



УКРАЇНА

(19) UA (11) 66549 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61B 10/00
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ПІДЛІТКІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

1

2

(21) u201107142

(22) 06.06.2011

(24) 10.01.2012

(46) 10.01.2012, Бюл.№ 1, 2012 р.

(72) КОРЕНЄВ МИКОЛА МИХАЙЛОВИЧ, БОГМАТ ЛЮДМИЛА ФЕОДОСІВНА, ЯКОВЛЄВА ІННА МИХАЙЛІВНА, НІКОНОВА ВІКТОРІЯ ВАДИМІВНА, НОСОВА ОЛЕНА МИХАЙЛІВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ АМН УКРАЇНИ"

(57) 1. Спосіб діагностики порушень ендотеліальної функції у підлітків із артеріальною гіпертензією шляхом визначення С-реактивного протеїну в си-

роватці крові хворого, який **відрізняється** тим, що додатково визначають приріст діаметра плечової артерії після реактивної гіперемії та стимуляції нітрогліцерином і розраховують індекс маси тіла.

2. Спосіб діагностики порушень ендотеліальної функції у підлітків за п. 1, який **відрізняється** тим, що при підвищенні С-реактивного протеїну вище 2,0 мг/л, зниженні приросту діаметра плечової артерії після реактивної гіперемії нижче 10 %, а після стимуляції нітрогліцерином - нижче 20 %, приросту індексу маси тіла більше 24,9 кг/м діагностують ендотеліальну дисфункцію та несприятливий перебіг захворювання.

Корисна модель належить до медицини, а саме терапії, і може бути використана для виявлення ендотеліальної дисфункції у дітей та підлітків із артеріальною гіпертензією.

Ризик коронарних та цереброваскулярних ускладнень при артеріальній гіпертензії залежить не тільки від рівня підвищення артеріального тиску, скільки від суми факторів ризику та уражень органів-мішеней. Доведено, що при артеріальній гіпертензії та інших серцево-судинних захворюваннях мають місце порушення функцій ендотелію. Саме дисфункція ендотелію є тим ланцюгом, який зв'язує воедино всі фактори ризику серцево-судинних захворювань. Основним патогенетичним механізмом розвитку дисфункції ендотелію є порушення рівноваги між продукцією вазоконстрикторних та вазодилатуючих біологічно активних субстанцій. Порушення функції ендотелію призводить до розвитку вазоконстрикції, тромбоутворення, запалення, проліферації в судинній стінці, а надалі й атеросклерозу та інших серцево-судинних катастроф. Тому важливою є рання діагностика ендотеліальної дисфункції з метою профілактики формування тяжких ускладнень, перш за все, при артеріальній гіпертензії.

Відомий метод дослідження судин з використанням ультразвуку високого розділення з визна-

ченням вазорегулюючої функції ендотелію або визначення потік-залежної дилатації радіальної артерії в ішемічному тесті верхньої кінцівки, який дозволяє проводити дослідження периферійних артерій в трьох режимах - В-модальному, кольоровому та доплерівському - і дає можливість не тільки оцінити стан комплексу "інтима-медіа", але також оцінити кровообіг в артеріях (Аналог: Дупляков Д.В. Современные возможности изучения минимального атеросклеротического поражения сосудов с помощью ультразвука высокого разрешения [Текст] / Д.В. Дупляков, В.М. Емельяненко // Терапевтический архив. - 2001. - № 8. - С. 13-16). Недоліком способу є його велика вартість.

Існують також способи виявлення ендотеліальної дисфункції за рахунок ендотеліальних маркерів, концентрація яких може бути визначена в крові пацієнта. Серед них оксид азоту, ендотелін, тромбомодулін, молекули клітинної адгезії, інтерлейкін-6 і т. д. (Аналог: Minchali R.D. Transport across the endothelium: regulation of endothelial permeability [Text] / R.D. Minchali, A.B. Malik // Handb. Exp. Pharmacol. - 2006. - N 176 (1). - P. 107-44). Але цей метод важко виконується і займає багато часу.

