально навченого медичного персоналу, відведення окремого приміщення. А такі методи дослідження, як інтраєзофагеальне рН-моніторингу, радіотелеметрична капсула "BRAVO", реоплетизмографія мало доступні через високу вартість.

Способи не дають можливості визначити розвиток супутньої гастроєзофагеальної рефлексної хвороби у хворих хронічним обструктивним захворюванням легень.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу ранньої діагностики розвитку супутньої гастроєзофагеальної рефлексної хвороби у хворих хронічним обструктивним захворюванням легень, в якому за рахунок дослідження стану цитокінової системи і рівня греліну, досягається можливість уточнити основні етапи розвитку імунзапалення, оптимізувати діагностику, лікування та профілактику ХОХЛ асоційовану з ГЕРХ.

Поставлена задача вирішується в способі ранньої діагностики розвитку супутньої гастроєзофагеальної рефлексної хвороби у хворих хронічним обструктивним захворюванням легень, який здійснюють шляхом дослідження біологічного матеріалу, згідно з корисною моделлю, визначають рівні інтерлейкінів (ІЛ) 4 та 6 в сироватці крові методом імуноферментного аналізу та рівня греліну, і при достовірному підвищенні, в порівнянні з нормою та показниками хворих з ізольованим ХОЗЛ, про- і протизапальних цитокінів та рівня греліну, діагностують супутню гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу.

Дослідження системи цитокінів при ХОХЛ асоційованою з ГЕРХ є актуальним, оскільки цитокіни забезпечують взаємодію всіх імунокомпетентних механізмів і від їх регулюючої ролі залежать всі ефекторні антитоксичні, антимутагенні, цитопротективні прояви імунітету і антитіло утворення. Вони також стимулюють дію макрофагів, природних кілерів, пригнічують гіперчутливість, індують селекцію, клонування, диференціювання і репродукцію клітин імунного захисту. При розвитку надмірного по інтенсивності або тривалості запальної відповіді втрачається його фізіологічна функція, що веде до напруженої роботи ендокринної системи з викидом в кров величезних концентрацій гормонів і нейромедіаторів, активації цитокінових механізмів з дисбалансом в системі про- і протизапальних цитокінів, депо яких є і жирова тканина. Адіпоцити виробляють величезну кількість біологічно активних речовин і гормонів (лептин, грелін, резистин, адипонектин), які специфічно впливають на гіпоталамо-гіпофізарну систему (Global Initiative for chronic obstructive Lung Diseases (Gold). Global strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic obstructive Pulmonary Disease. Updater 2007. - <http://www.goldcopd.com>).

Тому при такій складній поєднаній патології як ХОХЛ і ГЕРХ, з багатогранними патогенетичними механізмами, необхідне вивчення рівня гормону греліну, цитокінової регуляторної системи, відповідальної за міжклітинну взаємодію і виконуючою в імунній відповіді аутокринну, ендокринну, проліферативну функції і що здійснює запуск, контроль і взаємодію всіх кліток, що беруть участь в стадіях презентації антигенів, їх індукції і ефекторному захисті.

Таким чином, вивчення імунної і ендокринної систем дозволить уточнити основні етапи розвитку імунозапалення, оптимізувати діагностику, лікування і профілактику ХОХЛ асоційованою з ГЕРХ.

Спосіб, що заявляється, здійснюють таким чином.

Діагноз ГЕРХ у пацієнтів з ХОХЛ верифікують з урахуванням консенсусу (2006) Монреалю, Гштадтського керівництва по стратегії лікування ГЕРХ (Tytgat G.N., Mccoll K., Tack J. et al. New algorithm for the treatment of gastroesophageal reflux disease // Aliment. Pharmacol. Ther. / Posted 02.04.2008).

Для підтвердження діагнозу ГЕРХ хворим виконують фіброезофагогастродуоденоскопію з хромоендоскопією на апараті OLIMPUS XP-40 (виробництво Японія) або (при неможливості її проведення) рентгенооскопію шлунково-кишкового тракту з барієвою суспензією, роблячи особливий акцент на наявність рефлюкс-езофагіту, ерозійних і запальних змін слизової оболонки стравоходу. Особливу увагу приділяють збору анамнезу для виявлення класичних і позастравохідних (перш за все легеневих) симптомів ГЕРХ. Визначають рівні інтерлейкінів (ІЛ) 4 і 6 в сироватці крові методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем "Векторбест", м. Новосибірськ, Росія. Рівень греліну визначають методом конкурентного імуноферментного аналізу з використанням тест-систем "RayBiotech, Inc.", Китай.

