



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57128 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
G01N 33/50 (2011.01)  
G01N 33/569 (2011.01)  
A61B 8/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ДИСБІОЗУ КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З УРАХУВАННЯМ ГЕНОТИПУ

1

(21) u201009374  
(22) 26.07.2010  
(24) 10.02.2011  
(46) 10.02.2011, Бюл.№ 3, 2011 р.  
(72) СИДОРЧУК ЛАРИСА ПЕТРІВНА, КУШНІР ОКСАНА ВАСИЛІВНА  
(73) СИДОРЧУК ЛАРИСА ПЕТРІВНА, КУШНІР ОКСАНА ВАСИЛІВНА  
(57) Спосіб діагностики дисбіозу кишечника у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням генотипу шляхом визначення клінічних, ультразвукових, рентгенологічних даних та мікробіологічних

2

показників популяційного рівня і видового складу мікрофлори кишечника, який відрізняється тим, що додатково аналізують I/D поліморфізм гена ACE, A1166C гена AGTR1 та T894G поліморфізм гена eNOS, причому хворих-носіїв "патологічних" D-алеля гена ACE та T-алеля гена eNOS відносять до групи з високою діагностичною точністю появи дисбактеріозу кишечника III-IV ступенів тяжкості серед хворих на артеріальну гіпертензію, а носійство CC-генотипу гена AGTR1 асоціюється тяжкими діагностичними ультразвуковими змінами мезентеріальних судин.

Корисна модель відноситься до галузі клінічної медицини а саме внутрішньої медицини і може бути використана у діагностиці функціональних розладів кишечника у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (АГ).

Ураження органів-мішеней у пацієнтів із АГ продовжує залишатись складною проблемою внутрішньої медицини як у діагностичному, лікувальному аспектах, так і в соціально-економічному відношенні [Ю.М. Сіренко та ін., 2009] і одним із важливих чинників ризику, що визначають наближений та віддалений прогноз пацієнтів [ESC Guidelines, 2008, 2009], Проблема ускладнюється ще й тим, що ураження органів-мішеней діагностується зазвичай пізно, а кишечник, як потенційний орган-мішень, не входить до переліку чинників-стратифікаторів прогнозу. Однак функціональні, чи органічні зміни кишечника у хворих на АГ є проявом загальної активації ренін-ангіотензинової системи (РАС) і прямо чи опосередковано визначають якість життя пацієнтів та тяжкість перебігу захворювання.

Найближчим аналогом корисної моделі є спосіб діагностики дисбактеріозу кишечника [Сучасні погляди на проблему дисбіозу кишечника та терапевтичні аспекти відновлення еубіозу: посіб. для лікарів /Г.В. Дзяк, І.І. Гриценко. Л.Р. Шостакович-Корецька, В.І. Залевський]; за ред. Г.В. Дзяка. - К.: Грані-Т. 2004. - 180 с.], в якому діагностика уражень кишечника проводиться на підставі клінічних,

ультразвукових, рентгенологічних досліджень та мікробіологічних показників кількісного та якісного складу мікрофлори.

Недоліком найближчого аналогу є недостатня ефективність діагностики, так як не враховуються генетичні чинники активності РАС, що асоціюються з розвитком абдомінального ішемічного синдрому у хворих на АГ.

В основу корисної моделі покладене завдання розробити спосіб діагностики дисбіозу кишечника з урахуванням поліморфізму 3-х генів, при якому досягається підвищення діагностичної цінності верифікації дисбіозу на основі об'єктивних даних наявності "несприятливого" генотипу генів ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE), ангіотензину II рецептору 1 - го типу (AGTR1) та ендотеліальної оксиду азоту синтази (eNOS), чи гаплотипів, що контролюють активність РАС та ураження органів-мішеней. кишечника зокрема.

Поставлене завдання вирішується тим, що у запропонованому способі діагностику дисбіозу кишечника проводять шляхом визначення клінічних, ультразвукових, рентгенологічних даних та мікробіологічних показників популяційного рівня і видового складу мікрофлори кишечника, який відрізняється тим, що додатково аналізують I/D поліморфізм гена ACE, A1166C гена AGTR1 та T894G поліморфізм гена eNOS, причому хворих-носіїв "патологічних" D-алеля гена ACE та T-алеля гена eNOS відносять до групи з високою діагностичною

(19) UA (11) 57128 (13) U

точністю появи дисбактеріозу кишечника III-IV ступенів тяжкості серед хворих на артеріальну гіпертензію, а носійство CC-генотипу гена AGTR1 асоціюється тяжкими діагностичними ультразвуковими змінами мезентеріальних судин.

Спільними ознаками корисної моделі та найближчого аналогу є діагностика дисбіозу кишечника на підставі клінічних, ультразвукових, рентгенологічних даних та мікробіологічних показників популяційного рівня і видового складу мікрофлори кишечника.

