



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **86387**

(13) **U**

(51) МПК

**G01N 33/49** (2006.01)

**G01N 33/53** (2006.01)

**G01N 33/68** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 08752**

(22) Дата подання заявки: **12.07.2013**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **25.12.2013**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.12.2013, Бюл.№ 24**

(72) Винахідник(и):

**Никула Тарас Денисович (UA),  
Бичков Олег Анатолійович (UA),  
Бичкова Ніна Григорівна (UA),  
Мойсеєнко Валентина Олексіївна (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,  
бульвар Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)**

**(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ,  
ПОЄДНАНУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

(57) Реферат:

Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з метаболічним синдромом включає дослідження сироватки крові до та після лікування, визначають концентрацію та розмір циркулюючих імунних комплексів. При збільшенні після лікування концентрації великомолекулярних та зменшенні середньо- та дрібномолекулярних циркулюючих імунних комплексів оцінюють ефективність лікування.

**UA 86387 U**



Корисна модель належить до медицини, зокрема до терапії, кардіології, клінічної імунології та сімейної медицини, і призначена для оцінки ефективності лікування артеріальної гіпертензії, поєднаної з метаболічним синдромом.

Численними дослідженнями доведено, що на даний час проблема серцево-судинних захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії, що найбільш часто зустрічається, залишається однією із найважливіших в сучасній медицині. Особливе місце ця проблема посідає в Україні, де смертність від серцево-судинних захворювань становить понад 60 % в структурі загальної смертності, а тривалість життя одна із найкоротших у Європі [1]. Зв'язок артеріальної гіпертензії із захворюваністю і смертністю від серцево-судинної патології був чітко доведений у класичному Фремінгемському та багатьох інших дослідженнях. При зростанні рівнів систолічного і діастолічного артеріального тиску достовірно підвищується ризик виникнення інфаркту міокарда, інсульту, хронічної недостатності кровообігу, захворювань нирок, збільшується і загальна смертність.

Метаболічний синдром - це кластер факторів, які асоційовані з підвищенням ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань та цукрового діабету. Метаболічний синдром - це одна із найбільш актуальних проблем сучасної терапії, який являє собою поєднання абдомінального ожиріння, гіперглікемії, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, порушення системи гемостазу і хронічного субклінічного запалення, основою патогенезу якого є феномен інсулінорезистентності [2]. Основними "метаболічними факторами ризику" є атерогенна дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, підвищений рівень глюкози плазми, протромботичний стан та прозапальний стан.

В результаті поєднання патологічних процесів відбувається пошкодження ендотелію, який втрачає протизапальні, антиоксидантні, антитромбогенні властивості, внаслідок чого порушується перфузія крові та розвивається гіпоксія тканин [3].

Однією з причин тяжкого перебігу захворювання у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, поєднаною з метаболічним синдромом є порушення стану імунної системи [4, 5]. Так хворі на артеріальну гіпертензію мають підвищений рівень прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-1, ІЛ-2, ФНП- $\alpha$ , С-реактивний протеїн (СРП) та підвищений рівень молекул адгезії, які впливають на стан мікроциркуляції, периферичну та каротидну гемодинаміку, сприяють погіршенню перебігу та виникненню ускладнень артеріальної гіпертензії з розвитком вторинної імунної недостатності [6]. Зміни в імунній системі характеризуються зниженням як абсолютної, так і відносної кількості Т-лімфоцитів, порушенням їх функціональної активності, що, в свою чергу, призводить до формування аутоімунного процесу з подальшим утворенням циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Останні в залежності від їх розміру та активності фагоцитарної системи пацієнта можуть або знаходитись в циркуляції, або фіксуватись у тканинах ендотелію судин, а при приєднанні до антитіл (Ig M та Ig G), що входять до складу ЦІК, комплекменту, викликати його активацію і, таким чином, сприяти запуску пошкоджуючого патологічного процесу, активність якого значно зростає при порушенні елімінації ЦІК із організму в результаті зниження фагоцитарної активності нейтрофілів та блокування патогенними ЦІК CD 2 та CD 3 рецепторів на Т-лімфоцитах [7].

