



УКРАЇНА

(19) UA (11) 11964 (13) U
(51) МПК (2006)
G01N 33/49
A61B 5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ РІВНЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПРИ СИМПТОМАТИЧНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТОНІЇ

1

(21) u200507029

(22) 15.07.2005

(24) 16.01.2006

(46) 16.01.2006, Бюл. № 1, 2006 р.

(72) Власенко Михайло Антонович, Ромасько
Наталія Володимирівна

(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

(57) Спосіб діагностики рівня артеріального тиску при симптоматичній артеріальній гіпертонії, який здійснюють шляхом визначення цитокіну сироватки крові, який **відрізняється** тим, що визначають рівень інтерлейкіну 1 β (ІЛ-1 β), додатково визначають рівень ліпопротеїдів низької щільності

2

(ЛПНЩ) та коефіцієнт атерогенності, і при значенні ІЛ-1 β в межах $102,68 \pm 97,97$ пкг/мл, ЛПНЩ $2,68 \pm 0,60$ ммоль/л, коефіцієнт атерогенності $4,16 \pm 0,73$. Од діагностують м'який рівень артеріального тиску, при ІЛ-1 β в межах $82,69 \pm 14,44$ пкг/мл, ЛПНЩ $2,97 \pm 0,172$ ммоль/л, коефіцієнт атерогенності $5,08 \pm 0,50$. Од діагностують помірний рівень артеріального тиску, при ІЛ-1 β в межах $49,84 \pm 11,67$ пкг/мл, ЛПНЩ $3,28 \pm 0,21$ ммоль/л, коефіцієнт атерогенності $5,60 \pm 0,59$. Од діагностують високий рівень артеріального тиску.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до способів функціональної діагностики і може бути використана для об'єктивізації діагностики ступеня артеріального тиску.

Близько 90-95% осіб з підвищеним рівнем артеріального тиску (АТ) страждають есенціальною гіпертензією і тільки приблизно в 5-10% артеріальна гіпертензія (АГ) є симптоматичною, яка може бути обумовлена патологією нирок і ниркових судин, порушенням ендокринної системи, чи коарктацією аорти іншими причинами. АГ, яка патогенетичне зв'язана з захворюванням нирок, є самою великою групою серед симптоматичних артеріальних гіпертоній (САГ), що по чисельності складає близько 5% від числа усіх хворих, що страждають АГ.

Відкриття Н.С. Коротковым у 1905 р. закономірностей звукових явищ при декомпресії плечової артерії полягло в основу нового аускультативного методу вимірювання артеріального тиску, який полягає в тому, що для визначення артеріального тиску використовують звукові явища, які вислуховуються на плечовій артерії безпосередньо під краєм накладеної на плече манжетки, котрі закономірно змінюються по мірі послаблення удавлення його манжеткою [Ивашкин В.Т., Султанов В.К. Пропагандистика внутренних болез-

ней. СПб.: "Питер", 200 г. - С. 384]. Поки артерія зовсім удавлена не чути ніяких звуків. При послабленні тиску починають прослуховуватися перші тони, так звана перша фаза звукових явищ Короткова, яка відповідає систолічному тиску, рівень якого показує стрілка тонометру. При подальшому зниженні тиску з'являються шуми, які показують, що кров під час систоли серця вже проникає в артерію - це друга фаза. Потім замість шумів з'являються тони - третя фаза, - які посилюються поряд з триваючим зниженням тиску, стрілка тонометру при цьому показує рівень діастолічного (мінімального) артеріального тиску. Останні слабкі тони - четверта фаза - іноді прослуховуються при подальшому зниженні тиску, при цьому перехід третьої фази в четверту не дуже чіткий.

Спосіб на сьогоднішній день визнаний єдиним еталоном неінвазивного вимірювання АТ для діагностичних цілей та при проведенні верифікації автоматичних вимірювачів АТ. Має підвищену (відносно осцилометричного) стійкість до рухів руки, особливо при "прив'язці" аналізу звукових явищ к зубцю ЕКГ R-, використанні двох та більше мікрофонів, складних спектральних алгоритмів розпізнавання корисного сигналу.

