



УКРАЇНА

(19) UA (11) 51388 (13) U
(51) МПК (2009)
G01N 33/48
A61B 5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

1

(21) u201001548

(22) 15.02.2010

(24) 12.07.2010

(46) 12.07.2010, Бюл.№ 13, 2010 р.

(72) АМБРОСОВА ТЕТЯНА МИКОЛАЇВНА, КОВАЛЬОВА ОЛЬГА МИКОЛАЇВНА, СМІРНОВА ВІКТОРІЯ ІВАНІВНА

(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

2

(57) Спосіб діагностики ризику розвитку атеросклерозу у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням, який включає визначення фракцій ліпідів та розрахунок коефіцієнта атерогенності, який **відрізняється** тим, що у хворих додатково визначають рівень адипонектину та інсуліну і при рівні інсуліну більше 12 мкОД/мл та рівні адипонектину менше 6,0 мкг/мл діагностують ризик розвитку атеросклерозу.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до внутрішніх хвороб, і може бути використана для діагностики ризику розвитку атеросклерозу у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням.

Інсулінорезистентність (ІР) та компенсаторна гіперінсулінемія у сполученні з метаболічними порушеннями є одним з основних пускових механізмів формування та прогресування артеріальної гіпертензії (АГ) та атеросклерозу. Під ІР розуміють первинне, селективне і специфічне порушення біологічної дії інсуліну, яке супроводжується зниженням утилізації глюкози, хронічною гіперглікемією та компенсаторною гіперінсулінемією (Тронько М.Д., Лучицький Є.В., Панків В.І. Ендокринні аспекти метаболічного синдрому: Навчальний посібник. - Київ-Чернівці, 2005. - 185с).

Найважливішим показником порушень вуглеводного обміну і одночасно незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань розглядають концентрацію інсуліну крові. На сьогодні не існує єдиного механізму, що пояснює, яким чином ІР викликає атеросклеротичне ураження серцево-судинної системи. Зв'язок інсуліну з атеросклерозом пояснюють його здатністю стимулювати синтез ліпідів в стінці артерій і проліферацію гладком'язових елементів артеріальної стінки. З іншого боку, атеросклероз може бути наслідком супутніх метаболічних порушень, таких як АГ, порушена толерантність до глюкози, дисліпідемія.

У більшості досліджень доведена пряма достовірна кореляція між рівнем інсуліну натще і ризиком розвитку атеросклерозного ураження судин,

проте це не підтверджено проведенням широкомасштабних клінічних досліджень, і питання широко обговорюється в наукових публікаціях. Інсулін розглядають як атерогенний гормон, який стимулює ліпогенез і гальмує ліполіз. Гіперінсулінемія сприяє формуванню атеросклерозу. Причому, впливаючи як ліпідний обмін, так і безпосередньо на судинну стінку - інсулін стимулює синтез жирних кислот в судинній стінці, підсилює синтез холестерину з ацетату в гладком'язових клітинах, а в зонах порушеної цілісності ендотелію проявляє себе як фактор росту, стимулюючи проліферацію гладком'язових клітин і фібробластів, транспорт і накопичення ліпідів, процеси атерогенезу. У хворих з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу в 2-6 разів частіше розвивається ішемічна хвороба серця (ІХС), що свідчить про спільність метаболічних порушень і механізмів атерогенезу (Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways //Physiol.Rev.-2006.-86(2).-P.515-581).

Розвиток атеросклерозу діагностують на підставі формування атерогенної дисліпідемії, яка включає підвищення тригліцеридів та зниження вмісту ХС ЛПВЩ. Так, наприклад, відомий спосіб, запропонований W.T.Friedewald, який включає визначення концентрацій загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ)). Вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ) розраховують за формулою: $\text{ХСЛПНЩ} = 3\text{ХС} - (\text{ХСЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2)$, де $\text{ТГ}/2,2$ - це вміст холестерину у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХСЛПДНЩ) (Gotto A.M. Contemporary diagnosis

(13) U

(11) 51388

(19) UA

and treatment of lipid disorders.-Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co.,2001.-23 8p). Коефіцієнт атерогенності (КА) обчислюють за формулою Ф.М.Климова: $KA = (ЗХС - ХСЛПВЩ) / ХСЛПВЩ$ (Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Руководство для врачей. - СПб.: ПитерКом, 1999.-512с), а ризик розвитку атеросклерозу діагностують за кількісним значенням коефіцієнту.

Даний спосіб діагностики ризику розвитку атеросклерозу на підставі визначення коефіцієнту атерогенності у хворих на АГ, асоційованої з ожирінням є найбільш близьким, до того, що заявляється за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано в якості прототипу.

Недоліком способу є його недостатня точність, обумовлена тим, що при цьому враховуються тільки показники метаболізму ліпідів та виключені інші чинники, що впливають на формування атеросклерозу.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі покладено задачу підвищення точності діагностики ризику розвитку атеросклерозу у хворих АГ з супутнім ожирінням.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі діагностики ризику розвитку атеросклерозу у хворих на АГ з супутнім ожирінням, який включає визначення фракцій ліпідів та розрахунок коефіцієнту атерогенності, згідно з корисною моделлю, у хворих додатково визначають рівень адипонектину та інсуліну і при рівні інсуліну більше 12 мкОД/мл. та рівні адипонектину менше 6,0 мкг/мл діагностують ризик розвитку атеросклерозу.