Найбільшу пошкоджуючу дію виявляють патогенні ЦІК середнього (середньомолекулярні з константою седиментації 11-19 S) та малого (дрібномолекулярні з константою седиментації < 11 S) розміру, які утворюються при надлишку антигену та характеризуються тривалою циркуляцією та високою комплементактивуною здатністю [7].

Існуючі на даний час способи оцінки ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з метаболічним синдромом, відсутні, а лише артеріальна гіпертензія або метаболічний синдром без їх поєднання не дозволяють повною мірою оцінити результат проведеного лікування.

Так відомий спосіб прогнозування та контролю ефективності лікування гіпертонічної хвороби, що включає біохімічне дослідження крові в процесі лікування, при якому як біохімічні критерії використовують активність хімази і  $\alpha$ -1-інгібітору протеаз ( $\alpha$ -1-ІП) у сироватці крові, за значенням яких до лікування прогнозують ефективність призначення інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту при активності хімази менш 11,3 % і/або  $\alpha$ -1-ІП більш 7,4 г/л, про ефективність лікування судять при досягненні активності хімази нормального значення (11,3 $\pm$ 2,3 %) [8].

Проте даний спосіб лише забезпечує можливість прогнозувати ефективність призначення і-АПФ до лікування хворих на гіпертонічну хворобу, але не дозволяє адекватно оцінити ефективність лікування хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з метаболічним синдромом.

Відомий також спосіб "Процес медикаментозної корекції мікрозапалення, асоційованого з інсулінорезистентністю, у хворих на артеріальну гіпертензію", у якому до призначення різних груп препаратів визначають такі ознаки метаболічних порушень, як абдомінальний тип ожиріння, наявність чи відсутність інсулінорезистентності, порушення вуглеводного обміну, встановлюють наявність чи відсутність дисліпідемії за кількісними змінами ліпопротеїдів крові, проводять добовий моніторинг артеріального тиску, який відрізняється тим, що у хворих на артеріальну гіпертензію, які мають інсулінорезистентність, додатково проводять визначення в крові ФНП-α та С-РП і при підвищенні рівня ФНП-α більше 6,7 пг/мл, С-РП більше 1,9 мг/л призначають АК III покоління лерканідипін, БРА II кандесартан, аторвастатин та метформін протягом 2 місяців у терапевтично ефект їх дозах [9].

Проте даний спосіб дозволяє детально оцінити та визначити основні ознаки метаболічних порушень у хворих із артеріальною гіпертензією та інсулінорезистентністю, але не дозволяє оцінити ефективність проведеного лікування у хворих з поєднаною патологією.

З огляду на вищезазначене очевидно, що вирішення проблеми оцінки ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з метаболічним синдромом, є надзвичайно актуальним.

Задача, яку вирішує корисна модель, що заявляється, полягає у створенні ефективного способу оцінки ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з метаболічним синдромом, який би дозволив отримати найбільш достовірні дані, був більш простим у виконанні, швидким у плані проведення дослідження та не потребував значних коштів на реактиви.

Технічний результат, що досягається корисною моделлю, полягає у дослідженні в сироватці крові концентрації циркулюючих імунних комплексів різного розміру із визначенням вмісту найбільш патогенних ЦІК середнього та малого розміру.

За доступними літературними даними такий спосіб оцінки ефективності лікування артеріальної гіпертензії, поєднаної з метаболічним синдромом, не відомий.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який включає дослідження крові, згідно з корисною моделлю, до та після лікування досліджують сироватку крові, визначають концентрацію та розмір циркулюючих імунних комплексів і при збільшенні після лікування концентрації великомолекулярних та зменшенні середньо- та дрібномолекулярних циркулюючих імунних комплексів оцінюють ефективність лікування.

Спосіб здійснюється наступним чином.

