



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **144006** (13) **U**
(51) МПК (2020.01)
A61B 5/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2020 01551	(72) Винахідник(и): Псарьова Валентина Григорівна (UA), Кочусва Марина Миколаївна (UA), Кириченко Наталія Миколаївна (UA), Кочусв Геннадій Іванович (UA), Ярохно Оксана Володимирівна (UA), Ніколаєнко Євгенія Миколаївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 04.03.2020	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.08.2020	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.08.2020, Бюл.№ 16	(73) Власник(и): СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007 (UA)

(54) СПОСІБ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ІСТИННОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

(57) Реферат:

Спосіб ранньої діагностики істинної резистентності до антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім ожирінням включає вимірювання товщини інтима-медії у сонній артерії (ТІМ ЗСА) пацієнта. Додатково визначають індекс інсулінової резистентності (НОМА-ІР) та генетичний поліморфізм G972R гена IRS-1, після чого за формулою логістичної регресії, $y = \exp(b_0 + 1,62x_1 + 2,90x_2 + 7,06x_3) / [1 + \exp(b_0 + 1,62x_1 + 2,90x_2 + 7,06x_3)]$, яка оснований на розробленій математичній моделі, що враховує значення коефіцієнтів регресії ТІМ ЗСА, НОМА-ІР та поліморфізму G972R гена IRS-1 і відображає ступінь пайової участі цих значень у формуванні істинної резистентності АГ до гіпотензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім ожирінням, де $\exp = 2,71828182845904$;
 $b_0 = -19,64$ - константа;
 x_1 - НОМА-ІР;
 x_2 - генетичний поліморфізм G972R гена IRS-1; де G/G=1 G/R=2; R/R=3;
 x_3 - ТІМ ЗСА;
 $y = [0; 1]$
визначають результуючий показник, і, якщо він наближається до одиниці, роблять висновок про наявність істинної резистентності до антигіпертензивної терапії.

UA 144006 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема внутрішніх хвороб, кардіології, ендокринології, та може бути використана для раннього виявлення істинної резистентності до антигіпертензивного лікування у гіпертензивних пацієнтів із ожирінням.

5 Глобальна поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) у світі серед дорослого населення становить близько 30-45 %. Понад 1,1 млрд. осіб страждають від підвищеного артеріального тиску у світі (Chow C.K. et al., 2013; NCD Risk Factor Collaboration, 2017). Добре відомо, що ожиріння, особливо його абдомінальна (вісцеральна) форма, - це один із важливих факторів впливу на перебіг гіпертонічної хвороби (ГХ). Надлишкова вага і ожиріння часто сприяють формуванню резистентності до лікування у пацієнтів з АГ, що підтверджується неефективністю терапії трьома і більше антигіпертензивними препаратами [1].

10 Опубліковані останнім часом результати клінічних та експериментальних досліджень свідчать про те, що інсулінорезистентність (IR) викликає порушення фізіологічних механізмів вазодилатації [2, 3]. У пацієнтів з ГХ в умовах IR значно знижується індукована NO ендотеліально-залежна вазодилатація (ЕЗВД) [4, 5]. Тісні кореляційні зв'язки HOMA-IR з рядом патогенетичних факторів ГХ дозволяють використовувати його як інтегральний показник серцево-судинного ризику.

У розвитку IR, яка є однією з провідних патогенетичних ланок ожиріння та одним із механізмів розвитку та прогресування гіпертензії, чітко простежується наявність двох її компонентів: генетичного (спадкового) та набутого [6, 7]. Відомо приблизно 15 генів кандидатів IR, включаючи гени, що беруть участь у регуляції глюкозо-ліпідного обміну (мутації в субстраті рецептора інсуліну (IRS)). Ген субстрату інсулінового рецептора типу 1 (IRS-1) впливає на розвиток рецепторного рівня IR. В українській популяції пацієнтів встановлена асоціація поліморфного маркера rs 1801278 гена IRS-1 з розвитком коморбідності - ГХ та ожиріння [7, 8].

25 Найближчим аналогом корисної моделі є спосіб діагностики жорсткості судин у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням та подагрою [Патент України на корисну модель № 116685 від 25.05.2017 р.]. За цим способом діагностики хворим на артеріальну гіпертензію з ожирінням і подагрою проводять оцінку пружно-еластичної властивості судин та визначають товщину інтимо-медіального комплексу та індексу жорсткості аорти і за їх величинами прогнозують перебіг артеріальної гіпертензії з ожирінням та подагрою.

30 Недоліками цього способу є те, що під час діагностики не враховують генетичні детермінанти формування та прогресування істинної резистентності до антигіпертензивної терапії. Цей спосіб також не враховує показник HOMA-IR у гіпертензивних хворих із ожирінням, як одного із провідних механізмів впливу на порушення механізмів вазодилатації та розвитку ендотеліальної дисфункції - сполучної ланки між IR і кардіоваскулярними захворюваннями.

35 В основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалення та підвищення ефективності ранньої діагностики істинної резистентності до антигіпертензивної терапії, що дасть можливість ще на етапі до призначення лікування індивідуалізувати комплексний терапевтичний підхід для пацієнтів із коморбідністю гіпертонічної хвороби та ожиріння.

