



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **74473** (13) **U**  
(51) МПК (2012.01)  
**G01N 33/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2012 05393</b>	(72) Винахідник(и): <b>Риндіна Наталія Геннадіївна (UA), Кравчун Павло Григорович (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>03.05.2012</b>	(73) Власник(и): <b>ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.10.2012</b>	(74) Представник: <b>Євтушенко Тамара Григорівна, реєстр. №0</b>
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.10.2012, Бюл.№ 20</b>	

## (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ АНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ, ЩО СУПРОВОДЖУЄТЬСЯ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

### (57) Реферат:

Спосіб прогнозування анемії у хворих на хронічну серцеву недостатність шляхом оцінки прозапальної цитокинової ланки. У хворих на хронічну серцеву недостатність, що супроводжується хронічною хворобою нирок, в сироватці крові визначають концентрацію ІЛ-6 і, якщо концентрація ІЛ-6 знаходиться в межах  $16,17 \pm 1,2$ - $50,59 \pm 1,8$  пкг/мл, прогнозують розвиток анемії.

UA 74473 U



Корисна модель належить до медицини, а саме до кардіології, внутрішніх хвороб та нефрології, і може бути використаною в прогнозуванні анемії у хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН), що супроводжується хронічною хворобою нирок (ХХН).

Згідно результатів досліджень анемія та ниркова дисфункція є коморбідними станами, які найбільш часто зустрічаються у пацієнтів на ХСН та обумовлюють несприятливий прогноз у цій когорті хворих [Lipsic E., van der Meer P. Erythropoietin, iron, or both in heart failure: FAIR-HF in perspective. // *European Journal of Heart Failure*.-2010. - Vol. 12. - P. 104-105]. Анемія спостерігається у одній третині хворих усіх пацієнтів на ХСН, сягає 50-79,1 % у хворих з IV функціональним класом (ФК) згідно класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Анемія, що асоціюється з ХХН, є незалежним фактором ризику смерті протягом року серед пацієнтів на ХСН [Foley R. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. // *Journal of Renal Care*. - 2010. - Vol. 36 (Suppl. 1). - P. 4-8.]. Важливість відносин між ХХН, ХСН та анемією була показана у дослідженні, яке включало більш 1 млн дорослого населення США. Тому своєчасне прогнозування розвитку анемії та попередження її прогресування є важливою задачею сучасної кардіології, нефрології.

На сьогоднішній день висока активність цитокінів у хворих на ХСН привертає увагу дослідників, зростання у першу чергу прозапальної цитокінової ланки розглядається деякими авторами як індуктор анемії на тлі різних патологічних станів, у тому числі і ХСН [Кравчун П.Г., Рынчак П.И., Лапшина Л.А. Распространенность анемии у госпитализированных больных с хронической сердечной недостаточностью. // *Експериментальна і клінічна медицина*. - 2008. - № 2. - С. 117-121.].

Даний спосіб прогнозування анемії у хворих на хронічну серцеву недостатність є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано за прототип.

В основу корисної моделі покладено задачу розширення арсеналу способів прогнозування розвитку анемії у хворих на хронічну серцеву недостатність, що супроводжується хронічною хворобою нирок.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі прогнозування анемії у хворих на хронічну серцеву недостатність шляхом оцінки прозапальної цитокінової ланки, згідно з корисною моделлю, у хворих на хронічну серцеву недостатність, що супроводжується хронічною хворобою нирок, в сироватці крові визначають концентрацію ІЛ-6 і, якщо концентрація ІЛ-6 знаходиться в межах  $16,17 \pm 1,2 - 50,59 \pm 1,8$  пкг/мл, прогнозують розвиток анемії.

