



УКРАЇНА

(19) UA (11) 67308 (13) U
(51) МПК (2012.01)
G01N 33/00ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКОПЛЕНЬ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА HELICOBACTER PYLORI-НЕГАТИВНИМИ ГАСТРОПАТІЯМИ**

1

2

(21) u201109837

(22) 08.08.2011

(24) 10.02.2012

(46) 10.02.2012, Бюл.№ 3, 2012 р.

(72) БОЙКО ОЛЕКСІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ(57) Спосіб прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію з хронічною серцевою недостатністю, що включає визначення рівня цитокінів, який **від-різняється** тим, що у хворих, у яких есенціальна

артеріальна гіпертензія з хронічною серцевою недостатністю перебігає на фоні helicobacter pylori-негативних гастропатій, розвиток серцево-судинних ускладнень прогнозують за значенням медіани ФНП- α 1, яку визначають шляхом моніторингу його рівнів, причому помірний ризик розвитку серцево-судинних ускладнень прогнозують при значенні медіани ФНП- α 1 80,04 пг/мл і нижче, а високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень прогнозують при рівні медіани ФНП- α 1 87,24 пг/мл і вище.

Корисна модель належить до медицини, а саме до внутрішніх хвороб, і може бути використаною для прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію (АГ) з хронічною серцевою недостатністю та helicobacter pylori-негативними (НР-негативними) гастропатіями.

В останні роки була доведена роль цілого ряду ендогенних механізмів у розвитку і прогресуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН). Ведучу роль серед цих механізмів відводять нейрогуморальним системам, таким, як ренін-ангіотензинова, симпато-адреналова, ендотелінова, система цитокінів. Підвищення в крові хворих із ХСН вмісту прозапальних цитокінів підтверджує теорію існування системної запальної відповіді у цієї категорії хворих [Беленков Ю.Н. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины / Ю.Н.Беленков, В.Ю.Мареев // Кардиология.-2008. - №2.-С.6-16; Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction/B.M. Massie, P. E.Carson, J. J.McMurray et al. // N.Eng.J. Med.-2008. - V.359. - №23. - P.2456-2467.]. Є дані про те, що ступінь підвищення концентрацій у крові таких цитокінів, як інтерлейкін (ІЛ-1) і фактор некрозу пухлин (ФНП- α 1) безпосередньо пов'язані зі стадіями ХСН [Серкова В.К. Динаміка сироваткового рівня цитокінів і С-РП у хворих з ХСН під впливом тера-

пії інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту і β -адреноблокаторів / Серкова В.К., О.В.Майко // Серце і судини.-2007. - №1. - С.81-86.]. Це дозволяє використовувати їх як маркери тяжкості ХСН.

Даний спосіб прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) у хворих на артеріальну гіпертензію з хронічною серцевою недостатністю є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано за прототип.

В основу корисної моделі покладено задачу можливості прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з хронічною серцевою недостатністю та helicobacter pylori-негативними гастропатіями.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі прогнозування розвитку ССУ у хворих на АГ з ХСН, що включає визначення рівня цитокінів, згідно з корисною моделлю, у хворих, у яких есенціальна АГ з ХСН перебігає на фоні НР-негативних гастропатій, розвиток ССУ прогнозують за значенням медіани ФНП- α 1, яку визначають шляхом моніторингу його рівнів, причому помірний ризик розвитку ССУ прогнозують при значенні медіани ФНП- α 1 80,04 пг/мл і нижче, а високий ризик розви-

(13) U

(11) 67308

(19) UA

тку ССУ прогноують при рівні медіани ФНП- α 1 87,24пг/мл і вище.

Спосіб виконують наступним чином.

У хворих, у яких есенціальна АГ з ХСН перебігає на фоні НР-негативних гастропатій, монітують рівень ФНП- α 1. Визначають медіану значень рівнів ФНП- α 1. Помірний ризик розвитку ССУ прогноують при рівні медіани ФНП- α 1 80,04пг/мл і нижче. Високий ризик розвитку ССУ прогноують при рівні медіани ФНП- α 1 87,24пг/мл і вище.

Ефективність способу встановлена експериментально.

Обстежено 105 хворих есенціальною АГ із ХСН II і III функціональних класів (ФК) і НР-негативними гастропатіями.

Усі хворі обстежені з використанням загальноклінічних методів, що включають збір скарг і анамнезу, огляд і фізикальні методи, електрокардіографію в 12 стандартних відведеннях, рентгенографію чи рентгеноскопію органів грудної клітини (при відсутності даних протягом року). Проводилися ультразвукове дослідження серця (в одно-, двомірному і доплерівських режимах), органів черевної порожнини і заочеревинного простору на ультразвуковому сканері HD II EX ("PHILIPS", США) і апараті "ULTIMA PRO 30" ("РАДМИР", Україна), ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка і дванадцятипалої кишки (ЕГДС) за допомогою еногастродуоденоскопічної системи "Согometrics", модель СМ-9 (СІЛА), клінічні дослідження крові і сечі. Досліджувалися в крові концентрації ІЛ-1 β , ФНП- α 1, ЕТ-1, простагландину (ПГФ- α 1).