Для проведення дослідження у хворого беруть кров із вени до та після лікування. Кров в кількості 2 мл центрифугують при 1500 об/хв. протягом 10 хвилин і після цього - знімають сироватку крові. Досліджувану сироватку розливають в 1, 2, 3 та 4 пробірки, як зображено на схемі. Для дослідження готують боратний буфер з рН = 8,4; для чого до 55 мл 1,24 % розчину борної кислоти додають 45 мл 1,9 % розчину бури і доводять об'єм до 1 л. На основі боратного буфера готують 2,5 %, 3,75 % та 7,0 % розчини поліетиленгліколю (ПЕГ) - 6000. За допомогою 2,5 % розчину ПЕГ визначають концентрацію великомолекулярних ЦІК, 3,75 % - середньомолекулярних, 7,0 % - дрібномолекулярних. Після приготування розчинів їх послідовно додають до сироватки крові в кількості, як зображено на схемі [10].

Схема постановки:

I пробірка	II пробірка	III пробірка	IV пробірка
Контроль	Дослідні		
0,1 мл сироватки + 2,9 мл боратного буфера	0,1 мл сироватки + 0,2 мл боратного буфера + 2,7 мл ПЕГ 2,5 % розчину	0,1 мл сироватки + 0,2 мл боратного буфера + 2,7 мл ПЕГ 3,75 % розчину	0,1 мл сироватки + 0,2 мл боратного буфера + 2,7 мл ПЕГ 7,0 % розчину

Після внесення до пробірок всіх інгредієнтів вміст перемішати. Проби інкубуємо 1 годину при кімнатній температурі, після чого проводимо визначення концентрації ЦІК на спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм у кюветі 1×1 см<sup>3</sup> за оптичною густиною відповідних зразків. Отриманий на спектрофотометрі результат відповідає концентрації ЦІК в одиницях екстинкції, а після його множення на тисячу - отримували кількість ЦІК в умовних одиницях в 100 мл сироватки крові за формулою:

$$\text{ЦІК} = (E_1 - E_0) \times 1000, \text{ де } E_1 - \text{дослід, } E_0 - \text{контроль.}$$

Конкретні приклади виконання.

Приклад 1. Хворий З., 41 р. Перебував на стаціонарному лікуванні з діагнозом: Артеріальна гіпертензія I стадії. Метаболічний синдром. Хворіє на артеріальну гіпертензію протягом 2,5-3 років. У пацієнта спостерігався 1 ступінь підвищення АТ - (САТ-155 мм. рт. ст., ДАТ - V5 мм. рт. ст.). Ураження органів-мішеней у даного хворого не спостерігалось: було відсутнє генералізоване звуження артерій сітківки, відсутня гіпертрофія лівого шлуночка (ТМШП за даними Ехо-КГ складала 9,7 тмм, ТЗСЛШ - 9,4 мм), рівень креатиніну складав 86,5 мкмоль/мл, а швидкість клубочкової фільтрації - 75,0 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Метаболічний синдром у даного хворого проявився: явищами абдомінального ожиріння - окружність талії 105 см; артеріальною гіпертензією I стадії із 1 ступенем підвищення артеріального тиску - САТ-155 мм рт. ст., ДАТ - 95 мм рт. ст., порушеннями ліпідного обміну у вигляді зниження вмісту ХС ЛПВЩ до 0,8 ммоль/л та підвищення рівня ТГ до 2,1 ммоль/л. Метаболічний синдром був верифікований на основі поєднання абдомінального ожиріння із артеріальною гіпертензією, порушеннями ліпідного обміну. Збільшення маси тіла із переважно абдомінальним типом відкладення жиру спостерігалось прогредієнтно впродовж 4 років. Пацієнт раніше не контролював показники ліпідного та вуглеводного обмінів. Отримувал призначене лікування антигіпертензивними препаратами - квінаприл по 20 мг 1 раз на добу та аторвастатин по 10 мг на добу.