Технічний ефект корисної моделі, а саме розширення арсеналу способів прогнозування анемії у хворих на хронічну серцеву недостатність, що супроводжується хронічною хворобою нирок, обумовлений тим, що на сучасному етапі формування анемії на тлі хронічної серцевої недостатності, що супроводжується хронічною хворобою нирок, пов'язують з високою активністю маркерів імунзапалення. Незважаючи на підвищення концентрації еритропоєтину у хворих на хронічну серцеву недостатність, що супроводжується хронічною хворобою нирок, анемія не зникає внаслідок блоку діяльності еритропоєтину на рівні еритробластів запальними цитокінами. Серед них важливі ролі відводяться ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-12. Є дані, що ці цитокіни можуть зменшувати популяцію проеритробластів та знижувати їх проліферативну здатність [Арутюнов Г.П. Анемия у больных с ХСН // *Журнал Сердечная Недостаточность*. - 2003 - Т. 4, № 5 - С. 224-228.]. Цитокіни не тільки впливають на експресію еритропоєтину, а також і на метаболізм заліза, що призводить до так званого ретикулоендотеліального блока заліза з дефектною його доставкою до місця еритропоезу [Арутюнов Г.П. Анемия у больных с ХСН // *Журнал Сердечная Недостаточность*. - 2003 - Т. 4, № 5 - С. 224-228.].

Спосіб виконують наступним чином:

Пацієнту вимірюють показник ІЛ-6. І, якщо концентрація ІЛ-6 знаходиться у межах від  $16,17 \pm 1,2$  до  $50,59 \pm 1,8$  пкг/мл, прогнозують розвиток анемії.

Ефективність способу доказана експериментально. У дослідженні брали участь 129 пацієнтів на ХСН, що супроводжується ХХН.

ФК ХСН встановлювали згідно класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Наявність та стадії ХХН визначали за класифікацією, запропонованою експертами Національного ниркового фонду США (NKF) K/DOQ і у 2005 році затверджену II з'їздом нефрологів України. Ниркову функцію оцінювали за допомогою швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яку розраховували за допомогою формули Cockcroft-Gault. Концентрацію цитокіну ІЛ-1 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів "ИНТЕРЛЕЙКИН-1 - ИФА - БЕСТ" (ЗАО "Вектор-Бест", Новосибирск), цитокін ІЛ-4 - імуноферментним методом з використанням набору "ИНТЕРЛЕЙКИН-4 - ИФА - БЕСТ" (ЗАО "Вектор-Бест", Новосибирск), ІЛ-6 визначали

імуноферментним методом за допомогою набору реагентів "ИНТЕРЛЕЙКИН-6 - ИФА - БЕСТ" (ЗАО "Вектор-Бест", Новосибирск), ІЛ-10 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів "ИНТЕРЛЕЙКИН-10 - ИФА - БЕСТ" (ЗАО "Вектор-Бест", Новосибирск), ІЛ-12 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів "ИНТЕРЛЕЙКИН-12 - ИФА - БЕСТ" (ЗАО "Вектор-Бест", Новосибирск).

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету статистичних програм "Microsoft Excel". Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього, а також межі для кожного показника з досліджуваної когорти хворих. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F-Фішера. Наявність зв'язків між досліджуваними показниками визначено за допомогою кореляцій Спірмена (r).

Результати дослідження представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники еритропоезу, ІЛ-6 та ІЛ-10 у хворих на ХСН з анемією за наявності ХХН

Показник, одиниці вимірювання	Група анемічних хворих на ХСНзХХН(n=71)	Група ХСН та ХХН без анемії (n=58)
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	3,34 $\pm$ 0,06** (3,6 $\pm$ 0,01-2,29 $\pm$ 0,15)	4,61 $\pm$ 0,06
Гемоглобін, г/л	88,87 $\pm$ 1,92** (100,1 $\pm$ 0,8-57,2 $\pm$ 2,9)	135,4 $\pm$ 1,42
КП, Од	0,78 $\pm$ 0,005** (0,8 $\pm$ 0,004-0,76 $\pm$ 0,02)	0,87 $\pm$ 0,003
ШКФ, (мл/хв/1,73м <sup>2</sup> )	51,82 $\pm$ 2,81** (52,6 $\pm$ 2,3-42,01 $\pm$ 1,5)	89,7 $\pm$ 3,52
Інтерлейкін-6, пкг/мл	29,49 $\pm$ 3,24** (16,17 $\pm$ 1,2-50,59 $\pm$ 1,8)	7,406 $\pm$ 0,39
Інтерлейкін-10, пкг/мл	2,17 $\pm$ 0,36* (3,26 $\pm$ 0,9-0,94 $\pm$ 0,05)	4,57 $\pm$ 0,77
Інтерлейкін-1, пкг/мл	5,4 $\pm$ 1,6 (4,4 $\pm$ 1,2-6,9 $\pm$ 1,3)	5,8 $\pm$ 1,8
Інтерлейкін-4, пкг/мл	7,4 $\pm$ 1,2 (6,3 $\pm$ 1,1-8,9 $\pm$ 1,3)	7,9 $\pm$ 1,1
Інтерлейкін-12, пкг/мл	15,2 $\pm$ 1,5 (14,23 $\pm$ 1,2-17,1 $\pm$ 1,2)	14,98 $\pm$ 1,3

