



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125587** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/49 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2018 00082	(72) Винахідник(и): Кузьміна Наталія Віталіївна (UA), Грібенюк Олена Вікторівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 02.01.2018	(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.05.2018	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.05.2018, Бюл.№ 9	

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ТЯЖКОСТІ НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ОРГАНІЗМУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЕДНЬОГО ВІКУ БЕЗ СУПУТНЬОЇ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

(57) Реферат:

Спосіб оцінки тяжкості нейро-гуморальних порушень організму у хворих на гіпертонічну хворобу середнього віку без супутньої неалкогольної жирової хвороби печінки полягає у повному антропометричному та клініко-лабораторному обстеженні хворих на гіпертонічну хворобу II стадії середнього віку. Додатково визначають показники ліпідного спектра, ліпопротеїну (а), інсуліну, індексу НОМА, адипонектину, високочутливого С-реактивного протеїну і фактора некрозу пухлин α сироватки крові. При значенні індексу атерогенності - 4,86 Од, ліпопротеїну (а) - 87,7 мкг/мл, високочутливого С-реактивного протеїну - 7,7 мг/л, фактора некрозу пухлин α - 2,4 пг/мл, інсуліну - 7,4 мкОд/мдл, індексу НОМА - 2,09 Од у хворих із надлишковою масою тіла роблять висновок про захисне значення невеликої кількості жирової тканини у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії середнього віку.

UA 125587 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до кардіології, а саме до способу діагностики тяжкості нейро-гуморальних змін серцево-судинної (СС) системи у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) середнього віку із різною масою тіла без супутньої неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), що може бути корисним для визначення ступеня ризику розвитку ускладнень та прогнозу захворювання у пацієнтів із ГХ.

Комбінація надлишкової ваги та артеріальної гіпертензії (АГ) може супроводжуватися суттєвими змінами нейро-гуморального статусу серед хворих на ГХ. На сьогодні, високий показник індексу маси тала (ІМТ) вважається незалежним предиктором прогресування СС захворювань та часто асоціюється із розвитком НАЖХП. Проте, у більшості проведених досліджень окремо не виділяють пацієнтів із надлишковою масою тіла (НМТ), початковим ожирінням (Ож) ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$) та морбідним Ож ($IMT \geq 40 \text{ кг/м}^2$) без супутнього враження печінки. Тому у хворих із АГ все ще дискусійним залишається ізольоване значення наявності "преожиріння", або НМТ, та "преморбідного" Ож. 1-2-го ст.

Прототип даної корисної моделі не знайдено.

В основу корисної моделі "Спосіб оцінки тяжкості нейро-гуморальних порушень організму у хворих на гіпертонічну хворобу середнього віку без супутньої неалкогольної жирової хвороби печінки" поставлена задача оцінити стан показників ліпідного, вуглеводного, жирового обмінів, активності неспецифічного системного запалення у хворих на ГХ II ст. без супутньої НАЖХП середнього віку в залежності від різного ІМТ.

Поставлена задача вирішується способом, що включає повне антропометричне та клініко-лабораторне обстеження хворих на ГХ II ст.

Спосіб оцінки тяжкості нейро-гуморальних порушень організму у хворих на гіпертонічну хворобу середнього віку без супутньої неалкогольної жирової хвороби печінки полягає у повному антропометричному та клініко-лабораторному обстеженні хворих на гіпертонічну хворобу II стадії середнього віку із додатковим визначенням показників ліпідного спектра, ліпопротеїну (а), інсуліну, індексу НОМА, адипонектину, високочутливого С-реактивного протеїну і фактора некрозу пухлин α сироватки крові, і при значенні індексу атерогенності - 4,86 Од, ліпопротеїну (а) - 87,7 мкг/мл, високочутливого С-реактивного протеїну - 7,7 мг/л, фактора некрозу пухлин α - 2,4 пг/мл, інсуліну - 7,4 мкОд/мдл, індексу НОМА - 2,09 Од у хворих із надлишковою масою тіла роблять висновок про захисне значення невеликої кількості жирової тканини у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії середнього віку.