40 Поставлена задача вирішується тим, що у способі ранньої діагностики істинної резистентності до антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім ожирінням, що включає вимірювання товщини інтима-медії у сонній артерії (ТІМ ЗСА) пацієнта, згідно з корисною моделлю, додатково визначають індекс інсулінової резистентності (HOMA-IR) та генетичний поліморфізм G972R гена IRS-1, після чого за формулою логістичної регресії,

45
$$y = \exp(b_0 + 1,62x_1 + 2,90x_2 + 7,06x_3) / [1 + \exp(b_0 + 1,62x_1 + 2,90x_2 + 7,06x_3)],$$
 яка оснований на розробленій математичній моделі, що враховує значення коефіцієнтів регресії ТІМ ЗСА, HOMA-IR та поліморфізму G972R гена IRS-1 і відображає ступінь пайової участі цих значень у формуванні істинної резистентності АГ до гіпотензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім ожирінням, в якій

де $\exp = 2,71828182845904$;

50 $b_0 = -19,64$ - константа;

x_1 - HOMA-IR;

x_2 - генетичний поліморфізм G972R гена IRS-1; де G/G=1 G/R=2; R/R=3;

x_3 - ТІМ ЗСА;

$y = [0; 1]$,

55 визначають результуючий показник, і якщо він наближається до одиниці - роблять висновок про наявність істинної резистентності до антигіпертензивної терапії.

Запропонований спосіб здійснюють таким чином.

60 Вимірювання товщини "інтима-медія" (ТІМ) сонної артерії (СА) здійснюється на 2 см проксимальніше біфуркації загальної СА (ЗСА) за допомогою ультразвукового сканера "IMAGIC Agile" (виробник "Kontron Medical", Франція). Хворий лежить горілиць на кушетці зі злегка

припіднятим головним кінцем з подушкою під спиною, голова злегка закинута назад. Підборіддя повинно бути відхилено у бік, протилежний тому, де проводиться дослідження для забезпечення кращого доступу.

5 Вимірювання проводяться по задній стінці загальної сонної артерії з обох сторін. Датчик встановлюють почергово на кожній стороні шиї в ділянці грудино-ключично-соскоподібного м'яза у проекції ЗСА. Критерієм наявності збільшення ТІМ ЗСА є показник > 0,9 мм.

Концентрація глюкози в сироватці крові визначалася гексокіназним методом з використанням тест-системи "Roche Diagnostics, Швейцарія" та за допомогою аналізатора Cobas 6000 (с 501 модуль).

10 Концентрація інсуліну в сироватці крові визначалася з використанням наборів "Insulin ELISA" ("DRG Diagnostics", Німеччина) за допомогою твердофазного радіоімунологічного аналізу.

ІР визначався за моделлю НОМА:

НОМА-ІР=глюкоза крові (ммоль/л) · інсулін крові (мкОД/л) / 22,5.

Значення НОМА-ІР 2,77 і більше розцінювали, як наявність ІР.

15 Генотипу ДНК екстрагували з лейкоцитів периферичної крові з використанням набору для екстракції ДНК "ДНК-експрес-кров", (виробник ТОВ НПФ "Литех", Росія) методом фенол-хлороформної екстракції з подальшою ампліфікацією у 25 мкл реакційної суміші при проведенні полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Використовували ПЛР для ампліфікації і генотипування поліморфізму нуклеотидів 972 (Rs 1801278) в IRS-1, який відповідає за мутацію гліцин-аргінін-амінокислоти з використанням специфічних праймерів: прямий (5'AGTCTGGCTACTTGTCTGGC-3') і зворотний (5'ATGAGTTGTCCCGTCAGA-3'). Продукти ампліфікації були інкубовані з рестриктазою AluI у буфері відповідно до інструкції виробника. Продукти гідролізу виділяли у 3 % агарозному гелі та візуалізували. Були ідентифіковані три генотипи IRS-1 за поліморфізмом rs 1801278 (R/R, G/R і G/G).

25 Для підтвердження ефективності запропонованого способу його було застосовано у 200 хворих на ГХ із супутнім ожирінням, серед яких з I ступенем ожиріння - 80 хворих, з II ступенем - 120 хворих. Крім поділу на підгрупи за ступенем ожиріння були виділені підгрупи залежно від наявності ІР: 80 пацієнтів без ІР і 120 пацієнтів з ІР. Обстежені пацієнти віком від 45 до 55 років, середній вік (52,29±2,93). Контрольні обстеження проведено у 30 здорових осіб.

30 Отримані результати оброблялися методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми "STATISTICA". Дані представлені у вигляді $M \pm \sigma$, де M - середнє арифметичне, а σ середньоквадратичне відхилення. Результати генетичного аналізу оцінювалися з використанням критерію χ^2 і визначенням достовірності методом Фішера. Комплексна обробка даних проводилася за допомогою методу логістичної регресії з розробкою формули математичної моделі істинної резистентності.