Примітка: \* -  $p < 0,05$  при співставленні з групою ХСН без ознак анемії та ХХН, \*\* -  $p < 0,01$  при співставленні з групою ХСН без ознак анемії та ХХН

Для осіб з анемією на тлі хронічної серцевої недостатності та хронічної хвороби нирок визначено вірогідне збільшення концентрації ІЛ-6 та зниження рівня ІЛ-10 порівняно з пацієнтами на хронічну серцеву недостатність та хронічну хворобу нирок, що не мали ознак анемії. Під час вивчення зв'язків з використанням кореляцій Спірмена знайдено негативний зв'язок між показником гемоглобіну та ІЛ-6 ( $r=-0,31$ ). Між ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-12 та гемоглобіном зв'язків визначено не було. Тому саме ІЛ-6 пропонується використовувати як маркер прогнозу розвитку анемії у хворих на хронічну серцеву недостатність, яка супроводжується хронічною хворобою нирок.

Спосіб ілюструють наступні приклади:

Приклад 1. Хворий А., 64 роки, надійшов до кардіологічного відділення зі скаргами на серцебиття, стомлюваність, задишку під час підйому сходами на 1-2 поверх. Вищевказані скарги з'явилися 4 місяці тому, але не лікувався. З анамнезу відомо, що пацієнт страждає діабетичною нефропатією, що розвинулася на тлі цукрового діабету II типу. Встановлено, що протягом останніх 10 років відмічав підвищення артеріального тиску до 180/100 мм рт.ст., але регулярно ліки не приймав.

При об'єктивному обстеженні: Хворий достатньої ваги тіла. Шкіра та слизові оболонки чисті. Над легеньми везикулярне дихання. Тони серця приглушені, ритмічні. Частота серцевих скорочень 90 за хвилину. Артеріальний тиск 160/90 мм рт.ст. Живіт м'який, безболісний. Набряки верхньої третини гомілок.

Хворому проведено обстеження. В клінічному аналізі крові визначено рівень гемоглобіну 130 на  $10^{12}$  /л. Під час аналізу сечі виявлено мікроальбумінурію 50 мг/л. Також у хворого визначено концентрацію ІЛ-6 у сироватці крові натще 29,4 пкг/мл.

Враховуючи отримані дані, хворому встановлений діагноз: Ішемічна хвороба серця.  
5 Атеросклеротичний кардіосклероз. Атеросклероз аорти, коронарних артерій. СН II Б стадії. Гіпертонічна хвороба II стадії, 3 ступеня, ризик високий. Цукровий діабет II типу. Хронічна хвороба нирок: діабетична нефропатія.

Пацієнту призначено терапію згідно стандартів лікування хронічної серцевої недостатності та хронічної хвороби нирок з використанням інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністів рецепторів ангіотензину II, серцевих глікозидів, діуретиків, бета-блокаторів, статинів, антиагрегантів, за показаннями - антиаритмічні препарати.

Проте пацієнт не приймав ліків, які було призначено, рекомендацій не дотримувався. У зв'язку з погіршенням стану у вигляді зростання набряків ніг, задишки потрапив до лікарні через три місяці.

15 При об'єктивному обстеженні: Хворий достатньої ваги тіла. Шкіра та слизові оболонки блідні, чисті. Над легенями везикулярне дихання. Тони серця приглушені, ритмічні. Частота серцевих скорочень 90 за хвилину. Артеріальний тиск 160/90 мм рт.ст. Живіт м'який, безболісний. Набряки верхньої третини гомілок.

