



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111070** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61B 5/00
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 05583	(72) Винахідник(и): Золотарьова Наталія Артемівна (UA), Романченко Максим Ігорович (UA)
(22) Дата подання заявки: 23.05.2016	(73) Власник(и): ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пров. Валіховський, 2, м. Одеса, 65082 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.10.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.10.2016, Бюл.№ 20	

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ВАЗОКОНСТРИКТОРНОГО ТИПУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію включає виконання ультразвукової проби ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД). Додатково визначають концентрацію ендотеліну-1 у плазмі крові шляхом імуноферментного аналізу. При значеннях ЕЗВД нижче 10 % та одночасному підвищенні концентрації ендотеліну-1 у два рази чи більше діагностують наявність вазоконстрикторного типу ендотеліальної дисфункції, а при зміні лише одного з досліджуваних показників діагностують тип дисфункції, відмінний від вазоконстрикторного.

UA 111070 U

Корисна модель належить до медицини, а саме кардіології, і може бути застосована для діагностики вазоконстрикторного типу ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з найпоширеніших хвороб сьогодення, на яку в Україні хворіє близько 11 млн. осіб, що становить до 30 % дорослого населення країни [Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. - К.: ПП ВМБ, 2008. - 80 с.]. Наявність артеріальної гіпертензії значно прискорює ураження артерій, що виникає при супутньому цукровому діабеті, ішемічній хворобі серця, системних захворюваннях, нирковій недостатності, та значно підвищує ризик виникнення інвалідизуючих чи фатальних ускладнень: інфаркту міокарда, інсульту, розшаровуючої аневризми великих судин тощо.

Встановлено, що ключову роль у патогенезі розвитку ангіопатії при АГ відіграє дисфункція ендотелію (ДЕ) - вона виникає на доклінічному етапі розвитку хвороби і тому розглядається як маркер майбутнього ураження судин.

Дисфункцією ендотелію вважається порушення будь-якої з функцій, властивих здоровому ендотелію: вазоконстрикторної чи вазодилатуючої, про- чи антикоагулянтної, про- чи антиінфламаторної, транспортної тощо. Однак при артеріальній гіпертензії не всі зазначені функції змінюються одночасно: одним із перших виникає саме порушення вазорелаксації [Золотарьова Н.А. Метод определения циркулирующих эндотелиоцитов крови: история, клиническая значимость, собственные исследования / Н.А. Золотарьова, М.Л. Романченко / Український журнал клінічної та лабораторної медицини. - 2014. - Т. 9. - № 4. - С. 11-17]. Саме тому якомога раннє виявлення цих порушень здатне прискорити початок патогенетично обумовленої терапії.

Незважаючи на те, що існує багато досліджень ДЕ у хворих на артеріальну гіпертензію, переважна більшість з них сконцентована навколо ультразвукового методу виявлення порушень вазодилатації, а саме проби Целермайєра-Соренсена [Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet 1992; 340: 1111-15].

Так, відомий спосіб діагностики ступенів ендотеліальної дисфункції при серцево-судинних захворюваннях, в якому в залежності від результату проби Целермайєра-Соренсена визначають ступінь ендотеліальної дисфункції, а саме при значеннях від 5 % до 9,9 % ступінь вважають початковим, від 0 % до 4,9 % - помірним, при зменшенні нижче 0 % - значним [Пат. № 86394 UA, МПК А61В 5/00. Спосіб діагностики ступенів ендотеліальної дисфункції при серцево-судинних захворюваннях; опубл. 25.12.2013, бюл. № 24].

Відомий також спосіб визначення ендотеліальної дисфункції у хворих гіпертонічною хворобою, асоційованою з ожирінням, що включає вимірювання концентрації сечової кислоти крові, і при перевищенні рівня понад 360 мкмоль/л у жінок чи 420 мкмоль/л у чоловіків діагностують дисфункцію ендотелію [Пат. № 97111 UA, МПК G01N 33/00. Спосіб визначення ендотеліальної дисфункції у хворих гіпертонічною хворобою, асоційованою з ожирінням; опубл. 25.02.2015, бюл. № 4].

Однак вищезазначені способи використовують неспецифічні діагностичні методи, крім того, не дають інформації про тип ендотеліальної дисфункції.

Найбільш близьким до запропонованого технічного рішення є спосіб визначення ендотеліальної дисфункції у хворих на первинну артеріальну гіпертензію, в якому до та після дозованого фізичного навантаження у хворого визначається концентрація в плазмі крові таких міжклітинних медіаторів як ендотелій-1 та Е- і Р-селектини. При перевищенні хоча б одним із індикаторів до чи після фізичного навантаження нормальних показників (0,37 ммоль/мл, 126 нг/мл чи 791,5 нг/мл - відповідно) діагностують наявність ендотеліальної дисфункції [Пат. № 26592 UA, МПК G01N 33/49. Спосіб визначення ендотеліальної дисфункції у хворих на первинну артеріальну гіпертензію; опубл. 25.09.2007, бюл. № 15].

