



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **72314** (13) **U**  
(51) МПК (2012.01)  
**A61B 5/00**  
**A61B 5/02** (2006.01)  
**A61B 5/0402** (2006.01)  
**G01N 33/50** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2012 02222</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>27.02.2012</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.08.2012</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.08.2012, Бюл.№ 15</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Присяжнюк Василь Петрович (UA), Волошин Олександр Іванович (UA), Васюк Валентина Леонідівна (UA), Окіпняк Ірина Вікторівна (UA), Присяжнюк Ірина Василівна (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)</b></p>
--	--

**(54) СПОСІБ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ НЕВІРУСНОГО ПОХОДЖЕННЯ**

**(57) Реферат:**

Спосіб ранньої діагностики гемодинамічних порушень у хворих на цироз печінки невірусного походження включає, поряд із застосуванням загальноприйнятих діагностичних методів, додаткове визначення вмісту передсердного натрійуретичного пропептиду у крові.

**UA 72314 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до гепатології та може бути використана у визначенні ранніх гемодинамічних порушень у хворих на цироз печінки (ЦП) невірусного походження.

У хворих на ЦП, водночас із прогресуванням основного захворювання, наростають зміни системної гемодинаміки, які корелюють зі змінами показників печінкового кровотоку і зустрічаються у більшості таких хворих [С.И. Жестовская, В.Б. Якимова, 2005]. Окремі автори вказують на наявність у хворих на ЦП зниженого загального периферичного та збільшеного портального судинного опорів, збільшення ударного об'єму й об'єму циркулюючої крові на тлі зниження скоротливої здатності міокарда [H.Q. Liu, 2006]. Для ранніх стадій компенсованого ЦП, як правило, не характерні зміни системного кровотоку. Водночас із прогресуванням захворювання зв'язок між його важкістю і вираженістю циркуляторних порушень стає більш чітким [А.А. Денисов, 2007, К.М. Othman et al., 2010]. Навіть при значних морфологічних змінах у печінці, завдяки оптимальній перебудові гемодинаміки, ЦП тривалий час може перебувати у стадії компенсації [В.З. Нетяженко, Т.Й. Мальчевська, С.Є. Мостовий, 2005]. Оптимальна перебудова гемодинамічних механізмів покращує артеріальний печінковий кровообіг, печінкову мікроциркуляцію, зменшує вираженість циркуляторної гіпоксії і, відповідно, дистрофічних змін у печінці [O.I. Лиховський, 2003, С Kuntzen et al., 2005].

Аналогом способу діагностики гемодинамічних порушень у хворих на цироз печінки невірусного походження, що пропонується, є спосіб діагностики порушень гемодинаміки (13487 А МПК (2006) А61В 5/02 Інститут серцево-судинної хірургії Академії медичних наук України (UA), Майстренко Дмитро Миколайович (UA); Урсуленко Василь Іванович (UA). Недоліками аналога є необхідність виконання коронарографії, що є інвазивним методом та складність проведення кількаретрового визначення стану гемодинаміки з метою контролю ефективності проведеного лікування.

Найближчим аналогом розробленого методу є спосіб оцінювання гемодинаміки організму (51279 МПК (2006) G01N 33/48, А61В 5/02 Національний технічний університет України "Київський політехнічний інститут" (UA) Яковенко Ірина Олександрівна (UA); Клочко Тетяна Реджинальдівна (UA); Леус Олена Олександрівна (UA). Недоліком найближчого аналогу є те, що у даному способі поряд із використаними вимірюваннями електричних потенціалів серця, а також визначенням іонограми не передбачено можливість визначення вмісту біологічно активних речовин у крові (зокрема передсердного натрійуретичного пропептиду), які здатні впливати на стан гемодинаміки.

Нами пропонується рішення, що усуває зазначені недоліки.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб ранньої діагностики гемодинамічних порушень у хворих на ЦП невірусного походження шляхом додаткового дослідження у комплексній діагностичній схемі таких пацієнтів вмісту передсердного натрійуретичного пропептиду (ргоANP), вміст якого прямо корелює з вираженістю гемодинамічних змін та розвитком серцево-судинної недостатності.

Для вирішення поставлених задач додатково до загальноприйнятої діагностичної програми (загальний та біохімічний аналіз крові, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та серця, доплерографія магістральних судин тощо) хворих на ЦП невірусного походження, досліджували рівень ргоANP у плазмі крові методом імуноферментного аналізу за допомогою набору реактивів для визначення вмісту ргоANP (1-98) у плазмі крові виробництва компанії "Biomedica" (Австрія).

Для визначення статистичних відмінностей між двома незалежними групами використовували t-критерій Стьюдента для незалежних груп у тому разі, коли дані відповідали нормальному розподілу. У випадку непараметричних даних для цього використовували критерій Манна-Уїтні. Достовірною вважали ймовірність помилки менше 5 % ( $p < 0,05$ ).