(19) UA (11) 11964 (13) U

Недоліки способу полягають в тому, що він дозволяє визначити артеріальний тиск у хворого у конкретний момент часу та не дозволяє прогнозувати його зміни в певний період часу. При недостатньому досвіді лікаря можна визначити дуже низькі цифри діастолічного артеріального тиску, що пов'язано з наявністю тонів четвертої фази. Спосіб чутливий до шумів в приміщенні, точності розташування мікрофонів відносно артерії, потребує безпосереднього контакту манжети або мікрофону із шкірою пацієнта.

Відомим є використання оцінки показників варіабельності синусового ритму (BPC) для диференціальної діагностики есенціальної та симптоматичної (ренопаренхіматозної) артеріальної гіпертонії. BPC - це мінливість тривалості інтервалів R-R послідовних циклів скорочень міокарду за певні проміжки часу. Серед показників BCP найбільш чутливість мають SDNN - стандартне відхилення від середньої тривалості всіх синусових інтервалів R-R, які відрізняються більш як на 50 мс; RMSSD - середня квадратична різниця між тривалістю сусідніх синусових інтервалів R-R; LF - потужність в діапазоні низьких частот; LF/HF - потужність в діапазоні високих частот. Аналіз результатів добової BPC дозволив дійти висновку, що наявність статистичне значущої різниці між значеннями SDNN ($p < 0,001$), RMSSD ($p < 0,01$), серед спектральних характеристик - потужностями в діапазонах LF ($p < 0,001$), HF ($p < 0,01$) і співвідношенням LF/HF ($p < 0,001$) дозволяє використовувати ці показники для диференційованої діагностики есенціальної та ренопаренхіматозної артеріальної гіпертонії [М.М. Корсунська, Ю.І. Монастирський, О.В. Темна, Л.В. Бурдейна, Л.В. Філенко, Ю.В. Домбровська оцінка можливості використання показників варіабельності синусового ритму в диференціальній діагностиці гіпертонічної хвороби та ренопаренхіматозної артеріальної гіпертензії // Лікарська справа. - 2001. - № 2. - С. 134-136].

Однак спосіб дозволяє тільки визначити тип гіпертонії і не дає змоги судити про рівень артеріального тиску.

У центрі уваги сучасних імунологів і клініцистів знаходяться цитокини (ЦТ). ЦТ - це білки, синтезовані переважно активованими клітинами імунної системи, позбавлені специфічності у відношенні антигенів і які являються медіаторами міжклітинних комунікацій при імунній відповіді, гемопоєзі, запаленні, а також міжсистемних взаємодіях. У нормі ЦТ, що утворилися при первинній імунній реакції, практично не надходять у кровоток, у сироватці можуть бути присутнім лише пікограмові кількості ЦТ, недостатні для прояву системних ефектів. При патології зміст ЦТ у сироватці крові підвищується, а при інтенсивних і тривалих запальних процесах, накопичуються протизапальні ЦТ (Ярилин А.А. Система, цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. - 1997. - №5. - С. 7-13). Незважаючи на значний прогрес у розвитку знань про ЦТ і їхню роль у розвитку патології нирок, участь ЦТ у патогенезі АГ залишається неясною. ЦТ беруть участь у регуляції синтезу простагландинів фізіологічні властивості яких -

розслаблення судин і посилення екскреції натрію - протидіють розвитку АГ. При надлишковому утворенні ІЛ-1 β здатний переборювати гематоенцефалічний бар'єр і проникати зі струмом крові в гіпоталамус і гіпофіз, де стимулює вироблення аденокортикотропічного гормону (АКТГ). Ініційований АКТГ викид глюкокортикостероїдних гормонів з кори наднирників у підсумку приводить до активації гіпофізарноадреналової системи. Підвищення симпатичної активності є ще одним механізмом розвитку САГ, оскільки підвищення рівня катехол амінів, приводить до затримки натрію в організмі, що підвищує чутливість судинної стінки до пресорного впливу вазоконстрикторних гормонів і сприяє розвитку АГ [Кутырина И.М. Современные аспекты патогенеза почечной артериальной гипертензии // Нефрология. - 2000. - Том. 4, № 1. - С. 112-115].

Відомим є спосіб, при якому визначають протизапальний цитокін ІЛ-6 і виявляють зв'язок між підвищенням систолічного пульсового і середнього АТ і протизапальним цитокіном. [Лутай М.И., Лысенко А.Ф. Дислипидемии: клиническое значение // Мистецтво лікування. - 2003. - № 1. - С. 12-16].

