



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92704** (13) **U**  
(51) МПК  
**G01N 33/48** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2014 03913</b>	(72) Винахідник(и): <b>Шалімова Анна Сергіївна (UA), Кочуєва Марина Миколаївна (UA), Лінська Ганна Володимирівна (UA), Крайз Ігор Геннадійович (UA), Шевела Тетяна Вікторівна (UA), Качанова Ольга Олексіївна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>14.04.2014</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>26.08.2014</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>26.08.2014, Бюл.№ 16</b>	(73) Власник(и): <b>ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ, вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176 (UA)</b>

## (54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

### (57) Реферат:

Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу включає дослідження показників крові. В сироватці крові пацієнтів імуноферментним методом визначають концентрації прозапальних цитокінів ФНП-α і ІЛ-6, та при значенні ФНП-α  $182,4 \pm 7,4$  пг/мл і більше та ІЛ-6  $162,5 \pm 7,1$  і більше діагностують наявність ендотеліальної дисфункції.

UA 92704 U



Корисна модель належить до медицини і може бути використана у терапії, кардіології, ендокринології для діагностики ендотеліальної дисфункції при коморбідній патології - гіпертонічній хворобі та цукровому діабеті 2 типу.

Одночасна наявність у пацієнтів гіпертонічної хвороби (ГХ) і цукрового діабету 2 типу (ЦД 2т) супроводжується більш раннім розвитком ураження органів-мішеней і наступними серцево-судинними ускладненнями (ССУ) (Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation / P. Dandona, A. Aljada, A. Chaudhuri [et al.] // Circulation. - 2005. - V. 111. - P. 1448-1454; Бойцов С.А. Структура факторов риска, поражений органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах / С.А. Бойцов, А.М. Уринский, Р.Л. Кузнецов, Ю.М. Поздняков // Кардиология. - 2009. - № 4. - С. 19-24). Наявність ГХ при ЦД 2т діагностується у 50-80 % хворих, в той же час ЦД 2т є одним з головних незалежних факторів ризику серцево-судинної патології у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) (Братусь В.В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / В.В. Братусь, Т.В. Талаева, В.А. Шумаков. - К.: "Четверта хвиля", 2009. - 416 с.). Патогенетичні механізми, що обумовлюють розвиток ГХ, інсулінорезистентності (ІР) та ЦД 2т, багато в чому перекликаються і призводять до прогресування захворювань та розвитку ускладнень (Майоров А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа / А.Ю. Майоров // Сахарный диабет. - 2011. - № 1. - С. 35-43). Наявність гіперінсулінемії та ІР є одними з факторів, що визначають частоту розвитку ССУ при ЦД 2т.

За даними багатьох авторів, сполучною ланкою між інсулінорезистентністю (ІР) і кардіо-васкулярними захворюваннями, є ендотеліальна дисфункція (ЕД) - дисбаланс між факторами, які забезпечують нормальне функціонування ендотелію (Interaction between endotelin and nitric oxide in the regulation of vascular tone in obesity and diabetes / K.J. Mather, A. Lteif, H.O. Steinberg, [et al.] // Diabetes. - 2004. - Vol. 53. - № 8. - P. 2060-2066).

Загальноприйнятим методом оцінки ЕД і ремоделювання судин є ультразвукове дослідження (УЗД) з вимірювання швидкості пульсової хвилі (ШПХ) у аорті та товщини інтимамедіа (ТІМ) сонних артерій (СА), проте зазначені показники не завжди в повній мірі свідчать про зміни, що відбуваються у судинній стінці (Інструментальна діагностика уражень серця та судин у хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану з ішемічною хворобою серця [Текст]: методичні рекомендації / МОЗ України [авт. М.Ю. Коломоець, Є.І. Шоріков, О.С. Хухліна та ін.]. - К., 2009. - 23 с.).

Враховуючи важливу роль ЕД у розвитку і прогресуванні багатьох патологічних станів, в тому числі, ГХ і ЦД 2т, одним із завдань сучасної медицини є вдосконалення діагностики ЕД у зазначених пацієнтів.

Відомим є спосіб діагностики ремоделювання судин у хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім цукровим діабетом II типу, який дозволяє оцінити зміни стінки судин великого калібру з використанням доплерографії. (Пат. 76691 Україна, МПК G01N 33/483. Спосіб діагностики ремоделювання судин у хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім цукровим діабетом II типу).

