



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90682** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61B 10/00
G01N 33/48 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 14069	(72) Винахідник(и): Фадєєнко Галина Дмитрівна (UA), Кушнір Інна Ернестовна (UA), Чернова Валентина Іванівна (UA), Гальчінська Валентина Юрївна (UA), Єфімова Наталія Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 03.12.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.06.2014	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМ. Л.Т. МАЛОЇ НАМН УКРАЇНИ", пр. Постишева, 2-А, м. Харків, 61039 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2014, Бюл.№ 11	(74) Представник: Бесєдіна Алла Семенівна

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЕРОЗИВНОЇ ФОРМИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування ризику розвитку ерозивної форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів з ожирінням включає визначення клініко-інструментальних ознак захворювання та факторів ризику його розвитку. За результатами біохімічного дослідження сироватки крові додатково як фактори ризику визначають вміст гормонів жирової тканини, а саме лептину та адипонектину, оцінюють ступінь дисбалансу активності вказаних гормонів жирової тканини за прогностичним коефіцієнтом (К), який розраховують як співвідношення лептину до адипонектину і, якщо значення К відносно контролю ($1,3 \pm 1,13$) більш, ніж $4,49 \pm 1,34$, у хворих з ожирінням прогнозують ризик розвитку ерозивної форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

UA 90682 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до терапії та гастроентерології, і призначена для неінвазивного прогнозування ризику розвитку ерозивної форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у пацієнтів з ожирінням.

Відомий "Спосіб прогнозування розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби" (Патент РФ №22830220, МПК А61В 1/273, А61В 5/00, опубл. 27.11.2009, Internet, БД Роспатенту), у якому прогноз здійснюють шляхом проведення езофагеальної манометрії та вимірювання середньореспіраторного тиску в області нижнього стравохідного сфінктера водноперфузійним катетером для запису езофагеальної моторики. Одночасно виконують антродуоденальну манометрію. Реєструють фази голодного мігруючого моторного комплексу антродуоденальної зони та зміни середньореспіраторного тиску в області нижнього стравохідного сфінктера у кожну з цих фаз. Якщо певні значення середньореспіраторного тиску в області нижнього стравохідного сфінктера у кожну з цих фаз, у порівнянні з вихідним значенням, підвищені або знижені, діагностують низький або відповідно середній ризик розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Якщо підвищення тиску до певного значення від вихідного у 1 фазу відсутнє, діагностують високий ризик розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. При визначенні відсутності зниження тиску до певних значень від вихідного значення у 2 і 3 фази та до певного значення у 1 фазу, свідчать, що ризик розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби відсутній. Спосіб дозволяє визначати різний ступінь ризику розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та здійснювати диференційований підхід до проведення профілактичних заходів.

Визначення у відомому способі різного ступеня ризику розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби дозволяє здійснювати диференційований підхід до проведення профілактичних заходів. Але до недоліків слід віднести те, що прогноз здійснюють без урахування клінічних факторів ризику розвитку захворювання, що знижує точність прогнозу. Крім цього методика здійснення прогнозу складна і має високу економічну вартість.

Відомий "Спосіб прогнозування перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби" (Патент РФ №2346652 С1, МПК А61В 6/00, А61В 5/05; опубл. 20.02.2009, Internet, БД Роспатенту), який включає визначення даних клініко-інструментальних досліджень, проведення добової рН-метрії стравоходу з визначенням кількості кислих рефлюксів на добу, дослідження електромоторної активності (ЕМА) шлунка з визначенням частоти повільних хвиль ЕМА та амплітуди. Здійснюють сукупну оцінку прогностичних критеріїв. І при наявності клінічних факторів ризику розвитку захворювання та змін, відносно норм, кількісних значень показників інших досліджень, прогнозують несприятливий перебіг гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

Недоліком є те, що спосіб враховує серед клінічних факторів ризику розвитку захворювання лише типові клінічні та інструментальні ознаки захворювання, у способі не враховують хворих з надлишковою масою тіла та ожирінням, фактори, які можуть підвищувати ризик розвитку захворювання. А це знижує точність прогнозу та обмежує область використання способу.

