



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87698** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
G01N 33/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 11880**

(22) Дата подання заявки: **09.10.2013**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.02.2014**

(46) Публікація відомостей **10.02.2014, Бюл.№ 3**
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Кулікова Марія Валеріївна (UA),
Ащеулова Тетяна Вадимівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)**

(74) Представник:

Свтушенко Тамара Григорівна

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТОНІЇ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих із поєднаним перебігом артеріальної гіпертонії та цукрового діабету включає моніторинг рівня цитокінів. У хворих із поєднаним перебігом артеріальної гіпертонії та цукрового діабету 2 типу моніторують рівень прозапального цитокіну інтерлейкін-18 та протизапального цитокіну - інтерлейкін-10 та при підвищенні рівня інтерлейкіну-18 на фоні зниження рівня інтерлейкіну-10 прогнозують ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

UA 87698 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до внутрішніх хвороб, і може бути використаною для прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих з поєднаним перебігом артеріальної гіпертонії та цукрового діабету 2 типу.

5 Артеріальна гіпертонія й цукровий діабет досить часто спостерігаються в однієї людини. За статистикою, у хворих цукровим діабетом гіпертонія діагностується в 3 рази частіше, ніж в осіб з нормальним рівнем цукру в крові.

10 При гіпертонії, асоційованій з діабетом, ризики збільшуються. Це пояснюється тим, що прогресування одного із цих захворювань створює в організмі винятково сприятливі умови для виникнення й розвитку іншого. Цукровий діабет призводить до поразки артерій, утворення в них атеросклеротичних бляшок, які утрудняють тік крові, що приводить до підвищення артеріального тиску. Також при діабеті часто страждають нирки, а їх патологія, у першу чергу діабетична нефропатія, також приводить до підвищення тиску. З іншого боку, зниження чутливості клітин до інсуліну провокує розвиток гіпертонічної хвороби. Крім цього фактори, що сприяють розвитку цих захворювань, також дуже схожі. Це малорухомий спосіб життя, надлишкова вага, психологічна напруга й стреси, неправильне харчування.

15 А поєднання гіпертонії й діабету в однієї людини є вкрай несприятливим. По-перше, і те і інше захворювання призводять до поразки судин, провокують розвиток атеросклерозу, інших патологій серцево-судинної системи, з усіма їхніми небезпечними наслідками. По-друге, лікувати гіпертонію при цукровому діабеті набагато складніше.

20 Тому своєчасне та адекватне попередження серцево-судинних ускладнень у хворих із поєднаним перебігом гіпертонії та цукрового діабету ще на етапі ризику їх розвитку є важливою задачею практичної медицини.

25 Стандартним способом прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих із поєднаним перебігом артеріальної гіпертонії та цукрового діабету є моніторинг артеріального тиску. При погіршенні цих показників по відношенню до попередніх прогнозують можливість розвитку пошкодження судин, розвиток атеросклерозу та інших патологій серцево-судинної системи [Шестакова М.В. Метаболічний синдром як вісник розвитку цукрового діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань / М.В. Шестакова, С.А. Бутрова, О.Ю. Сухарева // Терапевтичний архів. - 2007. - № 10. - С. 5-8.].

30 Встановлено, що порушення балансу ліпідів у крові [Гипертония у больных диабетом. Почему так важно активное лечение? / Джордж Бэкрис, Джим Соуэрс, Муррей Эпштейн, Марк Виллиамс // Международный медицинский журнал. - 2000. - № 5] є прогностичним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень при поєднаному перебігу артеріальної гіпертензії та цукрового діабету.

35 Відомо також про кардіальні ефекти цитокінів. При збільшенні відхилення досліджуваних показників цитокінів від норми, або контрольних значень, або попередніх вимірів прогнозують ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у хворого [Ковалева О.Н. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова, С.В. Демьянец. - Харьков, 2007. - 226 с.].

40 Даний спосіб прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих із поєднаним перебігом артеріальної гіпертонії та цукрового діабету є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

45 В основу корисної моделі поставлено задачу розширення арсеналу способів прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень шляхом визначення прогностичного рівня прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих на артеріальну гіпертонію, асоційовану з цукровим діабетом 2 типу.