У способі діагностики ремоделювання судин як маркери, що відображають зміни судинної стінки, автором запропоновані індекси жорсткості і податливості сонної та стегнової артерій. Проте оцінка лише зазначених показників не може дати уявлення про ті зміни, що відбуваються у стінці судин, особливо на ранніх етапах захворювання.

Найбільш близьким та вибраним за прототип є спосіб визначення ендотеліальної дисфункції у хворих на первинну артеріальну гіпертензію, якій передбачає біохімічне дослідження сироватки крові для визначення продуктів метаболізму оксиду азоту - нітратів і нітритів (Гомазков А.А. Эндотелии в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиология. - 2001. - No 2. - С. 50-56).

Спосіб забезпечує точність діагностики, оскільки оксид азоту є найпотужнішим з відомих ендотеліальних вазодилаторів, і ендотелійзалежна вазодилатація визначається, в основному, синтезом оксиду азоту.

Недоліком даного способу при визначенні ендотеліальної дисфункції є необхідність підготовки пацієнта за 2-3 доби до дослідження.

Пацієнту призначають спеціальну дієту для виключення надходження нітратів екзогенного походження, перехід нітратів в нітрити здійснюють набором реактивів нітрат редуктора, що включає мідь.

Крім того, у випадку визначення оксиду азоту в зразку крові взяття зразка має виконуватись в присутності гепарину.

Методика досить складна в використанні і не враховує всі можливі механізми розвитку ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу діагностики ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу, в якому за рахунок зміни досліджуваних показників, досягається можливість визначення діагностичних маркерів, які відповідають змінам в у судинній стінці, що дозволяє розцінювати зазначені цитокіни як показники ЕД.

Поставлена задача вирішується в способі діагностики ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу, який здійснюють шляхом дослідження показників крові, згідно з корисною моделлю, в сироватці крові пацієнтів імуноферментним методом визначають концентрації прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6, та при значенні ФНП- $\alpha$   $182,4 \pm 7,4$  пг/мл і більше та ІЛ-6  $162,5 \pm 7,1$  і більше діагностують наявність ЕД.

Дані епідеміологічних та генетичних досліджень свідчать про зв'язок підвищеного рівня ІЛ-6 з ІР та вказують на те, що підвищений його вміст у крові є одним із прогностичних маркерів розвитку ЦД 2т (Smith D.O. Insulin resistance syndrome, prediabetes, and the prevention of type 2 diabetes mellitus / D.O. Smith, D. LeRoith // Clin. Cornerstone. - 2004. - Vol. 6. - № 2. - P. 7-16).

Встановлено, що концентрація ІЛ-6 в плазмі прямо пропорційна ступеням ожиріння та втраті чутливості тканин до інсуліну, а зменшення маси тіла у пацієнтів супроводжується суттєвим зниженням концентрації ІЛ-6 як у плазмі, так і у жировій тканині (Lteif A. Endothelin limits insulin action in obese/insulin-resistant humans / A. Lteif, P. Vaishnava, A.D. Baron // Diabetes. - 2007. - № 56. - P. 728-734).

У формуванні ЕД в умовах ІР важливу роль відводять фактору некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) (Caballero A.E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease / A.E. Caballero // Obes. Res. - 2003. - Vol. 11. - № 11. - P. 1278-1289). Встановлено, що ФНП- $\alpha$  сприяє розвитку ІР і може розглядатися як ранній маркер ЦД 2т [Shoelson S.E. Inflammation and insulin resistance / S.E. Shoelson, J. Lee, A.B. Goldfine // J. Clin. Invest. - 2006. - Vol. 116. - № 7. - P. 1793-1801; Lteif A. Endothelin limits insulin action in obese/insulin-resistant humans / A. Lteif, P. Vaishnava, A.D. Baron // Diabetes. - 2007. - № 56. - P. 728-734].

Спосіб виконують наступним чином.

Хворим з ГХ II стадії, 2 ступеня і супутнім ЦД 2т, середньої тяжкості в стані субкомпенсації визначають ступінь ЕЗВД у пробі з реактивною гіперемією лінійним широкосмуговим датчиком 5-12 МГц у доплерівському режимі з кольоровим картуванням тричі на лівій і правій плечових артеріях з 15-хвилинною перервою між пробами за методикою Celermajer D.S. у модифікації Іванової О.В. У нормі максимальна вазодилатація артерії повинна перевищувати 10 % від початкового діаметра. Одночасно проводиться вимірювання ТІМ у СА на 2 см проксимальніше біфуркації загальної СА. ШПХ у СА визначається W-Trask-методом; визначення ШПХ у ЧА (від гирла лівої підключичної артерії до стегнової артерії) проводиться з використанням фазованого датчику з частотою 2-4 МГц. Окрім проведення ультразвукового дослідження, пацієнтам визначаються концентрації прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6) у крові.