Відомий спосіб оцінки продукції оксиду азоту за рахунок показників судинорухової функції ендо-

(19) UA (11) 66549 (13) U

телію, який базується на вимірі діаметра судини та кровообігу по ній при коронарографії під час дії ендотеліозалежного стимулу (проба з ацетилхоліном або психоемоційний стрес) (Аналог: The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress [Text] / A.C. Yeung [et al.] // N. Engl. J. Med. - 1991. - Vol. 325, N 22. - P. 1551-1556). Недоліком даного способу є те, що коронарографічне дослідження - це інвазивний, не завжди доступний спосіб, і його неможливо використовувати для спостереження за змінами функції ендотелію, в тому числі і під впливом лікування. Крім того, оцінка продукції окису азоту, в даному випадку, може бути проведена тільки побічним шляхом.

В клінічній практиці для оцінки ендотеліальної дисфункції особливе значення надають визначенню концентрації високочутливого С-реактивного протеїну. Він синтезується в печінці, є представником сімейства білків гострої фази запалення, його синтез регулюється прозапальними цитокінами: інтерлейкіном-1, інтерлейкіном-6, фактором некрозу пухлини. С-реактивний протеїн достовірно відображає активність синтезу інтерлейкіну-6, який поруч з іншими прозапальними цитокінами сприяє прогресуванню атеросклерозу та дисфункції ендотелію судин (Прототип: Эндотелиальная дисфункция и кардиоваскулярный риск при ревматоидном артрите [Текст] / Е.Е. Мясоедова [и др.] // Вестник РГМУ. - 2007. - № 4. - С. 14-18.; Пат. № 2386386, RU, МПК А61В 5/00. Способ диагностики выраженности системной воспалительной реакции у больных ревматоидным артритом [Текст] / Е.Е. Мясоедова [и др.]; патентообладатель ГОУ высшего профессионального образования Ивановская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. - № 2008111186/14; заявл. 24.03.08; опубл. 20.04.10). Разом із тим, визначення лише рівня С-реактивного протеїну не завжди можна розцінювати як прояв ендотеліальної дисфункції, тому що підвищення його рівня є, перш за все, ознакою системного запалення.

Задачею корисної моделі, що пропонується, є створення такого способу діагностики порушень ендотеліальної функції у підлітків із артеріальною гіпертензією, при якому в результаті використання показників рівня С-реактивного протеїну на ранніх етапах захворювання можна було б визначити ступінь порушень ендотеліальної функції і призначити своєчасне лікування.

Оцінка реактивності плечової артерії за допомогою проби з реактивною гіперемією є стандартним методом функціональної діагностики ендотеліальної дисфункції, як в Росії (Аналог: Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца [Текст] / Д.А. Затеищikov [и др.] // Кардиология. - 2000. - Т. 40, № 2. - С. 14-17), так і за кордоном (Аналог: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [Text] / D.S. Celermajer [et al.] // Lancet. - 1992. - Vol. 340. - P. 1111-1115).

Реакція плечової артерії побічно відображає вазодилатацію коронарних артерій. Порушення

реакції плечової артерії в пробі з реактивною гіперемією є одним із критеріїв несприятливого прогнозу по відношенню до кардіоваскулярних захворювань. В ході дослідження встановлюється ендотеліозалежна вазодилатація - кількісний показник, який характеризує вазомоторну функцію ендотелію. Нормальною вважається величина ендотеліозалежної вазодилатації не менше 10 %. Разом із тим, не тільки вазомоторна функція визначає адекватність відповіді судинного русла. Важливими також є проникність та адгезивність ендотелію.