Відомий також "Спосіб ранньої діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих з ожирінням" (Патент РФ №2373866, МПК А61В 10/00, опубл. 27.11.2009, Internet, БД Роспатенту), вибраний як найближчий аналог, у якому при морфологічному дослідженні визначають наявність дистрофічних змін епітелію стравоходу в вигляді гіперкератозу з вогнищевим ороговінням та дистрофічними змінами епітеліальних клітин з проявами цитолізу, утворюванням слоїстих структур при відсутності судинної та імунної реакції. При дослідженні електромоторної активності кардіального відділу шлунка визначають частоту та амплітуду повільних хвиль. І при підвищенні частоти від 7,5 у хвилину та вище та амплітуди від 0,35 мВ та вище констатують наявність ранньої стадії гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів з ожирінням.

Спосіб дозволяє здійснювати ранню діагностику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів з ожирінням завдяки поєднанню морфологічного дослідження епітелію стравоходу та дослідження електромоторної активності кардіального відділу шлунка. Але недоліком можна вважати те, що у способі не враховують особливості перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, асоційованою з ожирінням, які можуть виражатися у різних (ерозивних або неерозивних) формах розвитку захворювання. Крім цього іншим недоліком є те, що з огляду на проведення морфологічного дослідження епітелію стравоходу спосіб інвазивний.

В основу корисної моделі поставлена задача - забезпечити можливість здійснювати вірогідний прогноз щодо особливостей перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів з ожирінням шляхом виявлення додаткових факторів, які призводять до порушення ендокринної функції жирової тканини як основної причини ожиріння. А це надасть можливість одержати об'єктивну інформацію про розвиток захворювання та дозволить оптимізувати тактику ведення цієї категорії хворих у кожному конкретному випадку.

Поставлена задача вирішується у способі прогнозування ризику розвитку ерозивної форми гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів з ожирінням, який включає визначення клініко-інструментальних ознак захворювання та факторів ризику його розвитку, згідно з корисною моделлю, за результатами біохімічного дослідження сироватки крові додатково як фактори ризику визначають вміст гормонів жирової тканини, а саме лептину та адипонектину, оцінюють ступінь дисбалансу активності вказаних гормонів жирової тканини за прогностичним коефіцієнтом (K), який розраховують як співвідношення лептину до адипонектину і, якщо значення K відносно контролю ($1,3 \pm 1,13$) більш, ніж $4,49 \pm 1,34$, у хворих з ожирінням прогнозують ризик розвитку ерозивної форми гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.

Необхідність розробки способів прогнозування особливостей перебігу та ризику розвитку різних форм гастроезофагеальної рефлюксної хвороби обумовлено тим, що на даний час недостатньо вивчені чинники, які спричиняють розвиток ГЕРХ та її ускладнення. Крім цього роль деяких чинників ризику, зокрема надлишкової маси тіла та ожиріння, оцінюють неоднозначно. Залишається не з'ясованим чи викликає ожиріння розвиток рефлюксу або просто часто поєднується з ГЕРХ. (Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Метаболический синдром и органы пищеварения // Сучас. медич. технології. - 2010. - № 2. - С. 110-114.).

Вибір як додаткових факторів ризику розвитку ГЕРХ гормонів жирової тканини обумовлено наступним. Відомо, що гормони адипоцитарного походження (адипокіни або адипоцитокіни) відіграють важливу роль у реалізації механізмів розвитку ожиріння (див. Galic S., Oakhill J. S., Steinberg G. R. Adipose tissue as an endocrine organ // *Molec. and Cell. Endocrin.* - 2009. - Vol. 316, № 2. - P. 129-136; Wozniak S.E., Gee L.L., Wachtel M.S, et al. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article // *Digestive Diseases and Sciences*-2009. - Vol. 54, № 9, P. 1847-1856). Ці чинники регулюють гомеостаз, впливаючи на метаболізм ліпідів та глюкози, ангиогенез і ремоделювання судин, регуляцію кров'яного тиску, системи зсідання крові та ін. (див. Gomes F.; Telo D.F.; Souza H.P. et al. Obesity and coronary artery disease: role of vascular inflammation // *Arq. Bras. Cardiol.* - 2010. - Vol. 94, № 2. - P. 255-261). [13, 24].