Ефективність способу ілюструє приклад:

На кафедрі терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти обстежено 98 пацієнтів з ГХ II стадії, 2 ступеня та ЦД 2т середньої важкості, субкомпенсованим. Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб, у яких ГХ і ЦД 2т виключені на підставі комплексу клініко-інструментальних обстежень, з вимірювання швидкості пульсової хвилі (ШПХ) у аорті та товщини інтима-медіа (ТІМ) сонних артерій (СА)

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що у пацієнтів з ГХ і ЦД 2т показала зміни у стінці судин проявлялися збільшенням ТІМ і ШПХ у СА і ЧА, а також зниженням ступеня ЕЗВД, що достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізняло основну групу від контрольної (таблиця 1).

Таблиця 1

Показники структурно-функціонального стану магістральних судин у обстежених пацієнтів

Показники	ГХ + ЦД 2т, n=98	Контрольна група, n=20
ТІМ, мм	0,82±0,006*	0,66±0,005
ШПХ СА, м/с	8,50±0,74*	6,07±0,56
ШПХ ЧА, м/с	8,12±0,61*	6,36±0,45
ЕЗВД, %	6,41±0,49*	13,24±0,94

Примітка: \* - різниця між основною і контрольною групами достовірна.

Оцінка прозапальних цитокінів ФНО-α та ІЛ-6 у обстежених пацієнтів з ГХ і ЦД 2т показала, що їх рівні з достовірністю  $p < 0,001$  перевищували значення показників у контрольній групі (таблиця 2).

Таблиця 2

Рівні прозапальних цитокінів у обстежених пацієнтів

Показники	ГХ + ЦД 2т, n=98	Контрольна група, n=20
ФНО-α, пг/мл	182,4±7,4*	62,4±5,1
ІЛ-6, нг/мл	162,5±7,1*	58,2±4,9

Примітка: \* - різниця між основною і контрольною групами достовірна.

Підтвердженням участі прозапальних цитокінів у розвитку структурно-функціональних змін у стінці судин є дані проведеного кореляційного аналізу: встановлено прямі кореляції ІЛ-6 з ТІМ ( $r=0,38$ ;  $p < 0,01$ ), ШПХ у СА і ШПХ у ЧА ( $r=0,71$ ;  $p < 0,001$  і  $r=0,72$ ;  $p < 0,001$  відповідно), зворотні кореляції ІЛ-6 зі ступенем ЕЗВД ( $r=-0,42$ ;  $p < 0,01$ ); прямі кореляції ФНО-α з ТІМ ( $r=0,42$ ;  $p < 0,01$ ), ШПХ у СА ( $r=0,76$ ;  $p < 0,001$ ) і ШПХ у ЧА ( $r=0,74$ ;  $p < 0,001$ ), зворотні кореляції ФНО-α зі ступенем ЕЗВД ( $r=-0,44$ ;  $p < 0,01$ ).

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що у пацієнтів з ГХ і ЦД 2т додаткове визначення концентрацій прозапальних цитокінів ФНО-α та ІЛ-6, ступеня ЕЗВД і ШПХ у ЧА поряд з визначенням ТІМ і ШПХ у СА сприяють поглибленій діагностиці ЕД, в тому числі ранніх змін у судинній стінці.

Запропонована корисна модель дозволяє практичному лікарю більш поглиблено діагностувати ЕД у пацієнтів з ГХ і ЦД 2т, що має суттєве значення у подальшому перебігу коморбідної патології та розробці ефективних методів впливу на зазначені захворювання.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу, що включає дослідження показників крові, який **відрізняється** тим, що в сироватці крові пацієнтів імуноферментним методом визначають концентрації прозапальних цитокінів ФНО-α і ІЛ-6, та при значенні ФНО-α 182,4±7,4 пг/мл і більше та ІЛ-6 162,5±7,1 і більше діагностують наявність ендотеліальної дисфункції.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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