Апробацію запропонованого способу проведено на кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету та на базі гастроентерологічних відділень обласної клінічної лікарні та міської клінічної лікарні № 3 м. Чернівці. Визначення вмісту ргоANP у плазмі крові разом із загальним та біохімічним аналізами крові, електрокардіограмою, ультразвуковим дослідженням органів черевної порожнини та серця проведено у 48 хворих на ЦП невірусного походження та 8 практично здорових волонтерів (контрольна група). Всіх обстежених пацієнтів та практично здорових осіб поділено за віковим аспектом згідно прийнятої Європейським регіональним бюро ВООЗ класифікації періодів життя людини (1963 р.). Відповідно до неї першу групу склали особи віком від 30 до 44 років, другу групу - від 45 до 59 років, третю групу - від 60 до 74 років. Встановлено, що концентрація ргоANP була достовірно вища у крові хворих на ЦП усіх вікових груп порівняно з такою у практично здорових осіб у 4,9

( $p < 0,001$ ), 5,0 ( $p < 0,001$ ) та 6,0 ( $p < 0,001$ ) разів відповідно. Спостерігалась також тенденція до поступового зростання цього показника з віком.

Спільними ознаками запропонованої корисної моделі та найближчого аналога є те, що до хворих із метою визначення гемодинамічних порушень застосовували електрокардіографічний метод.

Відмінними ознаками корисної моделі від найближчого аналога є те, що пацієнтам з метою визначення порушень гемодинаміки визначали вміст proANP у крові. Відмінності у методах діагностики порушень гемодинаміки використаних у способі, що пропонується та найближчому аналогу вказані у таблиці 1.

Таблиця 1

Відмінності у методах діагностики порушень гемодинаміки використаних у способі, що пропонується та найближчому аналогу

Діагностичні методи	Спосіб, що пропонується	Найближчий аналог
Клініко-лабораторне обстеження	+	+
Електрокардіографічне дослідження	+	+
Визначення вмісту передсердного натрійуретичного пропептиду у крові	+	-

Теоретичне підґрунтя для використання способу.

Ендокринна функція серця була доведена відкриттям передсердного натрійуретичного пептиду, згодом була описана вся група натрійуретичних пептидів, найбільш вагому роль у якій відіграють передсердний (ANP) і мозковий натрійуретичний пептиди (BNP). Натрійуретичні пептиди синтезуються у формі прогормонів С-кінцевого фрагмента ANP та BNP, а їхній N-кінцевий фрагмент знаходиться у плазмі [J. Mair et al., 2001]. Прогормон (proANP) складається із 126 амінокислот та депонується у секреторних гранулах кардіоміоцитів передсердя, гормон (ANP) містить 28 амінокислот і виділяється у судинне русло у відповідь на підвищення артеріального тиску [U. Cillo et al., 2001]. ProANP (1-126) синтезується у міоцитах передсердь, складається з різних фракцій: proANP (1-30), proANP (31-67), proANP (1-98) і proANP (99-126).

В експерименті ANP інгібує експресію гладеньком'язового актину- $\alpha$  та тканинних інгібіторів металопротеаз 1 та 2 типів, пригнічує ріст печінкових зірчастих клітин, зменшує синтез проколагена 1 типу [N. Ishigaki et al., 2009]. ANP підтримує гомеостаз, регулюючи натрій- та діурез, знижує секрецію реніну й альдостерону, розширює кровеносні судини, виявляє антимітогенну дію на серцеву тканину [J. Mair et al. 2001, U. Cillo et al., 2001].

У здорової людини фізіологічні стимули не призводять до значного підвищення секреції ANP, проте його концентрація у плазмі крові значно змінюється при патології [R. Bartkowiak et al., 2010]. Вміст пептиду підвищується у хворих на ЦП, ускладнений набряковим синдромом, у яких відбувається збільшення об'єму циркулюючої крові та зростає навантаження на передсердя. Такі ж процеси простежуються у хворих із хронічною серцевою недостатністю, а також у підгострій стадії інфаркту міокарда. ANP є найбільш точним незалежним маркером серцевої недостатності та надійним предиктором серцево-судинного ризику у кардіологічних пацієнтів [J. Mair et al., 2001]. Високий вміст пептиду у сироватці крові властивий для пацієнтів із декомпенсованим ЦП, у яких він знижує активність аспаратамінотрансферази, аланінамінотрансферази у плазмі крові та пригнічує фіброз печінки. ANP також знижує експресію генів проколагена 1 типу, тканинного інгібітора металопротеаз 1 та 2 типів, гладеньком'язового актину- $\alpha$ , трансформуючого фактора росту- $\beta_1$  [N. Ishigaki et al., 2009].