Новим є те, що вибір як додаткових факторів ризику, кількісна оцінка вмісту у сироватці крові лептину та адипонектину з визначенням прогностичного коефіцієнта (K), який розраховують як співвідношення лептину до адипонектину (за власними даними оригінальних досліджень (дані НДР)) забезпечує можливість одержати об'єктивну інформацію щодо особливостей перебігу та ризику розвитку ерозивної форми гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на ГЕРХ з ожирінням. А це дозволить оптимізувати тактику ведення цієї категорії хворих у кожному конкретному випадку.

Дослідження за запропонованою корисною моделлю були проведені у відділі захворювань печінки та шлунково-кишкового тракту ДУ "Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України". Обстежено 88 пацієнтів з діагнозом ГЕРХ, з них 39 чоловіків та 49 жінок у віці від 45 до 74 років (середній вік $42,6 \pm 11,3$ років). Розподіл хворих за розрахованим індексом маси тіла (ІМТ) був таким: 34 (38,6 %) пацієнта мали нормальну масу тіла (ІМТ - $18,5-24,9 \text{ кг/м}^2$), 33 (37,5 %) - надлишкову масу тіла (ІМТ - $25-27,9 \text{ кг/м}^2$) та 21 (23,9 %) - ожиріння (ІМТ $> 28 \text{ кг/м}^2$). У контрольну групу увійшли хворі на ГЕРХ з нормальною масою тіла. При оцінці особливостей перебігу та розвитку захворювання, згідно корисної моделі, у 41 (47 %) хворих на ГЕРХ з ожирінням спрогнозовано ризик розвитку ерозивної форми гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Математичну обробку даних здійснено на персональному комп'ютері з використанням статичної програми "Statistica" Вірогідність різниць оцінювали за критерієм t-Ст'юдента. Взаємозв'язок між показниками встановлювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона.

Спосіб здійснюють таким чином:

1. Хворим на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) з ожирінням проводять загальноприйнятні клініко-інструментальні обстеження. Для цього проводять збір скарг та анамнезу; об'єктивне обстеження, яке включає проведення антропометричного дослідження з визнанням зросту та маси тіла пацієнта та розрахуванням індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле ($\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 \text{ (м)}$). При $\text{ІМТ} > 28 \text{ кг/м}^2$ свідчать про наявність у пацієнта ожиріння. Оцінку відповідності скарг та анамнезу діагностичним критеріям ГЕРХ здійснюють згідно Монреальського консенсусу, 2006. Для оцінки кислотопродукуючої функції шлунка проводять добову рН-метрію стравоходу з визначенням кількості кислих рефлюксів на добу. Оцінку клінічних проявів ГЕРХ здійснюють за допомогою розробленого опитувальника "Алгоритм раннього виявлення ГЕРХ", на який ДУ "Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України" та Фадеєнко Г.Д., Кушнір І.Е., Чернова В.М., та ін. одержали свідоцтво про держреєстрацію авторського права за № 26148, дата реєстрації 17.10.2008 р. Проводять загальноклінічні аналізи крові, сечі, біохімічні аналізи крові (АСТ, АЛТ, глюкоза, амілаза, загальний холестерин), флюорографію органів грудної клітини.

Діагноз ГЕРХ підтверджують після з'ясування скарг, клінічного, анамнестичного та інструментального обстеження.

2. Для прогнозування ризику розвитку ерозивної форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів з ожирінням, згідно з корисною моделлю, за результатами біохімічного дослідження сироватки крові додатково як фактори ризику визначають вміст лептину та адипонектину відомим імуноферментним методом з використанням тест-систем DRG Instruments GmbH (Leptin Sandwich ELISA, Німеччина) та Bio Vendor (Human Adiponectin ELISA, Чехія).

3. Ступінь дисбалансу активності гормонів жирової тканини оцінюють за прогностичним коефіцієнтом (K), який розраховують як співвідношення лептину до адипонектину.

