



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **76091**

(13) **U**

(51) МПК

A61P 19/02 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2012 06492**

(22) Дата подання заявки: **29.05.2012**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.12.2012**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.12.2012, Бюл.№ 24**

(72) Винахідник(и):

**Князева Антоніна Костянтинівна (UA),
Блудова Наталія Георгіївна (UA)**

(73) Власник(и):

**Князева Антоніна Костянтинівна,
вул. Артемівська, 11, м. Олександрівськ, м.
Луганськ, 91493 (UA),
Блудова Наталія Георгіївна,
кв. Волкова, 12/57, м. Луганськ, 91057 (UA)**

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ У ПОЄДНАННІ З СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом включає додаткове вивчення імуноферментного показника судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), при якому оцінюють динаміку протизапальних показників крові та гормонів щитоподібної залози, які при одночасному поєднанні з підвищенням рівня VEGF більш ніж 747 пг/мл є прогностично значущими критеріями відносно розвитку дисфункції ендотелію і її подальшого прогресування у даної категорії пацієнтів.

UA 76091 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до ревматології, і може бути використана для більш ранньої діагностики ендотеліальної дисфункції (ЕД) у хворих на ревматоїдний артрит (РА) у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом (СГТ).

В даний час доведено, що провідною причиною зниження тривалості життя при РА є кардіоваскулярні ускладнення, пов'язані з атеросклеротичним порушенням судин (Kitas G.D. et al., 2003). На думку більшості дослідників, головну роль у розвитку і прогресуванні атеросклеротичного ураження судин у хворих на РА відіграють загальні імунізапальні механізми, що лежать в основі патогенезу РА і атеросклерозу (Мазуров В.И. и соавт., 2006; Leuven S.I. et al., 2008). Аутоімунний запальний процес при РА пошкоджує ендотелій судин (Галютіна О.Ю. та співав., 2007), що сприяє появі серцево-судинних (СС) ускладнень та збільшенню смертності хворих на РА (Денисюк В.І. та співав., 2006). ЕД сьогодні розглядається як предиктор СС захворюваності і є одним із діагностичних критеріїв раннього виявлення атеросклеротичного ураження судин (АУС) [121]. Відомо, що РА часто сполучається з захворюваннями щитовидної залози (ЩЗ), зокрема з СГТ (Scofield R.H. et al., 2007). Наявність СГТ при РА підвищує загальну запальну активність та, що найважливіше, підсилює характерне для РА ураження судин з більш швидким розвитком ЕД і подальшим розвитком АУС.

Тому, розробка діагностичних критеріїв ЕД у хворих на РА у поєднанні з СГТ є актуальною та соціально значущою задачею та відповідає запитам практичної ревматології.

Загально прийнятий спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції заснований на комплексі досліджень, які включають проведення: ультразвукового дослідження (УЗД) загальної сонної (ЗСА) та плечової (ПА) артерій за методикою Целермайера-Соренсена (Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch et al. // Lancet.-1992. - Vol. 340. - P. 1111-1115) з подальшим розрахунком коефіцієнту чутливості ендотелію до напруження здвигу (К) по формулі, модифікованій за О.В. Івановою (Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий, как метод оценки состояния эндотелий зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертонией / О. В. Иванова, А. Н. Рогоза, Т. В. Балахонova и др. // Кардиология.-1998. - № 3. - С. 37-41); лабораторного дослідження з визначенням вмісту адгезивних молекул VCAM, ICAM-1 (Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus/ J.B. Meigs, F.B. Hu, N. Rifai, J.E. Manson // JAMA.-2004. - Vol. 291(16). - P. 1978-1986). Цей спосіб є необхідним та дуже корисним при проведенні диференційної діагностики ЕД, але він є недостатнім для визначення ЕД на ранніх стадіях.

Задача пропонованого нами методу - покращення діагностики ЕД у хворих на РА у поєднанні з СГТ шляхом додаткового визначення вмісту судинно-ендотеліального фактору росту (VEGF).

Суть корисної моделі полягає в тому, що визначення VEGF дозволяє встановити ранній розвиток ЕД у хворих на РА у поєднанні з СГТ, тому що одним з важливих перших кроків у патогенезі РА вважається ангиогенез, найбільш специфічним маркером якого є фактор зросту ендотеліальних клітин.

Серед жінок, хворих на РА у поєднанні з СГТ було проведено виявлення ЕД за допомогою визначення вмісту судинно-ендотеліального фактора росту, який є найбільш важливими цитокином, рівень якого змінюється при розвитку ЕД, особливо при РА з СГТ. Дослідження засновано на методі твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою стандартного комерційного дослідницького набору реактивів ВЕКТОР-БЕСТ (Росія) за рекомендованою методикою. В дослідження не включали пацієток з дисциркуляторною енцефалопатією 2-3 ст.; перенесеними гострими порушеннями мозкового кровообігу; наявністю в анамнезі проявів недостатності кровообігу і інфарктів міокарду. У всіх хворих визначалися загальноновживані показники активності РА: С-реактивний білок (СРБ), ревматоїдний фактор, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), кількість болючих та набряклих суглобів (КБС та КНС відповідно), стан здоров'я пацієнта (СЗП) за візуальною аналоговою шкалою, інтегральний показник активності ревматоїдного запалення - індекс DAS28. Також ЕД визначали за допомогою УЗД ЗСА та ПА за методикою Целермайера-Соренсена з подальшим розрахунком коефіцієнту чутливості ендотелію до напруження здвигу (К) та визначення вмісту ICAM-1.