Однак спосіб не дозволяє судити про рівень артеріального тиску.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу діагностики рівня артеріального тиску при симптоматичній артеріальній гіпертонії, в якому за рахунок зміни досліджуваних показників визначаються інтенсивність запального процесу в організмі та порушення метаболізму, що впливає на розвиток і перебіг симптоматичної артеріальної гіпертензії.

Поставлена задача вирішується в способі діагностики рівня артеріального тиску при симптоматичній артеріальній гіпертонії, який здійснюють шляхом визначення цитокіну сироватки крові, згідно з корисною моделлю, визначають рівень ІЛ-1 β , додатково визначають рівень ліпопротеїдів низької щільності та коефіцієнт атерогенності і при значенні ІЛ-1 β в межах $102,68 \pm 97,97$ пкг/мл, ЛПНЩ $2,68 \pm 0,60$ ммоль/л, коефіцієнті атерогенності $4,16 \pm 0,73$ Од діагностують м'який рівень артеріального тиску, при ІЛ-1 β в межах $82,69 \pm 14,44$ пкг/мл, ЛПНЩ $2,97 \pm 0,172$ ммоль/л, коефіцієнті атерогенності $5,08 \pm 0,50$ Од діагностують помірний рівень артеріального тиску, при ІЛ-1 β в межах $49,84 \pm 11,67$ пкг/мл, ЛПНЩ $3,28 \pm 0,21$ ммоль/л, коефіцієнті атерогенності $5,60 \pm 0,59$ Од діагностують високий рівень артеріального тиску.

Нами встановлено статистичне значуще зниження рівня ІЛ-1 β та підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та коефіцієнту атерогенності (КА) при зростанні ступеня симптоматичної артеріальної гіпертонії (САГ) у хворих на хронічний гломерулонефрит.

ІЛ-1 β виробляється переважно клітинами моноцитами, які приймають участь як у розвитку атеросклерозу так і хронічного гломерулонефриту і приймає участь у багатьох запальних процесах, що є характерним при гломерулонефриті, який є причиною симптоматичної артеріальної гіпертензії.

Ліпідний обмін напружує при гломерулонефриті ЛПНЩ підвищується, що є причиною розвитку

атеросклерозу, що в свою чергу викликає підвищення АТ.

Високий рівень ІЛ-1 β викликає синтез великої кількості оксиду азоту, що являється компенсаторною, захисною реакцією організму і попереджує підвищення артеріального тиску.

При зниженні ІЛ-1 β такий компенсаторний механізм знижується, що сприяє розвитку артеріальної гіпертензії, рівень тяжкості якої обернено пропорційний вмісту ІЛ-1 β в сироватці крові.

Любі порушенні ліпідного обміну атерогенного характеру сприяють підвищенню артеріального тиску, що погіршує ступінь тяжкості АГ.

Спосіб, що заявляється здійснюють таким чином.

Кількісне визначення інтерлейкіну 1 β (ІЛ-1 β) в сироватці крові проводять твердофазним імуноферментним методом з використанням набору реагентів ProCon ІЛ-1 β (Санкт-Петербург). Аналіз проводять з використанням нерозведених зразків сироватки, яку отримували методом ультрацентрифугування крові людини, взятої натщесерце з кубітальної вени. Принцип метода оснований на використанні пероксидази хрому в якості індикаторного ферменту. Концентрація ІЛ-1 β визначалась графічно за допомогою калібровочної кривої "оптична щільність/концентрація", яка була побудована за даними концентрацій, вказаними для розчинів стандартів.

Для дослідження показників ліпідного обміну в сироватці крові хворих використовують набори реагентів фірми "Ольвекс діагностикум" (Санкт-Петербург). Кількісне визначення загального холестерину проводять методом, оснований на тому, що підчас гідролізу ефірів холестерину холінестеразою утворюється вільний холестерин, котрий окислюється киснем повітря з утворенням перекису водню, який окислює хромогенні субстрати з утворенням забарвленої сполуки, інтенсивність забарвлення якої прямо пропорційна концентрації холестерину в пробі та вимірюється фотометрично при довжині хвилі 480-520 нм.

