



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **87114**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/68 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 08745**

(22) Дата подання заявки: **16.08.2013**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **27.01.2014**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **27.01.2014, Бюл.№ 2**

(72) Винахідник(и):

**Бичкова Ніна Григорівна (UA),
Никула Тарас Денисович (UA),
Бичков Олег Анатолійович (UA),
Хайтович Микола Валентинович (UA),
Бичкова Світлана Анатоліївна (UA),
Ахтемійчук Ольга Сергіївна (UA)**

(73) Власник(и):

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

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

(57) Реферат:

Спосіб контролю ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з метаболічним синдромом включає дослідження крові. Крім цього, до та після лікування досліджують сироватку крові, визначають сироватковий вміст прозапальних цитокінів - фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і при зниженні їх концентрації після лікування до значень, які не відрізняються від норми, оцінюють лікування як ефективне.

UA 87114 U

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

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. Хворі на метаболічний синдром найбільш часто зустрічаються в загально терапевтичній практиці і можуть знаходитися під спостереженням різних спеціалістів: терапевтів, кардіологів, гастроентерологів, ендокринологів [1, 2].

Ефективність надання лікувально-профілактичної допомоги хворим на артеріальну гіпертензію, поєднану з метаболічним синдромом, визначається переважно повноцінною діагностикою захворювання та компетентним підбором методів лікування.

Однією з причин тяжкого перебігу захворювання у пацієнтів з артеріальною гіпертензією поєднаною з метаболічним синдромом, є порушення стану імунної системи [3]. Так, хворі на артеріальну гіпертензію мають підвищений рівень прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-1, ІЛ-2, ФНП-α, 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 [3].

Оскільки артеріальна гіпертензія є складовою метаболічного синдрому ймовірно, що порушення в імунній системі будуть аналогічні, проте більш виражені внаслідок того, що при метаболічному синдромі патогенетичними ланками є інсулінорезистентність, дисліпідемія та порушення вуглеводного обміну, які теж чинять вплив на стан імунної системи. В літературі існують поодинокі дані про зміни в імунній системі у хворих з метаболічним синдромом [4, 5]. Порушення в імунній системі при всіх захворюваннях, які проявляються явищами атеросклеротичного запалення, характеризуються значними змінами функціонального стану імунокомпетентних клітин, зокрема дисбалансом імунних факторів захисту та агресії, в тому числі про- та протизапальних цитокінів, вірогідним підвищенням рівня циркулюючих імунних комплексів та зниженням фагоцитарної активності нейтрофілів, внаслідок чого розвивається порушення елімінації ЦІК з організму [6, 7].

Численними дослідженнями встановлено, що високий артеріальний тиск є причиною хронічного запалення [8], в результаті чого хворі на артеріальну гіпертензію мають підвищений рівень прозапальних цитокінів [8, 9], таких як інтерлейкін (ІЛ) ІЛ-6, ІЛ-8, адгезивні молекули, ФНП-α, С-реактивний протеїн (СРП). Визначений вплив цих факторів на стан мікроциркуляції, периферичну та каротидну гемодинаміку, розвиток атеросклерозу [10].

В експериментальних дослідженнях доведено, що підвищення артеріального тиску є достатнім стимулом для підвищення ендогенної продукції ФНП-α, а короточасне гемодинамічне перенавантаження тиском, а також пасивне розтягнення міокарду обумовлюють підвищення біосинтезу ФНП-α кардіоміоцитами.

Серце є органом-мішенню для ФНП-α, що підтверджується підвищенням рівня цитокіна при патологічних станах, які супроводжуються дисфункцією лівого шлуночка. Кардіальне ураження високим артеріальним тиском активує імунокомпетентні клітини - макрофаги, лімфоцити, які починають продукувати надмірну кількість цитокінів, у тому числі ФНП-α. Підвищена концентрація цього цитокіна може впливати як на гіпертрофію кардіоміоцитів, так і на стан екстрацелюлярного матриксу серця. Підвищення рівнів ІЛ-6 та ФНП-α потенціює ефекти СРП на пружність судин.

Для хворих на артеріальну гіпертензію характерне підвищення утворення мононуклеарами ІЛ-1, посилення запальних процесів судин, підвищення ризику появи атеросклерозу, ішемічної хвороби серця [9].

За даними чисельних дослідників встановлена роль ІЛ-1, ІЛ-2, ФНП-α, ІЛ-6 в перебігу та виникненні ускладнень при артеріальній гіпертензії, що сприяють розвитку атеросклерозу судин; підвищений сироватковий рівень прозапальних цитокінів - ІЛ-1 α, ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП-α з високою достовірністю сприяє погіршенню перебігу та виникненню ускладнень артеріальної гіпертензії з розвитком вторинної імунної недостатності. Підвищення рівнів СРП, ФНП-α та лейкоцитів сприяє переходу передгіпертензивного стану в артеріальну гіпертензію.