За результатами лабораторного дослідження головних показників стану ЩЗ (вмісту тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (вТ4) та титру антитиреопероксидази (аТПО)) у 64 досліджуваних жінок було встановлено наявність субклінічного гіпотиреозу. Ці пацієнтки в подальшому склали 1-у групу обстежуваних. У всіх них за даними дворазового дослідження з інтервалом в 4 місяці було виявлено діагностичні ознаки субклінічного гіпотиреозу (стабільне підвищення рівню ТТГ при нормальних показниках вТ4). Головною причиною гіпотиреозу у них був аутоімунний тиреоїдит. Середній вік обстежених з субклінічним гіпотиреозом складав $49,3 \pm 5$

років, тривалість РА - $9,42 \pm 4,7$ років. Серед системних проявів ураження легень - у 7, плеври - у 5, серця - в 26, нирок - у 5, анемія - у 23, синдром Рейно - у 11. Серопозитивний варіант захворювання встановлено у 51 (79,7 %). I фазу активності захворювання виявлено у 10 (15,6 %), II - у 40 (62,5 %), III - у 14 (21,9 %). У хворих даної групи встановлено наступні показники суглобового синдрому - КБС 8 (6; 11); КНС 2,5 (2; 3,5); СЗП $47,2 \pm 2,3$. Вміст СРБ у хворих даної групи складав $11,8 (8,2; 13,7)$ мг/л, ШОЕ $33,17 \pm 11,1$ мм за год., індекс DAS28 $5,1 (4,5; 5,8)$.

В 2 групу було включено 62 хворих на РА без СГТ. Середній вік - $48,2 \pm 3$ роки, тривалість РА - $8,09 \pm 3,6$ років. Ураження легень діагностовано в 3 випадків, плеври - в 3, серця - в 4, нирок - в 2, нейропатія - у 2, анемія - у 3, синдром Рейно - у 4. Серопозитивний варіант захворювання встановлено у 16 (25,8 %) випадків. I фаза активності ревматоїдного запалення у 7, II фаза - у 22, III фаза - у 8 хворих. За показниками суглобового синдрому встановлено КБС 6 (4; 11), КНС 2,0 (1; 3) та СЗП $41,6 \pm 2,31$. Вміст СРБ складав $10,6 (6,6; 12,7)$ мг/л, ШОЕ $31,02 \pm 14,5$ мм за год., DAS28 $4,4 (3,7; 5,5)$.

Визначено вірогідне зменшення ендотеліязалежної вазоділататії (ЕЗВД) в I групі, порівняно з II ($p < 0,001$), що становило $8,3 \pm 3,0$ % та відповідно $10,3 \pm 2,1$ %. За ендотелійнезалежною вазоділататією (ЕНВД), показники якого були в I групі $13,5 \pm 5,4$ %, а в II - $15,4 \pm 1,5$ %, також визначалися вірогідні відмінності ($p = 0,03$). Також встановлено різницю між обома групами за показником товщини комплексу інтима-медіа (KIM) ($p < 0,001$), з перевищенням його у I групі. Визначено вірогідне зниження К у хворих, який становив у I групі $0,26 (0,16; 0,44)$, та в II - $0,45 (0,31; 0,64)$ ($p = 0,002$). В I групі легкий ступінь порушення функції ендотелію визначено у 27, середню важкість ЕД - у 23 та у 2 - важкий ступінь ЕД. В II групі хворих легкий ступінь важкості ЕД визначено у 11 пацієнток, середній - у 5 хворих, а випадків наявності важкого ступеня ЕД не спостерігалось. Відмінності за даним показником набували значущості лише при II ступеню дисфункції ендотелію ($\chi^2 = 6,2$; $p = 0,01$). ICAM-1 у I групі становив 865 (840; 904) нг/мл, тоді як у II - 847 (814; 887) ($p = 0,029$). Показники концентрації VEGF в сироватці крові в I групі склали 798 (622; 884) пг/мл, тоді як у II групі - 644 (334; 758) пг/мл, що набувало вірогідної різниці ($p = 0,001$). В обох групах спостерігалось підвищення рівнів VEGF при зростанні активності ревматоїдного запалення.

Регресійний аналіз, проведений у пацієнток із супутнім субклінічним гіпотиреозом, встановив залежність концентрації VEGF від віку ($p < 0,001$), АЗП ($p = 0,009$), рентген стадії РА ($p = 0,009$) та ФНС ($p = 0,03$). Регресійний аналіз виявив у хворих I групи залежність ступеня ЕД від концентрації VEGF ($p = 0,02$). Проведений аналіз вказав на наявність впливу СГТ на рівні VEGF ($p = 0,01$).

Таким чином, з урахуванням отриманих результатів, наявність підвищення рівнів VEGF, також його зв'язок зі ступенем ЕД у хворих на РА з СГТ дозволяє вважати його діагностично значущим критерієм раннього розвитку ЕД.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на ревматоїдний артрит у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом включає додаткове вивчення імуноферментного показника судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), який **відрізняється** тим, що оцінюють динаміку протизапальних показників крові та гормонів щитоподібної залози, які при одночасному поєднанні з підвищенням рівня VEGF більш ніж 747 пг/мл є прогностично значущими критеріями відносно розвитку дисфункції ендотелію і її подальшого прогресування у даної категорії пацієнтів.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601