Технічний ефект корисної моделі обумовлений тим, що одночасно визначають фактори формування атерогенної дисліпідемії, активності адипонектину та інсуліну. За даними експериментальних досліджень показано, що чим вищий рівень адипонектину, тим менший ризик розвитку атеросклерозу: адипонектин протидіє накопиченню жирів в стінках артерій, зменшує процеси дестабілізації атеросклеротичної бляшки і вірогідність утворення тромбів (Pischon T., Girman C.J., Rifai N. et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. //JAMA.-2004.-291.-1730-1737.). Антидіабетогенні ефекти адипонектину пов'язані зі збільшенням чутливості тканин до інсуліну під впливом нормальної і/або високої концентрації адипонектину в крові, а антиатерогенні ефекти пов'язують з такими механізмами як зниження тригліцеридів, збільшення холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), покращення функції ендотелію, експресії молекул адгезії.

Якісні та кількісні показники способу доведені експериментально.

Обстежено 85 осіб з АГ, асоційовану з ожирінням (22 чоловіка та 63 жінки) у віці від 28 до 85 років (середній вік $59,10 \pm 1,39$ років). Всі хворі пройшли детальне клінічне, антропометричне, лабораторне обстеження, яке включало в себе вимірювання артеріального тиску (АТ), визначення зросту, маси тіла. Для визначення надмірної маси тіла або різних ступенів ожиріння використовували індекс маси тіла (ІМТ), який розраховували як від-

ношення маси тіла (кг) до площі поверхні тіла (m^2). Маса тіла вважалась нормальною при значенні $ІМТ < 25,0$ kg/m^2 , ожиріння діагностували при значенні ІМТ вище $30,0$ kg/m^2 . Середні значення ІМТ в загальній групі становили $32,12 \pm 0,63$ kg/m^2 . Рівень інсуліну в сироватці крові визначали за допомогою імуноферментної методики з використанням реагентів Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Germany). Рівень адипонектину в сироватці крові визначали з використанням імуноферментного набору Adiponectin ELISA (BioVendor, Germany).

Статистичну обробку отриманих результатів проведено стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакету статистичних програм Statistica 6.0. Достовірність відмінностей між показниками визначалася за допомогою двох-вибіркового t-критерію Стьюдента.

Всі хворі були розділені на 2 групи в залежності від ІМТ. Першу групу склали 12 пацієнтів з АГ та $ІМТ < 25$ kg/m^2 , середнього віку $57,33 \pm 4,02$ років, середні показники інсуліну склали $11,55 \pm 2,24$ мкОД/мл, а адипонектину $-11,42 \pm 0,95$ мкг/мл. Другу групу склали 73 пацієнта з АГ та $ІМТ > 30$ kg/m^2 , середні показники інсуліну $20,85 \pm 1,50$ мкОД/мл, адипонектину $-5,7 \pm 0,37$ мкг/мл.

Спосіб виконують наступним чином:

Пацієнту натще проводять забір 5 мл крові з кубітальної вени у пробірку. Визначають рівень інсуліну та адипонектину в сироватці крові у хворих вищевказаним методом. Якщо рівень інсуліну вище 12,0 мкОД/мл, а адипонектину 6,0 мкг/мл діагностують ризик розвитку атеросклерозу.

Ефективність способу ілюструє наступний приклад.

Приклад. Пацієнтка К., 68 років. Поступила до стаціонару з діагнозом: Гіпертонічна хвороба II стадії. Артеріальна гіпертензія 2 ступеня. СН ІІА стадії. Дисциркуляторна енцефалопатія гіпертонічна II ступеня. Ангіопатія сітківки за гіпертензивним типом.

Скарги на головний біль, запаморочення, хитавицю, задуху при незначному фізичному навантаженні. Хворіє більше 10 років.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості. Шкіра звичайного кольору. Підшкірно-жирова клітковина розвинута надмірно. Зріст 1,76 м, маса тіла 98 кг, ІМТ $31,63$ kg/m^2 . Набряки гомілок. Легені - аускультативно -везикулярне дихання. Частота серцевих скорочень 60 ударів за хвилину. Тони серця ритмічні приглушені, акцент II тону над аортою. АТ 180/110 мм рт.ст. Живіт м'який, безболісний. Випорожнення та діурез в нормі. У якості антигіпертензивного препарату використовувала тенорік 100 мг на добу. Патологічних змін з боку клінічних аналізів крові та сечі не виявлено.

Імуноферментне дослідження виявило підвищений рівень інсуліну в сироватці крові - 14,15 мкОД/мл та рівень адипонектину 4,22 мкг/мл, що відповідає наявності ризику розвитку атеросклерозу. Показники ліпідного спектру: загальний холестерин - 3,6 ммоль/л, ХС ЛПВЩ - 1,09 ммоль/л, ХС ЛПНЩ - 2,05 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ - 0,46 ммоль/л, тригліцериди - 1,02 ммоль/л, коефіцієнт атерогенності - 2,4. При аналізі ліпідного спектру не виявлено патологічних змін, тому прогноз ризику розвитку атеросклерозу можна вважати мінімальним.

Але аналіз рівнів інсуліну та адипонектину у даної пацієнтки способом, що заявляється, свідчить про наявність ризику розвитку атеросклерозу. Хворій було призначено антигіпертензивний препарат з групи блокаторів рецепторів ангіотензину II - телмісартан 80 мг на добу, що привело до покращен-

ня стану хворої та нормалізації цифр АТ. Додатково рекомендовано включити до схеми лікування дезагреганти та ліпідкорегуючі засоби, що дозволить запобігти розвитку кардіоваскулярних ускладнень.