



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **117422** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/483 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2017 00331	(72) Винахідник(и):	Лабінський Андрій Йосипович (UA)
(22) Дата подання заявки:	12.01.2017	(73) Власник(и):	ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО,
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	26.06.2017		вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.06.2017, Бюл.№ 12		

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З НЕМОТОРНИМИ ПРОЯВАМИ ХВОРОБИ ПАРКІНСОНА

(57) Реферат:

Спосіб визначення ефективності лікування пацієнтів з немоторними проявами хвороби Паркінсона включає обстеження пацієнта. Після проведеного лікування досліджують ліпідний гомеостаз волосяних фолікул і волосся пацієнта та визначають ендотеліальну дисфункцію із застосуванням ультразвукової реєстрації потокозалежної вазодилатації. При зростанні ступеня вазодилатації, зменшенні ступеня вазоконстрикції та покращенні ліпідного гомеостазу стверджують про ефективність проведеного лікування.

UA 117422 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема неврології та реабілітації, і може бути використана для покращення якості лікування пацієнтів із немоторними проявами хвороби Паркінсона.

Актуальність проблеми яскраво ілюструють наступні дані: 62 % пацієнтів з хворобою Паркінсона не говорять своєму лікарю-неврологу про такі проблеми, як підвищення артеріального тиску, закрепи та порушення травлення, біль, сексуальна дисфункція, нетримання калу, двоїння зображень, порушення сну, делюзії, не знаючи про їх зв'язок з хворобою Паркінсона [Chaudhuri KR, Prieto-Jurcynska C., Naidu Y. et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov. Disord.* 2010. Apr 30. - № 25 (6). - P. 704-709]. Крім цього в половині випадків лікарі самі не виявляють ці симптоми в ході обстеження [Martinez-Martin P., Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM et al. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2011. Feb 15. - № 26 (3). - P. 399-406]. У той же час саме немоторні симптоми в 21 % випадків виявляються першими проявами захворювання і нерідко залишаються непоміченими [Mollenhauer B., Trautmann E., Sixel-Döring F. et al. Nonmotor and diagnostic findings in subjects with de novo Parkinson disease of the DeNoPa cohort. *Neurology.* 2013. Oct 1. - № 81 (14). - P. 1226-1234].

Найближчим аналогом є спосіб визначення ефективності лікування пацієнтів з хворобою Паркінсона шляхом оцінки немоторних симптомів, тяжкості захворювання і зниження якості життя пацієнтів, при якому використовують шкалу немоторних симптомів Non-Motor Symptoms Scale (NMSS). За допомогою цієї шкали можна визначати ступінь тяжкості немоторних порушень і їх динаміку, використовуючи відповідні градації [Ray Chaudhuri K., Rojo JM, Schapira AH et al. A proposal for a comprehensive grading of Parkinson's disease severity combining motor and non-motor assessments: meeting an unmet need. *PLoS One.* 2013. № 8 (2)]. Володіючи цією інформацією, лікар може визначити немоторні симптоми, що найбільше турбують пацієнта. Запропонувавши їх корекцію або допомогу суміжних фахівців, можна домогтися істотного поліпшення якості життя пацієнта.

Однак немоторні прояви нерідко залишаються непоміченими і, будучи недиагностованими, ці симптоми нарастають, приводячи до частих госпіталізацій і знижуючи якість життя пацієнтів.

В основу корисної моделі поставлено задачу, що полягає у поліпшенні ефективності визначення лікування пацієнтів з немоторними проявами хвороби Паркінсона з використанням лабораторних методів дослідження, що дозволить об'єктивізувати дані про стан хворого та, відповідно, поліпшити якість лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі визначення ефективності лікування пацієнтів з немоторними проявами хвороби Паркінсона, що включає обстеження пацієнта, згідно з корисною моделлю, після проведеного лікування досліджують ліпідний гомеостаз волосяних фолікул і волосся пацієнта та визначають ендотеліальну дисфункцію із застосуванням ультразвукової реєстрації потокозалежної вазодилатації і при зростанні ступеня вазодилатації, зменшенні ступеня вазоконстрикції та покращенні ліпідного гомеостазу стверджують про ефективність проведеного лікування.

Одним із факторів ризику хвороби Паркінсона та її немоторних проявів є судинна патологія головного мозку, при якій провідною патогенетичною ланкою є порушення функції ендотелію та метаболізму ліпідів. У запропонованій корисній моделі ефективність проведеного лікування пацієнтів із немоторними проявами хвороби Паркінсона оцінюють з допомогою визначення ліпідного гомеостазу волосяних фолікул та волосся хворих і визначення ендотеліальної дисфункції шляхом застосування методики ультразвукової реєстрації потокозалежної вазодилатації.