4. І якщо значення K відносно контролю ($1,3 \pm 1,13$) більш, ніж $4,49 \pm 1,34$, у хворих з ожирінням прогнозують ризик розвитку ерозивної форми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

Відтворюваність результатів при використанні способу, що заявляють, у клінічній практиці - 95 %.

Можливість використання корисної моделі у медичній практиці підтверджується клінічними прикладами.

Приклад 1. Хворий М., 38 років, звернувся на консультацію в ДУ "НІТ ім. Л.Т. Малої НАМНУ" зі скаргами на постійну печію, яка не припиняється вночі, болі в нижній третині груднини, що посилюються після прийому їжі, загальну слабкість. АНАМНЕЗ ХВОРОБИ: Страждає ГЕРХ протягом останніх двох років, епізодично лікувався в амбулаторних умовах з тимчасовим ефектом, приймав омепразол. Погіршення стану відзначає протягом останніх двох тижнів, коли посилилася печія, з'явилися болі за грудиною. Звернувся за консультацією до гастроентеролога. При огляді та об'єктивному обстеженні: загальний стан відносно задовільний. Положення активне. Зріст 172 см, вага 75 кг. Згідно з розрахованим ІМТ, який становить 26 кг/м^2 свідчать, що хворий має надлишкову масу тіла (ІМТ $25-27,9 \text{ кг/м}^2$). Шкіра і видимі слизові звичайного забарвлення, чисті. Лімфовузли не збільшені. При аускультатії легень - везикулярне дихання. Тони серця звучні, ритмічні. ЧСС - 72 удари на 1 хвилину. АД $120/70 \text{ мм рт. ст.}$ Язик рожевий, вологий, обкладений білим нальотом. Живіт м'який, болючий в епігастрії. Печінка та селезінка не збільшені. Периферичних набряків немає. Загальноклінічні аналізи крові, сечі, біохімічні аналізи крові (АСТ, АЛТ, глюкоза, амілаза, загальний холестерин), флюорографія органів грудної клітини не виявили відхилень від норми. При реєстрації ЕКГ виявлені помірні зміни міокарда лівого шлуночка.

Для верифікації ГЕРХ проведена добова рН-метрію стравоходу. Результати: діагностовано хвилеподібний тип кислотоутворення, загальний час з $\text{pH} < 4$ склав 7,6 %, число рефлюксів з $\text{pH} < 4$ складо 62, число рефлюксів тривалістю більше 5 хвилин - 6, що підтверджує діагноз ГЕРХ.

Для можливості оцінки форми розвитку гастроєзофагеальної рефлексної хвороби у хворого з надлишковою масою тіла, згідно корисної моделі, за результатами біохімічного дослідження сироватки крові додатково у якості факторів ризику визначають вміст лептину та адипонектину. Результати: вміст лептину становив $37,65 \text{ нг/мл}$; вміст адипонектину - $11,98 \text{ мкг/мл}$.

Розрахований прогностичний коефіцієнт лептин/адипонектин становить 3,14, що є менш, ніж оціночний критерій ($K > 4,49 \pm 1,34$) і у хворого прогнозують неерозивну форму ГЕРХ.

Для підтвердження можливості використання корисної моделі у медичній практиці та вірогідності прогнозу хворому на ГЕРХ з надлишковою масою тіла проведено відеоезофагогастроуденоскопію (ВЕГДС).

Результати: виявлено ендоскопічні ознаки неерозивного езофагіту (відсутність на слизовій оболонці стравоходу ерозій, виразок, тощо). Таким чином, прогноз за ВЕГДС та за новим неінвазивним методом, згідно з корисною моделлю, співпадає.

Приклад 2. Хвора В., 34 років, звернулася на консультацію в ДУ "НІТ ім. Л.Т. Малої НАМНУ" зі скаргами на печію 2-3 рази на тиждень, відрижку кислим вмістом, осиплість голосу.

АНАМНЕЗ ХВОРОБИ: Вище перераховані скарги турбують хвору більше 8 років. За медичною допомогою не зверталася, вживала ранітідін, соду з короточасним ефектом. Погіршення стану відзначає протягом останнього місяця, коли посилилася печія, з'явилася осиплість голосу. Звернулася за консультацією до гастроентеролога.