Клініко-функціональний стан хворих оцінювали за результатами тесту із шестихвилинною ходьбою - хворі, що проходили за 6 хвилин у максимальному для них темпі дистанцію від 301 до 425м, належали до групи пацієнтів з II ФК ХСН, при подоланні за 6 хвилин шляху в 151-300м - до групи пацієнтів III ФК ХСН.

Ехокардіографія проводилася кардіодатчиком з фазованою решіткою 5 MHz у трьох серцевих циклах зі стандартних доступів на ультразвуковому сканері HD11EX ("PHILIPS", США) за загальноприйнятою методикою. Дослідження проводилися з 9 до 10 годин ранку натще, при частоті серцевих скорочень не вище 70 у хвилину. Вимірювали діаметр аорти, відкриття стулок аортального клапана, розміри лівого передсердя (ЛП), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ) у діастолу (ЗСд), товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу (МЖПд), кінцеві систолічний і діастолічний розміри ЛШ (КСР і КДР), розміри правого шлуночка. Розрахункові показники площі поверхні тіла (ППТ), ударного об'єму ЛШ (УО), фракції викиду ЛШ (ФВ), ударного індексу ЛШ (УІ), маси міокарда (ММ) ЛШ, індексу ММ (ІММ) обчислювалися за загальноприйнятими формулами. Оцінка діастолічної функції ЛШ серця проводилася методами спектральної і тканинної доплерехокардіографії за стандартною методикою. Вимірялися максимальна швидкість потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ, максимальна швидкість передсердного діастолічного потоку, час уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення, час ізволюмічного

розслаблення, швидкість ретроградної хвилі венозного легеневого кровотоку (ШРХЛК) і її тривалість. ШРХЛК більш 35см/с вказувала на підвищення тиску в ЛП за рахунок істотного підвищення жорсткості ЛШ і свідчила про наявність 2 ступеня тяжкості діастолічної дисфункції. Відношення максимальних швидкостей піків тканинної доплерограми менш 1 також підтверджувало наявність діастолічної дисфункції ЛШ серця. Середній тиск в легеневій артерії (СТЛА) розраховувався автоматично (у нормі до 20 мм рт. ст.). Його збільшення більш 20мм рт. ст. свідчило про перехід 1 стадії діастолічної дисфункції ЛШ у другу. Розрахунок кінцевого діастолічного тиску в ЛШ (КДТ) проводився за формулою:

$$\text{КДТ} = 0,48 \times \text{Pvar} - 1,6.$$

У дослідження не включалися хворі, що пройшли тести на наявність хелікобактерної інфекції: біопатного уреазного тесту (URE-HP тест, фірми Pliva). Уреазний тест оцінювали як позитивний при зміні забарвлення індикаторного середовища через 30 хвилин, 3 і 24 години. У дослідження включалися хворі, у яких цей тест був негативним, тобто хворі з НР-негативними гастропатіями. Для порівняння в дослідження була включена група хворих без гастропатій.

При ЕГДС проводилася візуальна оцінка морфологічних і функціональних змін слизової оболонки гастродуоденальної зони з прицільною біопсією з антрального відділу і тіла шлунка. Візуально оцінювали виразність ознак запалення, атрофії, ерозій, гіперплазії слизової оболонки шлунка (СОШ), посилення судинного малюнка підслизового шару шлунка. Морфологічними ознаками запалення при оцінці гістологічних зрізів вважали скупчення нейтрофілів, макрофагів, плазматичних клітин, лімфоцитів.

Визначення концентрацій цитокінів (ЦТ) у сироватці крові проводили твердофазним імуоферментним методом із застосуванням наборів реагентів Pro Con (Санкт-Петербург, Росія) відповідно до інструкцій виробника. Визначення вмісту в крові ЕТ-1 проводилося імуоферментним методом з використанням наборів Biotrak™ endothelin-1 ELISA system, Pharmacia Biotech і наборів реактивів Центра медичної біотехнології "Аспид" (Росія).

Рівень артеріального тиску (АТ) в обстежених хворих не перевищував 179/109мм рт. ст. (мала місце АГ 2 ступеня), медіани систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) склали 168мм рт. ст. і 103мм рт. ст. відповідно, вірогідно відрізняючись від показників групи контролю ($p < 0,05$). Тривалість анамнезу АГ коливалася від 5 до 8 років. Усі хворі пред'являли скарги на періодичні головні болі, слабкість, швидку стомлюваність і задишку при фізичних навантаженнях. Довжина дистанції, пройденої при тесті з 6-хвилинною ходьбою, варіювала від 151 до 388м і була вірогідно менше значення в групі контролю ($p < 0,05$). II ФК ХСН був діагностований у 20 (19 %) хворих, III ФК - у 85 (81 %) хворих. Усі включені в дослідження пацієнти мали збережену ФВ ЛШ серця і порушення діастолічної функції ЛШ: 1-го ступеня - у 36 (34,3 %) хворих, 2-го ступеня - у 69 (65,7 %) хворих.