Проведені нами дослідження свідчать про різне прогностичне значення наявності НМТ та Ож 1-2 ст. у хворих із II ст. ГХ. Обстежено 61 хворий на ГХ II ст. віком від 30 до 64 (середній вік - $49,1 \pm 0,9$ р.) р., серед яких було 28 (45,9 %) жінок і 33 (54,1 %) чоловіків. В залежності від величини ІМТ всі обстежені були розділені на 3 групи. Першу групу склали 18 (29,5 %) хворих із ОМТ, другу - 17 (27,9 %) пацієнтів із НМТ, третю - 26 (42,6 %) осіб із Ож, переважну більшість з яких склали хворі із Ож 1-го ст. ($IMT = 30,0-34,9 \text{ кг/м}^2$) - 20 (76,9 %) хворих і тільки 6 (23,1 %) - із Ож 2-го ст. ($IMT = 35,0-39,9 \text{ кг/м}^2$). До групи контролю увійшло 20 здорових людей аналогічного віку та статі із оптимальною масою тіла (ОМТ) ($IMT = 18,5-24,9 \text{ кг/м}^2$).

Серед усіх обстежених хворих на ГХ II ст. зафіксований проатерогенний зсув ліпідного спектра сироватки крові. У хворих на ГХ II ст. з ОМТ відбувалось підвищення рівня ХС в ліпопротеїнах низької щільності (ЛПНЩ) та зниження величини ХС в ліпопротеїнах високої щільності (ХС в ЛПВЩ) ($p < 0,05$, порівняно з контролем), що сприяло збільшенню індексу атерогенності (ІА). Достовірне підвищення рівня загального холестерину (З ХС) порівняно з контролем ($p < 0,05$) спостерігалось у групах із ІМТ вище оптимального. У хворих із НМТ відмічено достовірне ($p < 0,05$) зростання ІА в основному за рахунок зростання ХС в ЛПНЩ та зниження ХС в ЛПВЩ ($p < 0,05$ по відношенню до контролю та хворих із ОМТ). Розвиток Ож. супроводжувався, окрім підвищення рівня ХС в ЛПНЩ, достовірним ($p < 0,05$) зростанням концентрації в сироватці крові рівнів тригліцеридів (ТГ) та ХС в ліпопротеїнах дуже низької щільності (ХС в ЛПДНЩ) ($p < 0,05$, порівняно з контролем) і відповідним зростанням ІА.

Рівень ліпопротеїну (а) (Лп(а)) у хворих на ГХ II ст. достовірно перевищував аналогічний серед здорових осіб ($p < 0,05$), проте у групі із НМТ спостерігалось зниження величини показника Лп(а), який наближався до рівня групи контролю, а у хворих із Ож. визначено суттєве зростання концентрації Лп(а) порівняно із здоровими особами, ОМТ і НМТ ($p = 0,02$, $p = 0,03$ та $p = 0,01$, відповідно). Нами встановлені достовірні прямі кореляційні зв'язки між величинами Лп(а) і ІМТ, ІА, високочутливим С-реактивним протеїном (hsCRP), інсуліном та індексом Homeostasis model assessment (НОМА) ($r = 0,34$; $r = 0,31$; $r = 0,30$; $r = 0,39$, $p < 0,05$).

Аналіз рівня hsCRP виявив достовірне ($p < 0,05$) підвищення його у групі із супутнім Ож не тільки по відношенню до контролю, а й до хворих із ОМТ ($p = 0,04$) та НМТ ($p = 0,007$). Слід

зазначити, що у групі хворих із НМТ показник hsCRP був на 28,7 % нижче порівняно з хворими із ОМТ, хоча і не набув достовірності ($p > 0,05$).

При аналізі показника фактора некрозу пухлин α (TNF α) в залежності від величини ІМТ встановлено, що найвища концентрація TNF α спостерігалась в групі хворих із ОМТ та достовірно ($p < 0,05$) перевищувала не тільки показники контролю, але і рівень TNF α у пацієнтів з НМТ, який був практично таким, як і в контролі. В групі з Ож величина TNF- α була вище, ніж у хворих з НМТ, проте без достовірної різниці.

Рівень адипонектину у хворих на ГХ II ст. не відрізнявся від показників контролю, $p > 0,05$. Також не відмічено достовірної різниці за рівнем адипонектину в залежності від різного ІМТ ($p > 0,05$). Нами визначені зворотні кореляційні зв'язки між концентрацією адипонектину сироватки крові і рівнем hsCRP та інсуліном, і відповідно, індексом НОМА ($r = -0,31$; $r = -0,43$; $r = -0,43$, $p < 0,0005$).