Під нашим спостереженням знаходилися дві групи хворих однорідних по статі, зросту і тривалості захворювання. Середній вік хворих склав (56,25±2,67) роки. До першої (основну) групи увійшли 69 пацієнтів, у яких разом з ХОХЛ було діагностовано наявність супутньої ГЕРХ, в другу групу (порівняння) були включені 44 хворих ХОХЛ без поєднаної патології. Групу контролю склали 25 здорових людей однорідних по підлозі, зросту. Серед обстежених хворих обох груп більшість складали чоловіки (73,3 % і 76,7 % відповідно).

Обстеження включало клініко-лабораторне і інструментальне дослідження.

Діагноз ХОХЛ встановлювали згідно з рекомендаціями GOLD (Global Initiative for chronic obstructive Lung Diseases (Gold). Global strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic obstructive Pulmonary Disease. Updater 2007. - <http://www.goldcopd.com>.) і МКБ-10. Хворим виконували спірографію і рентгенографію органів грудної клітки. Функцію зовнішнього дихання визначали за допомогою спірографа "Спіросвіт-3000" (Японія). Діагноз ГЕРХ у пацієнтів з ХОХЛ верифікували з урахуванням консенсусу (2006) Монреалю, Гштадтського керівництва по стратегії лікування ГЕРХ (Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A Global Evidence Based Consensus // Am. J. Gastroenterol.-2006. - N 101. - P. 1900-1920).

Дослідження показали, що рівень вмісту ІЛ-6 в сироватці крові хворих ХОХЛ з супутньою ГЕРХ був достовірно вище ($11,89 \pm 3,21$ пг/мл) порівняно з групою хворих ХОХЛ ($(7,19 \pm 2,69)$ пг/мл; $p < 0,01$). Рівень ІЛ-4 у пацієнтів 1 групи був достовірно підвищений в порівнянні з групою контролю ($(2,74 \pm 0,97)$ і $(1,71 \pm 0,21)$ пг/мл; $p < 0,05$) і недостовірно вище, ніж у хворих з ізольованою ХОХЛ ($(2,74 \pm 0,97)$ і $(2,33 \pm 0,41)$ пг/мл; $p > 0,05$). Підвищення рівня ІЛ-4, мабуть, носить компенсаторний характер, оскільки ІЛ-4 пригноблює продукцію макрофагами прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6. Визначена пряма кореляційна залежність між вмістом ІЛ-4 і ІЛ-6 ($r = 0,65$; $p < 0,05$). Невисокий підйом рівня ІЛ-4 підтверджує, що імунна відповідь при даній патології йде переважно по Th-1 типу. Була виявлена пряма кореляційна залежність між рівнем ІЛ-6 і задишкою ($r = 0,7$; $p < 0,05$), що підтверджує більш виражений запальний дисбаланс у пацієнтів з великими порушеннями вентиляційної функції легень. Крім цього була також виявлена пряма кореляційна залежність між позастравохідними проявами ГЕРХ у хворих з поєднаною патологією і вмістом ІЛ-6 ($r = 0,75$; $p < 0,01$), що говорить про посилювання запального дисбалансу на фоні коморбідної патології. Зворотна залежність мала місце між рівнем ІЛ-6 і тривалістю захворювання ($r = 0,44$). Не встановлено достовірного впливу віку і статі обстежуваних на цитокіновий статус.

В результаті визначення рівня греліну було виявлено значне перевищення його концентрації в групі хворих з асоційованою патологією ($(32,55 \pm 3,42)$ і $(26,38 \pm 2,87)$ пг/мл; $p < 0,01$) в порівнянні з групою контролю ($16,14 \pm 2,05$ пг/мл; $p < 0,05$). Був виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем греліну і ІЛ-6 ($r = 0,44$; $p < 0,05$), що говорить про взаємозв'язані патологічні зміни в ендокринній і імунозапальних системах при вказаній патології.

Таким чином, у хворих ХОХЛ як з поєднаною патологією так і без неї в період загострення захворювання має місце підвищення рівня маркерів імунозапалення і рівня гормону греліну, з більшим ступенем вірогідності що виявляється в групі хворих з поєднаною патологією.

Приклад 1. Хворий М., 1964 г. р., знаходився на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні ХГКБ № 8 з 1 червня по 12 червня 2012 року.

Діагноз: Хронічне обструктивне захворювання легень II ст., ст. загострення. ЛН I ст. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ст. загострення.

Під час госпіталізації скарги на: кашель з важко відокремлюваною мокротою, задишку при фізичному навантаженні, печію після їди, при нахилах тулуба вперед, в горизонтальному положенні, відрижку з'їденою їжею, відчуття першіння в горлі, паління мови, загальну слабкість, підвищену стомлюваність.