При прогресуванні артеріальної гіпертензії запальні процеси в судинах сприяють ураженню органів-мішеней [11].

Отже, проблема поєднаної патології, а саме артеріальної гіпертензії та метаболічного синдрому, є надзвичайно актуальною. Це зумовлено тим, що при артеріальній гіпертензії

обтяжений різними факторами ризику, спостерігається потенціювання порушень ліпідного та вуглеводного обміну, ризик розвитку атеросклерозу, активація системи прозапальних цитокінів. В результаті поєднання патологічних процесів відбувається пошкодження ендотелію, який втрачає протизапальні, антиоксидантні, антитромбогенні властивості, внаслідок чого порушується перфузія крові та розвивається гіпоксія тканин [6].

Існуючі на даний час способи контролю 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 α -1-інгібітору протеаз (α -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 α -1-ІП більш 7,4 г/л, про ефективність лікування судять при досягненні активності хімази нормального значення ($11,3 \pm 2,3$ %) [12].

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 при її поєднанні з метаболічним синдромом.

З огляду на вищезазначене очевидно, що вирішення проблеми контролю ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію при її поєднанні з метаболічним синдромом є надзвичайно актуальним.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, вибраний як прототип є спосіб прогнозування відновлення втрачених функцій у хворих з наслідками ішемічного інсульту [13].

Даний спосіб базується на визначенні в сироватці крові хворих з наслідками ішемічного інсульту рівнів фактора некрозу пухлин, інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-6 і при зниженні фактора некрозу пухлин нижче $52,02 \pm 4,7$, інтерлейкіну-4 нижче $45,02 \pm 4,6$, інтерлейкіну-6 нижче $7,0 \pm 0,96$ та підвищенні вмісту протизапального інтерлейкіну-4 від $137,02 \pm 9,1$ і вище — оцінюють ефективність лікування та прогнозують можливість відновлення втрачених функцій.

Проте даний спосіб не може бути використаний для оцінки ефективності лікування хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з метаболічним синдромом, оскільки дає можливість оцінити цитокіновий статус лише у хворих на артеріальну гіпертензію, а саме на одне із її ускладнень - ішемічний інсульт.

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 був швидким, точним, інформативним та дозволив отримати найбільш достовірні дані, які б сприяли адекватній оцінці результатів проведеного лікування.

Технічний результат, що досягається від вирішення задачі, на відміну від прототипів полягає у підвищенні точності контролю ефективності лікування за рахунок дослідження в сироватці крові концентрації прозапальних цитокінів - ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6 - та можливості призначення в подальшому адекватної терапії хворим на поєднану патологію, а саме артеріальну гіпертензію та метаболічний синдром.

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

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі що включає дослідження крові, згідно корисної моделі досліджують до та після лікування сироватку крові, визначають сироватковий вміст прозапальних цитокінів - фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і при зниженні їх концентрації після лікування до значень, які не відрізняються від норми, оцінюють лікування як ефективне. Спосіб, що заявляється, здійснюється наступним чином. Для проведення дослідження у хворого беруть кров (венозну) до та після лікування в кількості 5 мл. Кров центрифугують при 1500 об/хв протягом 10 хвилин і після цього - знімають сироватку крові. В досліджуваній сироватці крові до та після лікування визначають вміст ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6 за допомогою сертифікованих в Україні наборів реагентів для імуноферментного аналізу Pro Con TOB "Протеиновый контур" (Росія). Стандартний протокол аналізу:

1. В лунки планшета А1-Д1 вносять по 100 мкл стандартів ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6 із відомою концентрацією, в лунку Е1 вносять 100 мкл буфера (нульовий стандарт, в решту лунок вносять по 100 мкл сироваток для тестування).

2. Інкують 1 годину при $t+37^{\circ}\text{C}$ при безперервному струшуванні 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 та вуглеводного обмінів. Збільшення маси тіла із переважно абдомінальним типом відкладення жиру спостерігалось прогредієнтно впродовж 4 років. Пацієнт раніше не контролював показники ліпідного та вуглеводного обмінів.

В імунограмі рівень ФНП- α в сироватці крові до лікування - 115 пг/мл, після лікування - 43 пг/мл, рівень ІЛ-1 β до лікування - 84 пг/мл, після - 40 пг/мл, сироваткова концентрація ІЛ-6 до лікування - 59 пг/мл, після лікування - 13 пг/мл.