За нашими даними рівень інсуліну в сироватці крові у хворих на ГХ II ст. із НМТ не відрізнявся від групи контролю ($p > 0,05$). Проте відмічено достовірне зростання останнього у групі хворих на ГХ II ст. із ОМТ та Ож. порівняно із контролем ($p = 0,001$). Підтвердженням ролі інсуліну в атеросклеротичному процесі стали встановлені нами прямі кореляційні зв'язки між рівнем інсуліну та Лп(а), З ХС, ТГ та ХС в ЛПДНЩ ($r = 0,39$; $r = 0,41$, $r = 0,24$, відповідно $p < 0,05$) та зворотні між рівнем інсуліну та ХС в ЛПВЩ ($r = -0,25$, $p = 0,008$).

Хоча показник індексу НОМА не перевищував межовий рівень 2,77 Од у жодній з груп, проте достовірно відрізнявся від показників контролю ($p < 0,05$). Окрім того, у пацієнтів із Ож. рівень індексу НОМА достовірно ($p < 0,05$) перевищував відповідні величини у групах із ОМТ та НМТ.

Найбільш виразні зміни показників метаболізму, що проявлялись достовірними ($p < 0,05$) проатерогенними змінами ліпідного профілю сироватки крові, збільшенням рівня Лп(а), hsCRP, TNF α , інсуліну, індексу НОМА, спостерігались у хворих на ГХ II ст. середнього віку із супутнім "преморбідним" Ож. У хворих на ГХ II ст. середнього віку із НМТ відхилення метаболічних показників були менш вираженими, ніж у хворих із ОМТ та Ож. початкових стадій, що може бути обумовлено захисним впливом невеликої надлишкової кількості жирової тканини.

Спосіб здійснюється таким чином. Величину ІМТ розраховують за формулою Кетле як відношення маси тіла в кілограмах до зросту в метрах, піднесеного до квадрату ($\text{кг}/\text{м}^2$). Значення ІМТ в межах 18,5-24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ оцінюють як показник ОМТ, а ІМТ вище 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ - як критерій діагностики Ож., проміжні значення ($\text{ІМТ} = 25,0\text{-}29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$) розглядається як НМТ.

Проводиться повне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження для підтвердження або скасування діагнозу ГХ II ст. згідно з критеріями European Society of Cardiologists (ESC) і European Society of Hypertension (ESH) (2013 р.) та рекомендаціями Української асоціації кардіологів (УАК) (2013 р.). Наявність НАЖХП виключається за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) печінки та біохімічного тесту "FibroMax".

Рівень З ХС, ХС в ЛПВЩ та ТГ визначається спектрофотометричним методом за допомогою стандартних наборів реагентів "Холестерин-Ф", "Тригліцериди-Ф", "HDL-холестерин" виробництва "Філісіт- Діагностика" (Україна). Рівень ХС в ліпопротеїнах дуже низької щільності (ХС в ЛПДНЩ) визначається за формулою: $\text{ТГ} \times 0,45$. Рівень ХС в ЛПНЩ розраховується за формулою W. Friedwald: $\text{ХС в ЛПНЩ} = 3 \text{ ХС} - \text{ХС в ЛПВЩ} - (0,45 \times \text{ТГ})$. ІА розраховується як співвідношення кількості ХС в проатерогенних ліпопротеїнах до ХС в ЛПВЩ: $\text{ІА} = 3\text{ХС} - \text{ХС в ЛПВЩ} / \text{ХС в ЛПВЩ}$.

Рівні Лп(а), hsCRP, TNF α , інсуліну та адипонектину визначаються методом "сендвіч" - варіанту твердофазного імуоферментного аналізу за допомогою наборів реактивів "Human Lp (a) ELISA Kit" (Assaypro, USA), "СРБ-ИФА-БЕСТ(высокочувствительный)" (А-9002; ЗАТ "Вектор-Бест", Росія), "Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ" (А-8756; ЗАТ "Вектор-Бест", Росія), "Insulin ELISA" ("DRG", Germany), "Human Adiponectin" ("Mediagnost" Germany), відповідно, на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Наявність ІР оцінюється після розрахунку індексу НОМА за формулою: $\text{індексу НОМА} = \text{концентрація глюкози сироватки крові (мМ/л)} \times \text{концентрація інсуліну сироватки крові (мкОД/мдл)} / 22,5$. Критерієм ІР є значення індексу НОМА вище 2,77 Од.