Натрійуретичний пептид використовується для контролю якості лікування, моніторингу перебігу захворювання у пацієнтів із серцевою недостатністю і для оцінки ризику розвитку серцевої недостатності та інфаркту міокарда. Концентрація ANP у плазмі крові зростає зі збільшенням ступеня важкості ЦП і є найвищою у пацієнтів з асцитом. Високий рівень ANP у компенсованих пацієнтів передбачає розвиток асцитів [C. Montoliu et al., 2005]. Концентрація ANP (1-98) може стати корисним маркером гемодинамічних розладів після ортотопічної трансплантації печінки [U. Cillo et al., 2001]. Тому ANP також може бути використаний як неінвазивний маркер важкості гемодинамічних порушень у хворих на ЦП.

Наводимо приклад застосування корисної моделі.

Приклад. Хворий Г., 32 роки, медична карта № 3848 стаціонарного хворого, знаходився на стаціонарному лікуванні із діагнозом: Цироз печінки, змішаний, активний, стадія декомпенсації.

Гепатоспленомегалія. Портальна гіпертензія II ст. Гепатоцелюлярна недостатність II ст. Варикозне розширення вен стравоходу. Асцит.

Діагноз цироз печінки був виставлений 1 рік тому. Будь-якої кардіологічної патології у пацієнта при поступленні в стаціонар та анамнестично не виявлено. В анамнезі - зловживання 5 алкогольними напоями, порушення режиму та якості харчування. Поступив зі скаргами: біль у правому та лівому підребер'ях тиснучого характеру, помірної інтенсивності, гіркий присмак в роті, збільшення живота у розмірах, пожовтіння шкірних покривів, задишка. Під час об'єктивного обстеження: шкіра та склери жовтяничного кольору, наявні телеангіектазії, ксантелазми, "печінкові долоні", асцит, набряки на нижніх кінцівках, розширені венозні колатералі на передній 10 черевній стінці; живіт болючий при пальпації у правому та лівому підребер'ях, нижній край печінки щільної консистенції виступає на 5-6 см з-під краю правої реберної дуги, селезінка - на 3-4 см з-під краю лівої реберної дуги, ЧСС - 92 /хв, АТ - 90/60 мм.рт.ст., серцеві тони ослаблені, ЧД - 17/хв. Проведені біохімічні дослідження: виявлено помірне збільшення концентрації загального білірубину (68,8 мкмоль/л) та його фракцій (прямої білірубін - 16,9 мкмоль/л, 15 непрямої білірубін - 51,9 мкмоль/л), гіпоальбумінемія (21 г/л), помірне підвищення рівня аспартатамінотрансферази (82 Од/л), аланінамінотрансферази (33 Од/л), гамаглутамілтранспептидази (93 Од/л), загальної лактатдегідрогенази (739 Од/л), лужної фосфатази (144 Од/л). Визначення рівня передсердного натрійуретичного пропептиду у крові встановило його значне зростання (2,6 нмоль/л, при контрольних показниках -  $0,31 \pm 0,04$  20 нмоль/л). Під час ультразвукового дослідження органів черевної порожнини виявлено гепатомегалію (розмір правої частки - 192 см, лівої частки - 95 см) ехогенність паренхіми печінки значно підвищена, паренхіма середньої зернистості, контури горбисті. Судинна сітка - деформована, "обрублена". Жовчні шляхи не візуалізуються. Жовчний міхур: розміри звичайні, стінки ущільнені, вміст - осад. Підшлункова залоза: розміри звичайні, контури чіткі, безперервні, 25 рівні, паренхіма підвищеної ехогенності, Вірсунгова протока не візуалізується. Селезінка: розміри збільшені, довжинник - 152 см, поперечник - 62 см, структура однорідна. В черевній порожнині виявлена вільна рідина.

Під час ехокардіографічного дослідження встановлено збільшення діаметру лівого передсердя (4,28 см) та правого шлуночка (2,50 см), товщини задньої стінки лівого шлуночка у діастолу (1,19 см), товщини міжшлуночкової перетинки у діастолу (1,22 см) та систолу (1,24 см). Скоротлива здатність міокарда лівого шлуночка знижена (фракція викиду - 56 %). Виявлена регургітація на мітральному клапані - 1 ступеня, на трикуспідальному клапані - 1-2 ступеня, систолічний тиск в легеневі артерії - 31 мм.рт.ст. Внаслідок проведених розрахунків встановлено збільшення Індексу маси міокарда лівого шлуночка (135 г/м) на тлі збільшених 35 розмірів відносної товщини стінок лівого шлуночка: у пацієнта діагностовано концентричну гіпертрофію лівого шлуночка.

Таким чином, застосування запропонованого способу ранньої діагностики гемодинамічних розладів у хворих на цироз печінки невірусного походження дозволяє оптимізувати діагностичну програму таких хворих та більш ефективно проводити лікувальні заходи.

40

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб ранньої діагностики гемодинамічних порушень у хворих на цироз печінки невірусного походження, який **відрізняється** тим, що пацієнтам для визначення порушень гемодинаміки 45 поряд із загальноприйнятими діагностичними методами (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та серця, доплерографії магістральних судин тощо) додатково проводять визначення вмісту передсердного натрійуретичного пропептиду у крові.

---

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

---

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