Ендотеліальна дисфункція досліджується простою та інформативною методикою ультразвукової реєстрації потокової вазодилатації периферичних артерій до та після ішемії кінцівки, яка вважається інтегральним критерієм оцінки балансу ендотеліальних субстанцій, не потребуючи складного біохімічного визначення численних вазоактивних речовин в крові. Порушення потокозалежної дилатації плечової артерії на сьогоднішній день вважається чинником ризику багатьох патологій, які супроводжуються порушенням мозкового кровообігу [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. - V. 340. - P. 1111-1115].

Спосіб здійснюють таким чином. Після проведеного лікування досліджують ліпідний гомеостаз волосяних фолікул та волосся пацієнта, визначають ендотеліальну дисфункцію із застосуванням ультразвукової реєстрації потокозалежної вазодилатації за Целермайером. При покращенні ліпідного гомеостазу, а також при зростанні ступеня вазодилатації та зменшенні ступеня вазоконстрикції стверджують про ефективність проведеного лікування.

Було обстежено 70 пацієнтів з немоторними проявами хвороби Паркінсона 1,5-2,5 стадії важкості захворювання за Хеном-Яром. Немоторні прояви у відібраної групи хворих спостерігались, в основному, у вигляді порушень мислення, настрою, мови, головних болей на фоні підвищеного артеріального тиску та візеоральних змін. Усі хворі отримували

медикаментозну терапію у поєднанні нутриціологічної, гіруд- та мануальною терапією. За результатами дослідження немоторні симптоми були виявлені за шкалою NMSS у всіх обстежених пацієнтів. Загальний сумарний бал за вказаною шкалою у пацієнтів до застосування комплексного лікування складав $70,6 \pm 5,7$ бала. Після проведеного лікування протягом 6-7 сумарний бал за шкалою NMSS складав $60,3 \pm 5,3$, що розцінювалось як статистично достовірне покращення об'єктивного стану хворих ($p < 0,05$).

Ефективність лікування пацієнтів з немоторними проявами хвороби Паркінсона була підтверджена також шляхом оцінки стану хворих за уніфікованою рейтинговою шкалою (UPDRS), зокрема за першим та другим розділами, оскільки вони більше відображають немоторні прояви хвороби Паркінсона [Goetz C.G. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and Recommendations. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease /C.G. Goetz, W. Poewe, O. Rascol [et al.] //Movement Disorders. - 2003. - V. 18, № 7. - P. 738-750].

Зміни показників об'єктивного стану хворих після проведеного лікування в кращу сторону за уніфікованою шкалою UPDRS (за першим та другим розділами) показано в табл. 1.

Таблиця 1

Показники стану хворих за уніфікованою шкалою UPDRS (за першим та другим розділами) до і після лікування.

Розділ за шкалою UPDRS	До лікування	Після лікування
I "мислення, поведінка, настрої"	$9,2 \pm 1,3$	$7 \pm 1,2$
II "повсякденна активність"	$24,1 \pm 1,4$	$21 \pm 1,3$

Як видно з табл. 1, після проведеного лікування загальний бал за першим розділом "мислення, поведінка, настрої" оціночної шкали зменшився на 2,2 бала, а за другим розділом "повсякденна активність" - на 3,1 бала.

Тенденція зменшення підсумкового балу за шкалою оцінки стану хворих свідчить про покращення їх стану у вигляді зменшення немоторних флуктуацій, більш вираженіше - в розділі "повсякденна активність" хворих.

Показники ліпідних фракцій до лікування та після лікування у хворих з немоторними проявами хвороби Паркінсона представлені в табл. 2. Полярні ліпіди, як видно із Таблиці, при хворобі Паркінсона у волоссі хворих до лікування складали в середньому $0,18 \pm 0,01$ ммоль/л. Вказана кількість в абсолютному значенні є меншою, ніж кількість інших фракцій ліпідів при даній патології.

Таблиця 2

Вміст фракцій ліпідів у волоссі пацієнтів з хворобою Паркінсона

Фракції ліпідів до і після лікування		Кількість	P (коефіцієнт достовірності)	t (коефіцієнт Ст'юдента)	Коефіцієнт кореляції
Полярні ліпіди	До лікування	$0,18 \pm 0,01$	$< 0,05$	2,36	0,61
	Після лікування	$0,23 \pm 0,01$			
Ефіри холестерину	До лікування	$0,28 \pm 0,01$	$= 0,05$	2,11	0,49
	Після лікування	$0,32 \pm 0,01$			
Вільні жирні кислоти	До лікування	$0,1 \pm 0,01$	$> 0,05$	0,78	0,86
	Після лікування	$0,12 \pm 0,01$			
Триацил-гліцериди	До лікування	$0,11 \pm 0,006$	$< 0,05$	-2,12	0,56
	Після лікування	$0,09 \pm 0,005$			
Вільний холестерин	До лікування	$0,37 \pm 0,01$	$< 0,05$	-1,96	0,26
	Після лікування	$0,14 \pm 0,1$			

Після проведеного лікування значення вказаної фракції ліпідів значно зросло. В середньому, показник зріс на 0,05 ммоль/л і склав $0,23$ ммоль/л. Для даної варіаційної сукупності коефіцієнт

Ст'юдента становив 2,43, при цьому величина $P < 0,05$, що підтверджує статистичну вірогідність збільшення кількості полярних ліпідів у волоссі групи хворих після проведеного лікування. При проведенні кореляційного аналізу між групами хворих до та після лікування відмічався високий ступінь однонаправленості змін. Коефіцієнт кореляції складав 0,61. Вільні жирні кислоти та ефіри холестерину зазнали дуже незначних змін, значення яких не є статистично достовірним ($P > 0,05$).