Клінічний приклад.

Хворий С, 36 років, історія хвороби № 14146, перебував на стаціонарному лікуванні в умовах кардіологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова з 25.07.2014 р. по 8.08.2014 р. з діагнозом: гіпертонічна хвороба II ст., артеріальна гіпертензія 2 ст., гіпертензивне серце (ГЛШ), гіпертонічна ангіопатія судин сітківки обох очей, СС ризик (SCORE) помірний, СН 0 (М.Д. Стражеско, В.Х. Василенко), ФК I (NYHA).

Основними скаргами пацієнта були головний біль, запаморочення, мерехтіння мушок перед очима при підвищенні цифр АТ (максимальні значення 165/100 мм рт. ст.) Тривалість АГ - більше 8 років. Палить.

Об'єктивно. Зріст - 174 см, вага - 82 кг, ІМТ=27 кг/м². Загальний стан хворого задовільний. Свідомість ясна. Пульс - 76/хв, ритмічний; АТ-172/95 мм рт. ст.; Серце: перкуторно - ліва межа зміщена вліво на 1 см від 1. medioclavicularis sinistra в V міжребер'ї; судинний пучок розширений вправо за рахунок аорти; аускультативно - 1 тон ослаблений на верхівці, акцент II тону над аортою. Над легенями - везикулярне дихання; хрипів не вислуховується. Живіт при пальпації м'який, безболісний, печінка не виступає з-під нижнього краю правої реберної дуги. Набряків нижніх кінцівок немає.

На ЕКГ: ритм синусовий, правильний із середньою ЧСС 72/хв; відхилення ЕВС вліво; ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ). Висновок добового моніторування артеріального тиску: добовий профіль відповідає систоло-діастолічній АГ II; ступінь зниження САТ 8,2 % (nondipper). Висновок ехокардіографії: концентрична ГЛІД, діастолічна дисфункція ЛШ I тип, систолічна функція його задовільна (ФВ 78 %). За результатами УЗД: печінка не виступає з-під краю правої реберної дуги, структура незмінена, середньої ехогенності.

Результати додаткового біохімічного обстеження сироватки крові. За тестом "FibroMax": "FibroTest" - 0,07, "ActiTest" - 0,04, "SteatoTest" - 0,11, "NashTest" - 0,04, "AshTest" - 0,06. Висновок: показники в межах норми. Показники ліпідного спектра: ЗХ - 5,42 мМ/л; ТГ - 1,42 мМ/л; ХС в ЛПНЩ - 3,95 мМ/л; ХС в ЛПДНЩ - 0,64 мМ/л; ХС в ЛПВЩ - 0,83 мМ/л; ІА - 4,59 Од. Лп(а) - 105,65 мкг/мл; hsCRP-6,1 мг/мл; TNFα - 1,17 пг/мл; адипонектин - 10,97 мкг/мл; інсулін сироватки крові - 12,72 мкОд/мл; індекс НОМА - 2,32 Од.

Корисна модель "Спосіб оцінки тяжкості нейро-гуморальних порушень організму у хворих на гіпертонічну хворобу середнього віку без супутньої неалкогольної жирової хвороби печінки" дозволяє простежити взаємозв'язок між наявністю різного ІМТ та показниками метаболізму, що розширює знання з даної теми та дозволяє більш детально оцінити загальний СС ризик у хворих на ГХІІ ст. із урахуванням різної маси тіла.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оцінки тяжкості нейро-гуморальних порушень організму у хворих на гіпертонічну хворобу середнього віку без супутньої неалкогольної жирової хвороби печінки, що полягає у повному антропометричному та клініко-лабораторному обстеженні хворих на гіпертонічну хворобу II стадії середнього віку із додатковим визначенням показників ліпідного спектра, ліпопротеїну (а), інсуліну, індексу НОМА, адипонектину, високочутливого С-реактивного протеїну і фактора некрозу пухлин α сироватки крові, і при значенні індексу атерогенності - 4,86 Од, ліпопротеїну (а) - 87,7 мкг/мл, високочутливого С-реактивного протеїну - 7,7 мг/л, фактора некрозу пухлин α - 2,4 пг/мл, інсуліну - 7,4 мкОд/мдл, індексу НОМА - 2,09 Од у хворих із надлишковою масою тіла роблять висновок про захисне значення невеликої кількості жирової тканини у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії середнього віку.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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

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