При огляді та об'єктивному обстеженні: загальний стан відносно задовільний. Положення активне. Зріст 162 см, вага 100 кг. Згідно з розрахованим ІМТ, який становить $38,1 \text{ кг/м}^2$ свідчать, що у хворого спостерігається ожиріння (ІМТ $> 28 \text{ кг/м}^2$). Шкіра і видимі слизові звичайного забарвлення, чисті. Лімфовузли не збільшені. При аускультатії легень - везикулярне дихання. Тони серця приглушені, ритмічні. ЧСС - 66 ударів на 1 хвилину. АД $140/80 \text{ мм рт. ст.}$ Язик рожевий, вологий, обкладений білим нальотом. Живіт м'який, болючий в епігастрії. Печінка

та селезінка не збільшені. Периферичних набряків немає. Загальноклінічні аналізи крові, сечі, біохімічні аналізи крові (АСТ, АЛТ, глюкоза, амілаза, загальний холестерин), флюорографія органів грудної клітини не виявили відхилень від норми. Рівень холестерину підвищений до 6,8 ммоль/л. При реєстрації ЕКГ виявлена помірна гіпертрофія міокарда лівого шлуночка.

5 Для верифікації ГЕРХ проведена добова рН-метрію стравоходу. Результати: загальний час з рН < 4 склав 8,1 %, число рефлюксів з рН < 4 склало 68, число рефлюксів тривалістю більше 5 хвилин - 8, що підтверджує діагноз ГЕРХ. Для можливості оцінки форми розвитку гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворої з ожирінням, згідно з корисною моделлю, за результатами біохімічного дослідження сироватки крові додатково у якості факторів ризику визначають вміст лептину та адипонектину. Результати: вміст лептину становив 39,76 нг/мл; вміст адипонектину - 5,17 мкг/мл. Розрахований прогностичний коефіцієнт лептин/адипонектин становить 7,69, що більш, ніж оціночний критерій ($K > 4,49 \pm 1,34$), і у хворої з ожирінням прогнозують ерозивну форму ГЕРХ.

15 Для підтвердження можливості використання корисної моделі у медичній практиці та вірогідності прогнозу хворій на ГЕРХ з ожирінням проводять відеоезофагогастроуденоскопію (ВЕГДС). Результати: ендоскопічні ознаки рефлюкс-езофагіту ступеня В (ерітема, набряк, підвищена ранимість слизової, наявність 2 ерозій нижньої третини стравоходу, ушкодження обмежене двома складками слизової оболонки). Таким чином, прогноз за ВЕГДС та за новим неінвазивним методом, згідно з корисною моделлю, співпадає. Загальні висновки: у наведених клінічних прикладах підтверджується, що оцінка додаткових факторів, які призводять до порушення ендокринної функції жирової тканини як основної причини ожиріння, дозволяє простим неінвазивним способом одержати вірогідні результати для прогнозування ризику розвитку ерозивної форми гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих з ожирінням.

25 Технічний результат. Використання корисної моделі у клінічній практиці, у порівнянні з аналогом, забезпечить можливість здійснювати неінвазивно вірогідний прогноз ризику розвитку ерозивної форми гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих з ожирінням. А це дозволить підвищити ефективність терапії та попередити можливі рецидиви та ускладнення хвороби у даної категорії хворих.

30

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування ризику розвитку ерозивної форми гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів з ожирінням, який включає визначення клініко-інструментальних ознак захворювання та факторів ризику його розвитку, який **відрізняється** тим, що за результатами біохімічного дослідження сироватки крові додатково як фактори ризику визначають вміст гормонів жирової тканини, а саме лептину та адипонектину, оцінюють ступінь дисбалансу активності вказаних гормонів жирової тканини за прогностичним коефіцієнтом (K), який розраховують як співвідношення лептину до адипонектину, і якщо значення K відносно контролю ($1,3 \pm 1,13$) більш, ніж $4,49 \pm 1,34$, у хворих з ожирінням прогнозують ризик розвитку ерозивної форми гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.

40

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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