В імунограмі до лікування рівень циркулюючих імунних комплексів становив: середнього розміру - 55,8 ум.од., малого - 25,6 ум.од., великого розміру - 19,5 ум.од. Імунограма після лікування: рівень середньомолекулярних ЦІК становив 35,4 ум.од., дрібномолекулярних - 13,5 ум.од., великомолекулярних - 51,6 ум.од.

Приклад 2. Хворий В., 51 р. Перебував на стаціонарному лікуванні з діагнозом: Артеріальна гіпертензія II стадії. Метаболічний синдром. Тривалість захворювання на артеріальну гіпертензію як складову МС у даного пацієнта складала 13 років, ожиріння I ст. із переважно абдомінальним типом відкладення жиру спостерігалось впродовж 5 років. Призначеної дієти із виключенням великої кількості жирів та вуглеводів, які легко засвоюються, пацієнт не дотримувався, антигіпертензивні препарати приймав нерегулярно. Метаболічний синдром у даного хворого проявився: явищами абдомінального ожиріння - окружність талії 107 см на тлі загального ожиріння I ст (індекс маси тіла 31,2 кг/м<sup>2</sup>), артеріальною гіпертензією II стадії із 2 ступенем підвищення артеріального тиску - САТ-175 мм рт. ст., ДАТ - 108 мм рт. ст. із ознаками ураження органів-мішеней - гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ТМШП за даними Ехо-КГ складала 12,4 мм, ТЗСЛШ - 12,1 мм); порушеннями ліпідного обміну у вигляді зниження вмісту ХС ЛПВЩ до 0,6 ммоль/л та підвищення рівня ТГ до 2,7 ммоль/л; порушенням толерантності до вуглеводів - гіперглікемія натще 6,7 ммоль/л, постпрандіальна глікемія 9,6 ммоль/л. Отримувал лікування антигіпертензивними препаратами - квінаприл по 20 мг 2 раз на добу, карведілол по 12, 5 мг 2 рази на добу, аторвастатин по 10 мг 1 раз на добу.

В імунограмі до лікування рівень циркулюючих імунних комплексів становив: середнього розміру - 53,6 ум.од., малого - 23,3 ум.од., великого розміру - 25,5 ум.од. В імунограмі після лікування рівень середньомолекулярних ЦІК становив - 32,7 ум.од., дрібномолекулярних - 12,2 ум.од., великомолекулярних - 57,9 ум.од.

Проведені дослідження після етапу лікування показують вірогідне зниження концентрації ЦІК малого та середнього розміру як найбільш патогенних чинників, та зростання рівня ЦІК великого розміру, які елімінуються з організму через клітини Купфера і не зашкоджують пацієнту. Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері з використанням пакету прикладних програм Microsoft XP "Excel".

По запропонованому способу було обстежено 120 хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з метаболічним синдромом, і отримані результати виявили високу інформативність запропонованого способу в порівнянні зі способом-прототипом (табл. 1). Контрольну групу склали 35 здорових осіб, рандомізованих за віком та статтю. Діагноз артеріальна гіпертензія та її стадію встановлювали згідно до Наказу № 436 від 03.07.2006 року та згідно рекомендацій Асоціації кардіологів України 2008, 2010 рр. Діагноз метаболічний синдром встановлювався на підставі детального анамнестичного, клінічного, лабораторного та інструментального методів дослідження при виявленні основних критеріїв синдрому за рекомендаціями Міжнародної Діабетологічної Федерації (IDF), Враховуючи багатокомпонентність метаболічного синдрому, його неоднорідність та те, що пацієнт з метаболічним синдромом - це хворий високого ризику розвитку серцево-судинних подій, терапія таких хворих була комплексною і включала, як правило, декілька препаратів. Хворим призначали інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (квінаприл в добовій дозі 20-40 мг), блокатор  $\alpha$  та  $\beta$  адренергічних рецепторів (карведілол в добовій дозі 12,5-25 мг), статини (аторвастатин в добовій дозі 10 мг).

Імунологічне обстеження проводилося двічі: до лікування та через 4-6 місяців постійної терапії, результати якого наведено в табл.