У дослідження не включалися хворі з ІФК ХСН, що мали виразковий анамнез, що страждали системними й онкологічними захворюваннями.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася з використанням статистичних програм загального призначення STATISTICA 6.0. У розрахунках використовувався критерій непараметричної статистики Манна-Уїтні (КМУ). Подальший аналіз можливих прогностичних показників розвитку ССУ у хворих на есенціальну АГ з ХСН та НР-негативними гастропатіями представлений тільки відносно до медіани.

У пацієнтів контрольної групи медіани рівнів у крові ІЛ-1 β , ФНП- α 1, ЕТ-1 і ПГФ- α 1 відповідно склали 33,83пг/мл, 34,63пг/мл, 7,18пг/мл і 108,01пг/мл (табл. 1).

У хворих на есенціальну АГ із ХСН без гастропатії медіани рівнів ІЛ-1 β , ФНП- α 1 і ЕТ-1 склали 69,81пг/мл, 74,15пг/мл і 10,21пг/мл і виявилися вірогідно більше контрольних значень ($p < 0,05$). Медіана рівня в крові ПГФ- α 1 складала 87,32пг/мл і була вірогідно нижче, ніж у контролі ($p < 0,05$).

У хворих на есенціальну АГ із ХСН та НР-негативними гастропатіями і помірним ризиком ССУ значення медіан ІЛ-1 β , ФНП- α 1, ЕТ-1 і ПГФ- α 1 вірогідно відрізнялися від значень контрольної групи і значень групи порівняння ($p < 0,01$) і склали 80,68пг/мл, 80,04пг/мл, 10,77пг/мл і 79,94 пг/мл.

Порівняльна характеристика вмісту в крові хворих із ХСН ІЛ-1 β , ФНП- α 1 і вазоактивних ендотеліальних факторів представлена в таблиці.

Таблиця

Порівняльна характеристика вмісту в крові прозапальних цитокінів і вазоактивних ендотеліальних факторів (Ме)

Показники	Контрольна група	Хворі на АГ та ХСН без гастропатії (n=24)	Хворі на АГ з ХСН і гастропатією, з помірним ризиком ССУ (n=40)	Хворі на АГ з ХСН і гастропатією, з високим ризиком ССУ (n=65)
ІЛ-1 β , пг/мл	33,83	69,81*	80,68* \diamond	75,20* \diamond
ФНП- α 1, пг/мл	34,63	74,15*	80,04* \diamond	87,23 * \diamond +
ЕТ-1, пг/мл	7,18	10,21*	10,77* \diamond	10,99* \diamond
ПГФ- α 1, пг/мл	108,01	87,32*	79,94* \diamond	78,75* \diamond

Примітки:

Ме - медіани показників;

* - статистичні розходження зі значеннями групи контролю ($p < 0,05$);

\diamond - статистичні розходження зі значеннями групи хворих без гастропатії ($p < 0,05$);

+

У хворих з високим ризиком ССУ відзначалося подальше підвищення рівнів ФНП- α 1 і ЕТ-1, їхні медіани склали 87,23пг/мл і 10,99пг/мл з достовірними відмінностями від значень аналогічних параметрів контрольної групи ($p < 0,01$) і групи хворих без гастропатії ($p < 0,01$). Медіана ІЛ-1 β у хворих з високим ризиком ССУ складала 75,2пг/мл і була нижче показника в групі хворих з помірним ризиком ССУ ($p > 0,05$) і вірогідно вище, ніж у контрольній і референтній групах ($p < 0,01$). Медіана рівня в крові ПГФ- α 1 у хворих з високим ризиком ССУ мала саме низьке значення (78,75пг/мл), що вірогідно відрізнялося від значень аналогічного показника в

контрольній і референтній групах ($p < 0,01$), але не мало достовірних розходжень з показником групи хворих з помірним ризиком ССУ ($p > 0,05$).

При порівняльному аналізі результатів дослідження вмісту в крові цитокінів і вазоактивних ендотеліальних факторів у хворих на есенціальну АГ з ХСН та НР-негативними гастропатіями і різним рівнем серцево-судинного ризику виявилось, що достовірні розходження відмічалися тільки у вмісті в крові ФНП- α 1 (КМУ, $p < 0,05$), що свідчило про найбільш виражений зв'язок цього показника з прогнозом у даній категорії хворих.