50 Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих із поєднаним перебігом артеріальної гіпертонії та цукрового діабету, який включає моніторинг рівня цитокінів, згідно з корисною моделлю, у хворих із поєднаним перебігом артеріальної гіпертонії та цукрового діабету 2 типу монітують рівень прозапального цитокіну - інтерлейкін-18 та протизапального цитокіну - інтерлейкін-10 та при підвищенні рівня інтерлейкіну-18 на фоні зниження рівня інтерлейкіну-10 прогнозують ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

55 Технічний ефект корисної моделі, а саме розширення арсеналу способів прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень шляхом визначення прогностичного рівня прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих на артеріальну гіпертонію, асоційовану з цукровим діабетом 2 типу, обумовлений тим, що їх дисбаланс є прогностичним маркером ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

Спосіб виконують наступним чином: у хворих із поєднаним перебігом артеріальної гіпертонії та цукрового діабету 2 типу монітують рівень прозапального цитокіну - інтерлейкін-18 та протизапального цитокіну - інтерлейкін-10. При підвищенні рівня інтерлейкіну-18 на фоні зниження рівня інтерлейкіну-10 прогнозують ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

Ефективність способу доказана експериментально.

Обстежено 103 пацієнта з артеріальною гіпертонією (АГ), яких було розділено на групи залежно від наявності у них цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Першу групу становили 73 пацієнти з АГ: 40 (55 %) жінок та 31 (45 %) чоловіків. Вік обстежених коливався від 32 до 69 років. До другої групи було включено 30 хворих на АГ з супутнім ЦД 2 типу: 19 (63 %) жінок та 11 (37 %) чоловіків. Вік хворих цієї групи коливався від 52 до 80 років. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб, вік яких коливався від 41 до 65 років.

Всім хворим було проведено комплексне загальне клінічне та лабораторно-інструментальне дослідження. Верифікацію діагнозу, визначення стадії та ступеня артеріальної гіпертензії виконували згідно критеріям, що були рекомендовані в 2007 р. Європейським товариством артеріальної гіпертензії та Європейським товариством кардіологів [2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 1462-1536.].

Порушення вуглеводного обміну виявляли шляхом визначення рівня глюкози в плазмі крові натще глюкозооксидантним методом [Genuth S. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus / Genuth S., Alberti K. G., Bennett P, [et al.] // Diabetes Care. - 2003. - 26. - P. 3160-3167.]. Глікозильований гемоглобін (HbA_{1c}), як інформативний маркер глікемічного профілю, вимірювали біохімічним методом за допомогою реакції з тіобарбітуровою кислотою. Імуноферментним методом визначали рівень інсуліну з використанням набору фірми "DRG Instruments GmbH" (Німеччина).

Інсулінорезистентність оцінювали за критерієм НОМА: $\text{НОМА} = \text{концентрація інсуліну (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)} / 22,5$.

Було досліджено рівні прозапального (інтерлейкін-18) та протизапального (інтерлейкін-10) цитокінів. Для визначення рівня інтерлейкіну-18 застосовували набір реагентів "Human interleukin 18, IL-18 ELISA Kit catalog number: E0064h" (Японія), інтерлейкіну-10 - "Вектор Бест" (Росія).

Статистична обробка отриманих даних проводилась з використанням непараметричних методів статистики за допомогою пакета аналізу статистичної програми "STATISTICA 8.0". Результати представлялись у вигляді Me (Q₂₅-Q₇₅), де Me - медіана (50-й процентиль), Q₂₅ та Q₇₅-25-й і 75-й проценти відповідно (верхній і нижній квартилі). Для порівняння результатів використовували критерій Манна-Уїтні, медіанний тест. Для оцінки міри залежності використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Нульову гіпотезу відкидали при рівні достовірності ($p < 0,05$).

В ході аналізу показників периферичної гемодинаміки встановлено, що показники систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) у пацієнтів обох груп достовірно відрізняються порівняно із контрольною групою. При оцінці вуглеводного обміну виявлено, що пацієнти достовірно не відрізнялись за показниками глюкози, що свідчить про компенсацію ЦД 2 типу у хворих 2 групи.

Результати порівняльного аналізу показників, що вивчалися наведено у таблиці.

Таблиця

Порівняльна характеристика показників, що вивчалися, Me (Q₂₅-Q₇₅) та достовірність розбіжностей (p) між показниками у обстежених хворих (критерій Манна-Уїтні)

| Показники | 1 група АГ | 2 група АГ та ЦД 2 типу | Контрольна група | P (за критерієм Манна - Уїтні) |
|------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| САТ, мм рт.ст. | 156,00 (144,00-170,00) | 154,00 (144,00-172,00) | 132,50 (130,00-140,00) | 0 |
| ДАТ, мм рт.ст. | 98,00 (94,00-108,00) | 98,00 (92,00-108,00) | 80,00 (78,00-90,00) | 0 |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,90 (4,30-5,37) | 4,77 (4,39-5,36) | 4,87 (4,25-5,32) | >0,05 |
| Інсулін, мкОД/мл | 8,79 (7,70-13,59) | 8,61 (7,78-10,00) | 11,07 (8,46-26,45) | 0,0262 |