Приклад 2. Хворий М, 54 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), 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 12,4мм, 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.

В імунограмі рівень ФНП- α в сироватці крові до лікування - 127 пг/мл, після лікування - 44 пг/мл, рівень ІЛ-1 β до лікування - 118 пг/мл, після - 41 пг/мл, сироваткова концентрація ІЛ-6 до лікування - 75 пг/мл, після лікування - 13 пг/мл.

Проведені дослідження після етапу лікування показали достовірне зниження рівня прозапальних цитокінів в групі хворих на АГ, поєднану із МС.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері з використанням пакету прикладних програм Microsoft XP "Excel".

По запропонованому способу було обстежено 115 хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з метаболічним синдромом, і отримані результати виявили високу інформативність запропонованого способу в порівнянні зі способами-прототипами (табл. 1). Контрольну групу склали 35 здорових осіб, співставляваних 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), 2005 [2]. Враховуючи багатокomпонентність 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 (квінапріл в добовій дозі 20-40 мг), блокатор α та β 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. Зміни рівня прозапальних цитокінів в динаміці лікування наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Вміст інтерлейкінів у сироватці крові хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з метаболічним синдромом, в динаміці комплексної терапії ($M \pm m$)

Показник	До лікування (n=115)	Після лікування (n=115)	Контрольна група (n=35)
ФНП- α , пг/мл	127,51 \pm 6,28*	-45,37 \pm 2,28**	42,31 \pm 2,12
ІЛ-1 β , пг/мл	108,63 \pm 5,31*	41,68 \pm 2,07**	39,42 \pm 1,97

Продовження таблиці 1

Показник	До лікування (n=115)	Після лікування (n=115)	Контрольна група (n=35)
ІЛ-6, пг/мл	65,28±3,24*	12,49±0,58**	10,31±0,52

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

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

Перевагою запропонованого способу є те, що він дозволяє чітко оцінити зменшення запального процесу, підтверджує покращення клінічного стану пацієнтів, є точним, високоінформативним завдяки використанню сертифікованих в Україні та доступних за ціною наборів реагентів виробництва ТОВ "Протеиновый контур" (Росія), дозволяє оцінити клініко-імунологічну ефективність лікування пацієнтів.

Джерела інформації:

1. 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.
2. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцевосудинних захворювань. Методичні рекомендації.-К.-2009.-40с.
3. Юбицкая Н.С. Роль фактора некроза опухоли в развитии метаболического синдрома / Н.С.Юбицкая, М.В.Антонюк, Л.В.Веремчук, К.К.Ходосова// Терапевтический архив.-2009.-№11.-С.59-63.
4. Кулішов С.І. Значення прозапальних факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби / С.К. Кулішов, Є.О. Воробйов, Л.Б. Соломатіна // Укр. Мед. Часопис- 2007.- №4(60).- С 53-55.
5. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study / C. Chrysoshoou, C Pitsavos, D.B. Panagiotakos [et al.] // Am. J. Hypertens.-2004,- Vol. 17, №7.- P. 568-573.
6. 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.
7. 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.
8. Ковалева О.Н. Фактор некроза опухолей - а. Клиническое исследование активности при артериальной гипертензии / О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова // Імунологія та алергологія.-2002.- №4.- С. 64-66.
9. Simvastatin reduces interleukin-1beta secretion by peripheral blood mononuclear cells in patients-with essential hypertension / S. Zhao, Q. Li, L. Liu -. [et al.] // Clin. Chim. Acta.-2004.- Vol. 344, №1-2.- P. 195-200.
10. 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.
11. Руководство по кардиологии / под ред. В.Н. Коваленко.- Киев: Морион, 2008.-1404с.
12. Патент № 38056, А G 01 N33/48, Спосіб прогнозування та контролю ефективності лікування гіпертонічної хвороби / Самохіна Л.Н., Гольдрін С.М.; заявник та патентовласник Самохіна Л.Н., Гольдрін JG.M. № 2000052922; заявл. 23.05.2000; опубл. 15.05.2001, Бюл. №4, 2001.-6с.
13. Патент № 12248, G01 N33/48, А 61 B5/1455 Спосіб прогнозування відновлення втрачених функцій у хворих з наслідками ішемічного інсульту / Бровченко М.С., Цимбалюк В.І.; заявник та патентовласник Національний медичний університет імені О.О. Богомольця № u2005 09779; заявл. 18.10.2005; опубл. 16.01.2006, Бюл. № 1, 2006.-8с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб контролю 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 сироватковий вміст прозапальних цитокінів - фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і при зниженні їх концентрації після лікування до значень, які не відрізняються від норми, оцінюють лікування як ефективне.

5

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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