На сучасному етапі встановлено значущу роль ожиріння в розвитку так званого метаболічного синдрому у дітей та підлітків, одним із компонентів якого є артеріальна гіпертензія. Жирова тканина виділяє багато складових, які впливають на судинну стінку та сприяють розвитку дисфункції ендотелію. Ці компоненти важко виділити та ще важче проводити їх моніторингування в процесі спостереження за хворим. Надлишок жирової тканини (індекс маси тіла $>24,9 \text{ кг/м}^2$) поруч із підвищеними показниками системного запалення мають більш значущий вплив в формуванні порушень функції ендотелію. Відомо, що вираженість ожиріння має високу кореляцію з рівнем циркулюючих маркерів запалення як у хворих з метаболічним синдромом, так і в загальній популяції.

Тому дана задача може бути вирішена додатковим визначенням приросту діаметра плечової артерії після реактивної гіперемії та стимуляції нітрогліцерином і розрахування індексу маси тіла.

Суть корисної моделі полягає в наступному: при наявності у підлітка артеріальної гіпертензії, натщесерце проводять забір крові із ліктьової вени та визначають у сироватці крові рівень С-реактивного протеїну за допомогою конкурентного твердофазного імуоферментного аналізу; вимірюють зріст і масу тіла пацієнта за допомогою ростоміра та ваг та обчислюють показник індексу маси тіла (IMT , кг/м^2); оцінюють вазодилатаційну функцію ендотелію за допомогою цифрової системи ультразвукової діагностики SA 8000 Live лінійним датчиком 5 МГц за методикою Celermajer. Плечову артерію візуалізують в поздовжньому розтині на 2-5 см вище згину лікта. Діаметр оцінюють в стані спокою після 10 хвилин відпочинку. Стимулом, що викликає залежну від ендотелію вазодилатацію, є реактивна гіперемія, яка створюється манжеткою з тиском на 40-50 мм рт. ст. вище систолічного. Діаметр артерії оцінюють після зняття манжетки через 60 с. Після відновлення діаметра артерії, через 15 хвилин пацієнту дають 0,5 мг нітрогліцерину сублінгвально як ендотеліо-незалежний стимул.

При зниженні приросту діаметра плечової артерії після реактивної гіперемії нижче 10 %, а після стимульованої нітрогліцерином - нижче 20 %, підвищенні рівня С-реактивного протеїну вище $2,0 \text{ мг/л}$ та індексу маси тіла вище $24,9 \text{ кг/м}^2$ діагностують ендотеліальну дисфункцію та несприятливий перебіг захворювання.

Приклад 1. Хворий О., 16 років (історія хвороби № 109), був прийнятий у відділення кардіоревматології зі скаргами на підвищення артеріального

тиску до 155/100 мм рт. ст., періодичні головні болі незалежно від фізичних та психічних навантажень, підвищену втомлюваність. Хворіє декілька місяців з моменту, коли вперше було зафіксовано підвищення артеріального тиску. Емоційно лабільний, схильний до конфліктів. Має звичку тютюнопаління. Спадковість на артеріальну гіпертензію обтяжена з боку батька. Підліток високого зросту 180 см, маса тіла 98 кг (індекс маси тіла=30,2 кг/м²), що відповідає 1 ступеню ожиріння. При дослідженні судинної реактивності плечової артерії у пробі з реактивною гіперемією діаметр плечової артерії в стані спокою склав 0,61 см, через 1 хвилину - 0,46 см, тобто визначалась парадоксальна вазоконстрикторна реакція після реактивної гіперемії (діаметр артерії, навпаки, зменшився на 24,5 %). Після прийому сублінгвально 0,5 г нітрогліцерину діаметр плечової артерії через 10 хвилин становив 0,56 см, визначалась також парадоксальна вазоконстрикторна реакція (діаметр артерії, навпаки, зменшився на 8,2 %). Рівень С-реактивного протеїну в сироватці крові склав 3,8 мг/л (при нормі - менше 2,0 мг/л).

Таким чином, у підлітка 16 років зі стабільною артеріальною гіпертензією, з індексом маси тіла 30,2 кг/м², рівнем С-реактивного протеїну у сироватці крові 3,8 мг/л та парадоксальними реакціями в пробах як ендотеліязалежної, так і ендотелієнезалежної вазодилатації, встановлено виражену дисфункцію ендотелію та несприятливий перебіг захворювання.