Але вищевказаний спосіб не враховує здатність артерій до вазодилатації та більшою мірою відображає ступінь активації і синтетичну активність ендотеліоцитів, також цей спосіб не вказує на тип ендотеліальної дисфункції.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалення способу діагностики типу ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію шляхом одночасного використання двох методів виявлення порушень функції ендотеліоцитів, а саме визначення ендотелійзалежної вазодилатації як індикатора ступеня розширення артерії та ендотеліну-1 як провазоконстрикторного цитокіну, що дозволить точно виявити наявність чи відсутність вазоконстрикторного типу дисфункції ендотелію.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з корисною моделлю, хворому додатково визначають концентрацію ендотеліну-1 у плазмі крові шляхом імуноферментного аналізу і при значеннях ЕЗВД нижче 10 % та одночасному підвищенні концентрації ендотеліну-1 у два рази чи більше діагностують наявність вазоконстрикторного типу ендотеліальної дисфункції, а при зміні лише одного з досліджуваних показників діагностують тип дисфункції, відмінний від вазоконстрикторного.

Спосіб виконується наступним чином:

Спочатку, за 30 хвилин до проведення проби ЕЗВД, у хворого забирають 5 мл крові з літкової вени у пластикову пробірку з ЕДТА. Зразок крові центрифугують, відділяють плазму та аналізують концентрацію в ній ендотеліну-1 імуноферментним методом, згідно з інструкцією виробника біохімічних реактивів. Далі визначають реактивність плечової артерії, а саме ендотелійзалежну вазодилатацію за загальноприйнятим протоколом Celermajer D.S. [Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet 1992; 340: 1111-15]. Якщо рівень ендотеліну-1 перевищує норму в 2 рази або більше та якщо показник ЕЗВД знижений менше 10 %, діагностують наявність у хворого вазоконстрикторного типу дисфункції ендотелію, а при зміні лише одного з досліджуваних показників діагностують тип дисфункції, відмінний від вазоконстрикторного.

Клінічний приклад 1

Хвора Х., 62 роки. Діагноз: Артеріальна гіпертензія II стадії 2 ступеня, ризик високий. Гіпертрофія лівого шлуночка. При проведенні проби з реактивною гіперемією отримано показник 7,4 %; дослідження концентрації ендотеліну-1 методом імуноферментного аналізу виявило підвищення його більш ніж у 13 разів до 4,02 фмоль/мл.

Висновок: оскільки проба з ендотелійзалежною вазодилатацією виявила відсутність достатнього розширення артерії, а рівень ендотеліну-1 плазми крові був підвищений більше, ніж у 2 рази в хворой має місце вазоконстрикторний тип дисфункції ендотелію.

Клінічний приклад 2

Хворий Ю., 39 років. Діагноз: Артеріальна гіпертензія I стадії 1 ступеня, ризик низький.

При проведенні проби з реактивною гіперемією отримано показник 9,2 %, а дослідження концентрації ендотеліну-1 методом імуноферментного аналізу виявило концентрацію у 0,21 фмоль/мл.

Висновок: у хворого виявлено зниження показника ЕЗВД нижче нормального рівня в 10 %, однак рівень ендотеліну-1 плазми крові був нормальний. У цьому випадку дисфункція ендотелію має тип, відмінний від вазоконстрикторного.

Таким чином, у порівнянні з прототипом, запропонований спосіб за рахунок поєднаного дослідження маркерів дисфункції ендотелію, а саме ЕЗВД та ендотеліну-1, дозволяє виявити у хворих на артеріальну гіпертензію ендотеліальну дисфункцію вазоконстрикторного типу або виключити наявність такої, що, в свою чергу, дозволить своєчасно призначити терапію для корекції виниклої вазоконстрикції та запобігти появі пов'язаних з нею ускладнень.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію, що включає виконання ультразвукової проби ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД), який **відрізняється** тим, що додатково визначають концентрацію ендотеліну-1 у плазмі крові шляхом імуноферментного аналізу і при значеннях ЕЗВД нижче 10 % та одночасному підвищенні концентрації ендотеліну-1 у два рази чи більше діагностують наявність вазоконстрикторного типу ендотеліальної дисфункції, а при зміні лише одного з досліджуваних показників діагностують тип дисфункції, відмінний від вазоконстрикторного.