Анамнез хвороби: Страждає ХОЗЛ протягом 14 років. Періодично проходив стаціонарні і амбулаторні курси лікування, але постійно інгаляторами не користувався. Відзначає 2-3 загострення в рік. Погіршення стану протягом 8 діб, коли виникли вищеперелічені скарги. По допомогу не звертався, оскільки поліпшення стану не спостерігалось, поліклінікою № 6 був направлений на госпіталізацію в терапевтичне відділення ХГКБ № 8.

Анамнез життя: Страждає хронічним гастродуоденітом, ГЕРХ протягом 15 років, періодично приймає нексиум, гавіскон. Спадковість обтяжена по материнській лінії по бронхолегеневим і серцево-судинним захворюванням. Туберкульоз, цукровий діабет, вірусний гепатит, шкірно-венеричні захворювання заперечує. Епід. анамнез без особливостей. Алергологічний анамнез не обтяжений. Шкідливі звички: куріння протягом 18 років (20 сигарет в день). Індекс куріння 18.

ФГДС (10.02.12): признаки гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

Спірографія (14.02.12): ОФВ1 73 %, ЖЄЛ 71 %, ФЖЄЛ 68 %, ОФВ1/ФЖЄЛ 107 %. После пробы "Беродуал": ОФВ1 66 %, ЖЄЛ 68 %, ФЖЄЛ 66 %, ОФВ1/ФЖЄЛ 100 %.

Показники маркерів імунозапалення і греліну до лікування: ІЛ-6-12,08 пг/мл, ІЛ-4-2,42 пг/мл, грелін - 33,78 пг/мл.

Приклад 2. Хворий Р., 1964 г. р., знаходився на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні ХГКБ № 8 з 12 червня по 25 червня 2012 року.

ДІАГНОЗ: Хронічне обструктивне захворювання легень II ст., ст. загострення. Емфізема легень. Пневмосклероз. ЛН I ст.

Під час госпіталізації скарги на: кашель з важко відокремлюваною мокротою, задишку при фізичному навантаженні, загальну слабкість, підвищення температури тіла до $37,5^{\circ}\text{C}$, підвищену стомлюваність.

Анамнез хвороби: Страждає ХОЗЛ протягом 17 років. Відзначає 2 загострення на рік. У 2011 році проходив стаціонарне лікування і був консультований міським пульь монологом. Був узгоджений діагноз, призначено лікування спирива, беродуал. Погіршення стану протягом 10 діб, коли виникли вище перелічені скарги. Оскільки поліпшення стану на тлі використання інгаляторів не спостерігалось, поліклінікою № 11 був направлений на госпіталізацію в терапевтичне відділення ХГКБ № 8.

Анамнез життя: Спадковість обтяжена по батьковій лінії по бронхолегеневих захворюваннях. Туберкульоз, цукровий діабет, вірусний гепатит, шкірно-венеричні захворювання заперечує. Епід. анамнез без особливостей. Алергологічний анамнез не обтяжений. Шкідливі звички: куріння протягом 25 років (10 сигарет в день). Індекс куріння 12,5.

5 Спірографія (12.04.12): ОФВ1 57 %, ЖЄЛ 55 %, ФЖЄЛ 49 %, ОФВ1/ФЖЄЛ 116 %. Після проби Бєродуал: ОФВ1 56 %, ЖЄЛ 56 %, ФЖЄЛ 50 %, ОФВ1/ФЖЄЛ 112 %.

Показники маркерів імунізапалення і греліну: ІЛ-6-7,51 пг/мл, ІЛ-4-2,03 пг/мл, грелін - 25,93 пг/мл.

10 Отримані показники маркерів імунізапалення та греліну вище, ніж у групі контролю, але нижче, ніж у хворого з поєднаною патологією.

Встановлено, що у хворих ХОЗЛ в період загострення наголошується достовірне підвищення, в порівнянні з нормою, про- і протизапальних цитокінів, рівня греліну, особливо виражене у пацієнтів з супутньою ГЕРХ, що підтверджують наведені приклади.

15 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

20 Спосіб ранньої діагностики розвитку супутньої гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень, який здійснюють шляхом дослідження біологічного матеріалу, який **відрізняється** тим, що визначають рівні інтерлейкінів (ІЛ) 4 та 6 в сироватці крові методом імунферментного аналізу та рівня греліну, і при достовірному підвищенні, в порівнянні з нормою та показниками хворих з ізольованим ХОЗЛ, про- і протизапальних цитокінів та рівня греліну, діагностують супутню гастроезофагеальну рефлюксну хворобу.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601