Корисна модель відрізняється від найближчого аналогу тим, що:

Діагностика дисбіозу кишечника у пацієнтів із АГ проводиться з урахуванням I/D поліморфізму гена ACE, A1166C поліморфізму гена AGTR1 та T894G поліморфізму гена eNOS.

Технічний результат, який досягається при здійсненні корисної моделі, полягає у тому, що застосування запропонованої корисної моделі дозволить покращити діагностику дисбіозу кишечника у хворих на артеріальну гіпертензію у кожному конкретному випадку, прогнозувати виникнення та індивідуальні особливості тяжкості перебігу даного розладу і, відповідно, вчасно надати медичну допомогу та провести профілактичну роботу серед родичів.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика ознак винаходу та прототипу

Ознака	Спосіб-прототип	Розроблений спосіб
Клініко-інструментальні дослідження	Наявні	Наявні
Ультразвукове дослідження мезентеріальних судин та органів черевної порожнини	Наявне	Наявне
Мікробіологічне дослідження популяційного рівня і видового складу мікрофлори кишечника	Наявне	Наявне
Поліморфізм I/D гена ACE	Відсутній	Наявний
Поліморфізм A1166C гена AGTR1	Відсутній	Наявний
Поліморфізм T894G гена eNOS	Відсутній	Наявний
Чутливість методу	74,0 %	85,0 %
Специфічність методу	80,0 %	90,0 %
Ефективність діагностики	Нижча	Вища

#### Клінічний приклад:

Хвора Ш. 62 років, амбулаторна карта № 69, звернулася в КМУ міської поліклініки № 1 24.05.2010 р. зі скаргами на болі в потиличній ділянці голови, шум у вухах, запаморочення, нелокалізовані болі в ділянці серця стискуючого характеру, нестійкий стілець, здуття живота. Хворіє впродовж 12 років, коли вперше з'явилися вище означені симптоми і було виявлено підвищення артеріального тиску. На проблеми з боку живота уваги не звертала. Артеріальну гіпертензію діагностовано у рідної сестри, мати померла від мозкового інсульту, артеріальний тиск батька у межах норми. Має сина 40 років, у якого впродовж останніх двох років піднімається систолічний артеріальний тиск до 145-150 мм рт. ст., у доньки 35 років епізодичні подібні симптоми з'явилися рік тому. Об'єктивно при поступленні: вага 108 кг, обвід талії 110 см, артеріальний тиск 180/110 мм рт. ст. частота серцевих скорочень 92 уд/хв., ліва межа серця на 1.5 см назовні від лівої середньоключичної лінії, метеоризм, нелокалізовані болі в животі, цукор крові 7,2 ммоль/л, загальний холестерол сироватки 8,0 ммоль/л. Було виставлено діагноз: Гіпертонічна хвороба II ст. Проведено забір венозної крові для виконання загальноклінічних аналізів та генотипування шляхом екстракції ДНК із лімфоцитів із наступною ампліфікацією генетичного дефекту шляхом полімеразної ланцюгової реакції і візуалізацією за допомогою електрофорезу в агарозному гелі. Також взято наважку випорожнень для проведення аналізу мікрофлори кишечника.

Виявлено наступні генотипи: 1166AC- гена AGTR1, DD- гена ACE, 894TT гена eNOS; популяційний та видовий аналіз кишкової флори засвідчив наявність дисбактеріозу IV ступеня тяжкості. На підставі отриманих результатів було запропоновано виконати діагностичне обстеження найближчих родичів першої лінії: сестри (58 років), батька, який вважає себе практично здоровим та дітей. Встановлено, що сестра та донька були гомозиготними носіями "несприятливих" D-алеля гена ACE та T-алеля гена eNOS, що супроводжувалось теж дисбактеріозом IV і III ступенів тяжкості; син був гетерозиготним носієм вищеозначених генів, однак мав несприятливий CC-генотип гена AGTR1, що супроводжувалось більш вираженими гіпертрофічними змінами стінок мезентеріальних судин та дисбактеріозом II ступеня. Батько був гетерозиготним носієм вище означених генів, мав дисбактеріоз I ступеня. На підставі отриманих діагностичних результатів було призначено матері та сестрі антигіпертензивне лікування, аспірин, аторвастатин по 10-20 мг/добу; додатково всім членам родини (окрім батька) призначено пробіотик лінекс по 2 капсули 2-3 рази/день, 2 тижні/квартал. З метою профілактики дітям рекомендовано внести корекцію у спосіб життя (харчування, фізичні навантаження, відмова від шкідливих звичок), а також огляд терапевта/кардіолога 1 раз на 6 місяців із контролем клініко-інструментально-лабораторних показників.