Продовження таблиці

Порівняльна характеристика показників, що вивчалися, Me (Q₂₅-Q₇₅) та достовірність розбіжностей (p) між показниками у обстежених хворих (критерій Манна-Уїтні)

| Показники | 1 група АГ | 2 група АГ та ЦД 2 типу | Контрольна група | P (за критерієм Манна - Уїтні) |
|-----------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| HbA _{1c} , % | 6,77 (4,80-7,75) | 6,32 (4,90-7,30) | 5,35 (4,90-6,93) | >0,05 |
| НОМА | 2,07 (1,56-3,02) | 2,08 (1,62-2,98) | 2,44 (1,59-6,26) | >0,05 |
| ІЛ-10, пг/мл | 90,40 (88,50-90,80) | 77,40 (75,50-93,30) | 61,75 (61,30-62,40) | 0 |
| ІЛ-18, пг/мл | 177,00 (170,00-184,00) | 170,00 (149,00-203,00) | 139,00 (130,00-140,00) | 0 |

За результатами дослідження рівні цитокінів значно змінюються у всіх хворих на артеріальну гіпертензію залежно від наявності цукрового діабету 2 типу. В обох групах показники інтерлейкіну-10 та інтерлейкіну-18 вище ніж у

контрольній групі. Медіани інтерлейкіну-10 у хворих першої групи (хворі на артеріальну гіпертензію) та хворих 2 групи (хворі на артеріальну гіпертензію у поєднанні з цукровим діабетом) становили відповідно 90,4 пг/мл та 77,4 пг/мл. Медіана інтерлейкіну-18 у хворих першої та другої групи становила відповідно 177 пг/мл та 170 пг/мл.

При проведенні кореляційного аналізу встановлено достовірну позитивну залежність між показниками глюкози та інтерлейкіну-18 ($r = 0,57$; $p < 0,05$) у пацієнтів контрольної групи. Рівень інсуліну в осіб контрольної групи прямо залежав від інтерлейкіну-10 ($r = 0,34$; $p < 0,05$). Таким чином встановлено, що при зростанні рівнів глюкози та інсуліну спостерігається підвищення продукції цитокінів - інтерлейкіну-10 та інтерлейкіну-18, тобто активується запальний процес.

Згідно з отриманими даними, спостерігалось значне підвищення рівнів інтерлейкіну-10 та інтерлейкіну-18 у хворих на артеріальну гіпертензію, що може свідчити про участь імунзапалення у патогенезі артеріальної гіпертензії. Однак, у групі хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з цукровим діабетом на фоні підвищення рівня прозапального цитокіна (інтерлейкіну-18), відмічається, що рівень протизапального цитокіну (інтерлейкіну-10) значно зменшується. Тобто, цитокіновий профіль у хворих на артеріальну гіпертензію, що асоційована з цукровим діабетом 2 типу, зміщений у бік прозапальної ланки.

Було встановлено наступне: рівні цитокінів у хворих на артеріальну гіпертензію значно змінюються в залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу; збільшення утворення прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-18) супроводжується достовірним зниженням продукції протизапальних цитокінів (інтерлейкіну-10) у хворих на артеріальну гіпертензію, асоційовану з цукровим діабетом 2 типу, що засвідчує зниження гуморального імунітету; існує залежність між показниками глюкози та інтерлейкіну-18 ($r = 0,57$; $p < 0,05$) та рівнями інсуліну та інтерлейкіну-10 ($r = 0,34$; $p < 0,05$), що свідчить про вплив цитокінів на розвиток подальшого ЦД 2 типу.

Таким чином, синергізм даних факторів та кожен окремо, як було встановлено клінічними дослідженнями, є маркерами ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію, асоційовану з цукровим діабетом 2 типу.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб прогнозування ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих із поєднаним перебігом артеріальної гіпертонії та цукрового діабету, який включає моніторинг рівня цитокінів, який **відрізняється** тим, що у хворих із поєднаним перебігом артеріальної гіпертонії та цукрового діабету 2 типу моніторують рівень прозапального цитокіну інтерлейкін-18 та протизапального цитокіну - інтерлейкін-10 та при підвищенні рівня інтерлейкіну-18 на фоні зниження рівня інтерлейкіну-10 прогнозують ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.
- 10

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