Рекомендовано призначення антигіпертензивних засобів із групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (еналаприл) в початковій дозі 5 мг 2 рази на добу, корекція дози препарату під контролем артеріального тиску, модифікація способу життя, дієтичний режим, спрямований на зниження маси тіла.

Приклад 2. Хворий К., 16 років 9 місяців (історія хвороби № 3050), був прийнятий у відділення кардіоревматології зі скаргами на підвищення артеріального тиску до 145/90 мм рт. ст., періодичні головні болі, головокружіння, болі в області серця на тлі фізичних навантажень, підвищену втомлюваність, дратівливість. Хворіє протягом року з моменту, коли вперше при профогляді у школі виявлено підвищення артеріального тиску. Не має шкідливих звичок. Багато часу проводить за комп'ютером. Спадковість на артеріальну гіпертензію обтяжена з боку батька. Підліток високого зросту 185 см і масою тіла 88 кг (індекс маси тіла якого дорівнює 25,1 кг/м²). При дослідженні судинної реактивності плечової артерії у пробі з реактивною гіперемією діаметр плечової артерії в стані спокою склав 0,33 см, через 1 хвилину - 0,35 см, тобто

виявлено недостатню вазодилатацію після реактивної гіперемії (діаметр артерії збільшився лише на 5,71 %). Після прийому сублінгвально 0,5 г нітрогліцерину діаметр плечової артерії через 10 хвилин становив 0,41 см (діаметр артерії збільшився лише на 19,5 %). Рівень С-реактивного протеїну в сироватці крові склав 2,1 мг/л. Таким чином, у підлітка 16 років із лабільною артеріальною гіпертензією, з індексом маси тіла 25,1 кг/м², рівнем С-реактивного протеїну у сироватці крові 2,1 мг/л та зниженою реакцією в пробах як ендотеліязалежної, так і ендотелієнезалежної вазодилатації, встановлено помірну дисфункцію ендотелію.

Враховуючи початкові ознаки формування ендотеліальної дисфункції, рекомендовано продовжити диспансерний нагляд з контролем артеріального тиску, модифікацією способу життя (дієтичний режим, спрямований на зниження маси тіла, раціональний режим дня) та повторним обстеженням через 6 місяців.

Приклад 3. Хворий А., 17 років (історія хвороби № 967), був прийнятий у відділення кардіоревматології зі скаргами на підвищення артеріального тиску до 145/90 мм рт. ст., рідкі головні болі на тлі підвищення артеріального тиску, головокружіння, підвищену втомлюваність. Хворіє протягом 1,5 років. Не має шкідливих звичок. Займається фізичними вправами в тренажерному залі. Спадковість на артеріальну гіпертензію обтяжена з боку батька. Підліток високого зросту 183 см, маса тіла 77 кг (індекс маси тіла дорівнює 23,0 кг/м²). При дослідженні судинної реактивності плечової артерії у пробі з реактивною гіперемією діаметр плечової артерії в стані спокою склав 0,40 см, через 1 хвилину - 0,49 см, діаметр артерії збільшився на 18,4 %. Після прийому сублінгвально 0,5 г нітрогліцерину діаметр плечової артерії через 10 хвилин становив 0,68 см (діаметр артерії збільшився на 41 %). Рівень С-реактивного протеїну в сироватці крові склав 0,6 мг/л.

Таким чином, у підлітка 17 років із лабільною артеріальною гіпертензією, з індексом маси тіла 23,0 кг/м², рівнем С-реактивного протеїну 0,6 мг/л та нормальною реакцією вазодилатації в пробах як ендотеліязалежної, так і ендотелієнезалежної судинної реактивності, не встановлено порушень ендотеліальної функції.

Враховуючи відсутність ендотеліальної дисфункції, рекомендовано продовжити диспансерний нагляд з контролем артеріального тиску, немедикаментозне лікування з модифікацією способу життя з обмеженням статичних навантажень в тренажерному залі, повторне обстеження через 6 місяців.