Визначення тригліцеридів проводять ензиматичним колориметричним методом. Принцип методу: ліпаза каталізує реакцію гідролізу тригліцеридів з утворенням жирних кислот і еквімолярної кількості гліцерину. Гліцерин при наявності АТФ, гексокінази та гліцерофосфатоксидази окислюється киснем повітря з утворенням перекису водню, який окислює хромогенні субстрати в присутності хлорфенолу з утворенням забарвленого продукту, інтенсивність забарвлення якого прямо пропорційна концентрації тригліцеридів в пробі та вимірюється фотометрично при довжині хвилі 480-520 нм.

Кількісне визначення ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) в сироватці крові хворих проводять методом осаджування фосфовольфрамовою кислотою в присутності хлористого магнію.

Розрахунок ЛПНЩ проводять за формулою А.Н. Клімова [Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. - СПб.: ПитерКом, 1999, 512с.].

$$\text{ЛПНЩ} = X - ((\text{ТГ} : 2,18) + \text{ЛПВЩ}) \text{ ммоль/л,}$$
 де ЛПНЩ - ліпопротеїди низької щільності;

X - загальний холестерин;

ТГ - тригліцериди;

ЛПВЩ - ліпопротеїди високої щільності.

Розрахунок коефіцієнту атерогенності проводять за наступною формулою (Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. - СПб.: ПитерКом, 1999, 512с.)

$$\text{КА} = \frac{(X - \text{ЛПВЩ})}{\text{ЛПВЩ}}, \text{ де}$$

КА - коефіцієнт атерогенності;

X - загальний холестерин;

ЛПВЩ - ліпопротеїди високої щільності;

Для статистичної обробки даних використовувалася пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 6.0.

Залежність ІЛ-1 β та деяких показників ліпідного обміну від ступеня САГ, представлених у вигляді середньої \pm помилка середньої.

Приклад 1. Хвора М-за А.Ф., 60 років, потрапила до нефрологічного відділення 26 міської клінічної лікарні с DS: Хронічний гломерулонефрит, змішана форма, з достатньою функцією нирок, Вміст ІЛ-1 β в сироватці крові складав 156,8 пкг/мл, рівень ЛПНЩ - 2,1 ммоль/л, КА - 2,56 Од. Одержані показники відповідають м'якому рівню артеріального тиску. При об'єктивному обстеженні рівень артеріального тиску складав 150/80 мм рт.ст., симптоматична артеріальна гіпертонія І ст.

Приклад 2. Хворий Д-в С.І., 44 роки, потрапив до нефрологічного відділення 26 міської клінічної лікарні с DS: Хронічний гломерулонефрит, гіпертонічна форма, ХНН І ст. Рівні ІЛ-1 β , ЛПНЩ та КА складали 129,7 пкг/мл, ЛПНЩ - 2,6 ммоль/л, КА складав 3,75 Од. Одержані показники відповідають помірному рівню артеріального тиску. Рівень артеріального тиску складав 170/100 мм рт.ст., що відповідає симптоматичній артеріальній гіпертонії ІІ ст.

Приклад 3. Хворий Е-на Г.О., 39 років, потрапив до нефрологічного відділення 26 міської клінічної лікарні с DS: Хронічний гломерулонефрит, змішана форма, ХНН ІІ ст. Рівні ІЛ-1 β , ЛПНЩ та КА складали 39,1 пкг/мл, 3,3 ммоль/л та 5,43 Од. відповідно. Ці показники характеризують високому рівню артеріального тиску. При обстеженні артеріальний тиск був 210/110 мм рт.ст., що відповідає симптоматичній артеріальній гіпертонії ІІІ ст.

Таким чином, запропонований спосіб діагностики дозволяє об'єктивно визначити рівень артеріального тиску незалежно від його обстеження і установити ступінь симптоматичної артеріальної гіпертонії.

Таблиця

ІЛ-1 β (пкг/мл) ($p=0,05$)	Нормальний АТ 78,95 \pm 22,3	М'яка САГ 102,68 \pm 97,97	Помірна САГ 82,69 \pm 14,44	Висока САГ 49,84 \pm 11,67
ЛПНЩ(ммоль/л) ($p=0,01$)	3,64 \pm 0,58	2,68 \pm 0,60	2,97 \pm 0,17	3,28 \pm 0,21
КА (Од.) ($p=0,04$)	4,43 \pm 0,63	4,16 \pm 0,73	5,08 \pm 0,50	5,60 \pm 0,59

(p - вірогідність розрізень в залежності від ступеня САГ)