Триацилгліцериди зазнали вже більш значних змін. До лікування їх кількість у тканинах волоссяних фолікул та волосся складала 0,11 ммоль/л. Після проведеного лікування їх вміст у вказаних тканинах складав 0,09 ммоль/л. При проведенні статистичного варіаційного аналізу для вказаної групи хворих коефіцієнт Ст'юдента був 2,12. Такий достатньо значний показник є статистично достовірним ($P < 0,05$). При проведенні кореляційного аналізу виявлялись більш однонаправлені зміни у дещо меншій половині досліджуваних випадків. Значення коефіцієнту кореляції склало 0,26. Значення фракції вільного холестерину значно зменшилось після проведеного лікування і склало $0,14 \pm 0,1$ ммоль/л, в порівнянні з $0,37 \pm 0,01$ ммоль/л до лікування. Для даної варіаційної сукупності коефіцієнт Ст'юдента дорівнював 1,96, при цьому величина $P < 0,05$, що підтверджує статистичну вірогідність зменшення кількості вільного холестерину у волоссі хворих після проведеного лікування. Артеріальний тиск знизився у всіх хворих після проведеного лікування, в середньому, на $20 \pm 2,2$ одиниць систолічний та на $15 \pm 1,5$ діастолічний.

При дослідженні ліпідного гомеостазу ріст фракції полярних ліпідів свідчить про відновлення структури клітинних мембран, зокрема базальних структур екстрапірамідної системи головного мозку, основною складовою яких вони є. Статистично достовірне зменшення фракції вільного холестерину у волоссі хворих після проведеного лікування може означати зменшення рівня атерогенезу та процесів перекисного окислення ліпідів, у яких саме вільний холестерин відіграє провідну роль.

За результатами дослідження ступеня вазодилатації пацієнтів до лікування поділили на такі групи: 3 пацієнтів (2 чоловіків і 1 жінка), у яких не було жодної вазодилатації, натомість спостерігали незначну вазоконстрикцію 0-3 % і найбільш виражену симптоматику захворювання (10 %); 17 пацієнтів (11 чоловіків і 6 жінок), у яких вазодилатація була дуже незначною 0-3 %, порівняно з контрольною групою людей, (53 %); 10 пацієнтів (5 чоловіків і 5 жінок), у яких ступінь вазоконстрикції склав 3-6 %, (31 %); 2 пацієнтів (1 чоловік і 1 жінка), у яких ступінь вазоконстрикції наближався до нормального (6-9 %) та симптоматика захворювання була найменш вираженою (6 %).

Після проведеного лікування тільки у 2 осіб спостерігалась дуже незначна ступінь вазодилатації та парадоксальна вазоконстрикція. Кількість пацієнтів, у яких вазодилатація наближалась до нормальної, виросла і складала 5 хворих (16 %). Кількість пацієнтів, у яких вазодилатація була низькою (до 3 %), суттєво зменшилась до 14 чоловік (44 %). У групі пацієнтів із середнім рівнем вазодилатації кількість пацієнтів незначно збільшилась і становила 11 чоловік. Кількість хворих з низьким ступенем вазодилатації (до 3 %) зменшилась на 9 %. Кількість хворих з відсутністю вазодилатації та незначною вазоконстрикцією (до 3 %) зменшилась з 6 % до 4 %. Кількість пацієнтів із середнім рівнем вазодилатації становила 34 %, до 16 % зросла кількість пацієнтів з високим ступенем вазодилатації після застосованого лікування.

Таким чином, після проведеного лікування значно збільшилась кількість пацієнтів, у яких ступінь вазодилатації суттєво зріс, та зменшилась кількість тих пацієнтів, у яких вазодилатація була низькою або ж виявлялась парадоксальна вазоконстрикція, що загалом свідчить про зниження ендотеліальної дисфункції.

Використання лабораторних методів дослідження дозволяє об'єктивізувати дані про стан хворого та, відповідно, поліпшити якість лікування.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб визначення ефективності лікування пацієнтів з немоторними проявами хвороби Паркінсона, що включає обстеження пацієнта, який **відрізняється** тим, що після проведеного лікування досліджують ліпідний гомеостаз волоссяних фолікул і волосся пацієнта та визначають ендотеліальну дисфункцію із застосуванням ультразвукової реєстрації потокозалежної вазодилатації і при зростанні ступеня вазодилатації, зменшенні ступеня вазоконстрикції та покращенні ліпідного гомеостазу стверджують про ефективність проведеного лікування.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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