Таблиця

Зміна концентрації ЦІК різного молекулярного розміру в динаміці лікування хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з метаболічним синдромом ( $M \pm m$ )

Досліджувані параметри	До лікування (n=120)	Після лікування (n=120)	Контрольна група (n=35)
ЦІК великого розміру, ум.од	19,73±0,98 *	52,96±2,48 **	51,7±3,17
ЦІК середнього розміру, ум.од	69,74±2,38 *	32,45±1,19 **	34,54±2,02
ЦІК малого розміру, ум.од	34,87±1,42 *	12,53±0,61 **	10,94±1,13

Примітки: \* - достовірність різниці показників порівняно з контрольною групою ( $p < 0,01$ );

\*\* - достовірність різниці показників до та після лікування ( $p < 0,01$ ).

n - кількість обстежених хворих

Перевагою запропонованого способу є те, що визначення концентрації ЦІК різного розміру дозволяє оцінити стан організму хворого на артеріальну гіпертензію, поєднану з метаболічним синдромом. Запропонований спосіб є високоінформативним, не є трудомістким, виконання методики займає мало часу (всього 2 години), не потребує використання дорогих реактивів та обладнання.

Джерела інформації:

1. Руководство по кардиологии / под ред. В.Н. Коваленко. - К.: Морион, 2008. - 1404 с.
2. Мамедов М.Н. Значимость метаболического синдрома в клинической практике: диагностические основы и пути медикаментозной коррекции / М.Н. Мамедов // Новости медицины и фармации. - 2007. - № 10. - С. 16-17.
3. Relation of C-reactive protein to oxidative stress and to endothelial activation in essential hypertension / S. Cottone, G. Mule, E. Nardi [et al.] // Am. J. Hypertens. - 2006. - Vol. 19, № 3. - P. 313-318.
4. Соломатіна Л.В. Імунологічний статус та ремоделювання серця у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів / Л.В. Соломатіна // Вісник проблем біології і медицини. - 2005. - № 4. - С. 98-104.
5. Соломатіна Л.В. Особливості фагоцитарної реактивності нейтрофілів у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів / Л.В. Соломатіна // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2005. - Т. 5, № 4 (12). - С. 42-44.
6. Кулішов С.К. Значення прозапальних факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби / С.К. Кулішов, Є.О. Воробйов, Л.В. Соломатіна // Укр. Мед. Часопис - 2007. - № 4 (60). - С. 53-55.
7. Бирюков А.А. Патогенетическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных с сочетанной хронической соматической патологией / А.А. Бирюков // Імунологія та алергологія. - 2007. - № 2. - С. 81-82.
8. Патент № 38056, А G 01 N33/48, Спосіб прогнозування та контролю ефективності лікування гіпертонічної хвороби / Самохіна Л.Н., Гольдрін Є.М.; заявник та патентовласник Самохіна Л.Н., Гольдрін Є.М. № 2000052922; заявл. 23.05.2000; опубл. 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001. - 6 с.
- 9 Патент № 44748, МПК (2009) A61B 5/021, A61B 5/02, G01N 33/48, G01N 33/48 Процес медикаментозної корекції мікрозапалення, асоційованого з інсулінорезистентністю, у хворих на артеріальну гіпертензію/ Оринчак М.А., Гаман І.О.; заявник та патентовласник Оринчак М.А., Гаман І.О., № u200905073; заявл. 22.05.2009; опубл. 12.10.2009, Бюл. № 19, 2009. - 6 с.
10. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylenglycol precipitation / V. Haskova, J. Kastik, L. Riha [et al.] // Immunol. Forsch. - 1977. - Bd. - 154. - № 4. - P. 399-486.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з метаболічним синдромом, що включає дослідження крові, який **відрізняється** тим, що до та після лікування досліджують сироватку крові, визначають концентрацію та розмір циркулюючих імунних комплексів і при збільшенні після лікування концентрації великомолекулярних та

зменшенні середньо- та дрібномолекулярних циркулюючих імунних комплексів оцінюють ефективність лікування.

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

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