20 Хворому проведено обстеження. В клінічному аналізі крові визначено зниження рівня гемоглобіну до 89 на  $10^{12}$ /л. Під час аналізу сечі виявлено мікроальбумінурію 50 мг/л. Також у хворого визначено концентрацію ІЛ-6 у сироватці крові натще 39,1 пкг/мл.

Враховуючи отримані дані, хворому встановлений діагноз: Ішемічна хвороба серця. Атеросклеротичний кардіосклероз. Атеросклероз аорти, коронарних артерій. СН II Б стадії. Гіпертонічна хвороба II стадії, 3 ступеня, ризик високий. Цукровий діабет II типу. Хронічна хвороба нирок: діабетична нефропатія. Вторинна анемія середньої тяжкості.

30 Приклад 2. Хвора А., 74 роки, надійшла до кардіологічного відділення зі скаргами на стомлюваність, задишку під час підйому сходами на 2-3 поверх, набряк ніг. Вищевказані скарги з'явилися 4 роки тому, після перенесеного інфаркту міокарда. Але після виписки додому з лікарні препарати, які було рекомендовано, не приймала. З анамнезу відомо, що пацієнт страждає хронічним пієлонефритом. Встановлено, що протягом останніх 20 років відмічає підвищення артеріального тиску до 160/100 мм рт.ст., але регулярно ліки не приймає.

35 При об'єктивному обстеженні: Хвора зниженої ваги тіла. Шкіра та слизові оболонки дещо бліднуваті, чисті. Над легенями везикулярне дихання. Тони серця приглушені, ритмічні. Частота серцевих скорочень 96 за хвилину. Артеріальний тиск 150/90 мм рт.ст. Живіт м'який, безболісний. Набряки середньої третини гомілок.

Хворій проведено обстеження. В клінічному аналізі крові визначено зниження рівня гемоглобіну до 88 на  $10^{12}$  /л. Під час аналізу сечі виявлено мікроальбумінурію 44 мг/л. Визначено зниження ШКФ до 47,64 мл/хв/1,73 м.

Також у хворой визначено концентрацію ІЛ-6 у сироватці крові натще 30,4 пкг/мл.

40 Враховуючи отримані дані, хворій встановлений діагноз: Ішемічна хвороба серця. Постінфарктний кардіосклероз. Атеросклероз аорти, коронарних артерій. СН II Б стадії. Гіпертонічна хвороба III стадії, 2 ступеня, ризик дуже високий. Хронічна хвороба нирок III стадії: некалькульозний пієлонефрит, гіпертензивна нефропатія. Вторинна анемія середньої тяжкості.

45 Хворій було призначено лікування, якого вони чітко дотримувалася, стан її покращився, зросла толерантність до фізичного навантаження. Через півроку хвора знов потрапила до кардіологічного відділення для планової госпіталізації зі скаргами на стомлюваність, задишку під час підйому сходами на 4 поверх.

50 При об'єктивному обстеженні: Хвора зниженої ваги тіла. Шкіра та слизові оболонки чисті. Над легенями везикулярне дихання. Тони серця приглушені, ритмічні. Частота серцевих скорочень 76 за хвилину. Артеріальний тиск 130/80 мм рт.ст. Живіт м'який, безболісний. Периферійних набряків немає.

Хворій проведено обстеження. В клінічному аналізі крові визначено рівень гемоглобіну 123 на  $10^{12}$ /л. Під час аналізу сечі виявлено мікроальбумінурію 22 мг/л. Також у хворой визначено концентрацію ІЛ-6 у сироватці крові натще 19,1 пкг/мл.

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб прогнозування анемії у хворих на хронічну серцеву недостатність шляхом оцінки прозапальної цитокінової ланки, який **відрізняється** тим, що у хворих на хронічну серцеву недостатність, що супроводжується хронічною хворобою нирок, в сироватці крові визначають концентрацію ІЛ-6 і, якщо концентрація ІЛ-6 знаходиться в межах  $16,17 \pm 1,2$ - $50,59 \pm 1,8$  пкг/мл, прогнозують розвиток анемії.

---

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

---

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