Логістична регресія дає можливість оцінити ймовірність події для конкретного досліджуваного. У формулу моделі логістичної регресії вносили отримані числові результати (табл. 1) та задавали змінну у зі значеннями 1 та 0, де 1- ознак немає, а 0 - ознака є.

40 Коефіцієнт шансів - статистичний показник, один із основних способів описання в числовому вигляді того, наскільки наявний чи відсутній певний результат, пов'язаний з наявністю чи відсутністю визначеного фактора в конкретній статистичній групі. На основі коефіцієнтів шансів оцінювали зв'язок між незалежними змінними (предикторами) і можливим розвитком істинної резистентної АГ у гіпертензивних хворих із ожирінням, а також якісну характеристику статистичного значення.

45 Довірчий інтервал в математичній статистиці є типом інтервальної оцінки, яка обчислюється за даними спостереження і покриває невідомий статистичний параметр із заданою надійністю.

Довірчий інтервал визначає межі, в яких логістична регресія працює, тобто показує чи працює дослідження (табл. 2)

Таблиця 1

Логістична регресія істинної резистентної до лікування АГ

Показник	Коефіцієнт	σ	p
НОМА-ІР	1,62	0,36	0.000
Генетичний поліморфізм IRS-1	2,90	0,72	0.000
ТІМ ЗСА сер.	7,06	3,92	0.072

50

Коефіцієнти шансів і 95 % довірчі інтервали для істинної резистентної до лікування АГ

Показник	Коефіцієнти шансів	95 % довірчі інтервали
НОМА-IR	5,03	2,50-10,11
Генетичний поліморфізм IRS-1	18,15	4,46-73,91
ТІМ ЗСА сер.	1161,53	1,5386-25047,42

Таблиця 3

ROC-аналіз для істинної резистентної АГ до лікування

Площа під ROC-кривою	0,953
Стандартна похибка	0,0154
95 % довірчий інтервал	0,910-0,979

Площа під ROC-кривою підтверджує прогностичну цінність створеної моделі.

5 Застосувавши формулу логістичної регресії на підставі одержаних даних, згідно з табл.1-3, модель істинної резистентної АГ у пацієнтів із супутнім ожирінням на етапі до лікування має такий вигляд:

$$y = \exp(b_0 + 1,62x_1 + 2,90x_2 + 7,06x_3) / [1 + \exp(b_0 + 1,62x_1 + 2,90x_2 + 7,06x_3)]$$

де $\exp = 2,71828182845904$;

10 $b_0 = -19,64$ - константа;

x_1 - НОМА-IR;

x_2 - генетичний поліморфізм G972R гена IRS-1; де G/G=1 G/R=2; R/R=3;

x_3 - ТІМ ЗСА;

$y = [0;1]$

15 Формула відображає ступінь пайової участі детермінант у формуванні справжньої резистентності АГ до антигіпертензивної терапії. Чим більше значення коефіцієнта регресії, тим більший вплив має детермінанта на формування резистентності. Про високу прогностичну ймовірність події свідчить результуюче числове значення, що наближається до одиниці.

Клінічні приклади здійснення способу:

20 Приклад № 1

Пацієнтка 50 років, госпіталізована до неврологічного відділення "КЗ СОКЛ" зі скаргами на: головний біль в потиличній та скроневій області, пов'язаний з підвищенням АТ, мерехтіння мушок перед очима, періодичні запаморочення, помірні набряки нижніх кінцівок, слабкість. При об'єктивному дослідженні: стан середньої тяжкості, свідомість ясна, положення активне, гіперстенічної тілобудови, підвищеного харчування, окружність талії 112 см, об'єм стегон 115 см, маса тіла 90 кг, зріст 1,63 м, ІМТ 33,87 кг/м². Шкірні покриви тілесного кольору, чисті, тургор та еластичність шкіри збережені. В легенях: перкуторно - ясний легеневиий звук, аускультативно - везикулярне дихання. Межі відносної тупості серця розширені вліво+1 см. Тони серця приглушені, ритмічні, акцент ІІ тону над аортою. ЧСС 72/хв. Пульс симетричний, ритмічний. АТ 178/102 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний під час пальпації. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Печінка не збільшена. Біохімічний аналіз крові: глюкоза крові - 4,70 ммоль/л, інсулін - 8,70 мкОд/мл, глікозильований гемоглобін - 4,90 %, загальний холестерин - 6,70 ммоль/л, тригліцериди - 1,65 ммоль/л, ліпопротеїди високої щільності - 0,93 ммоль/л., ліпопротеїди низької щільності - 3,42 ммоль/л. УЗД: ТІМ ЗСА - 0,81 мм; ШПХ ЗСА - 7,14 м/с; ШПХ ЧА - 7,78 м/с; ЕЗВД - 7,23 %; ФВ - 62,53 %; E/e' - 7,43. За поліморфізмом G972R гена IRS-1 - визначений G/G-генотип.

30 На підставі об'єктивного обстеження, додаткових методів дослідження та консультацій спеціалістів встановлено клінічний діагноз: Гіпертонічна хвороба ІІ стадії, 2 ступеня; ГМЛШ. Ризик 3 (високий). ДЕП ІІ ст. Ожиріння І ступеня.

40 Основні показники, що були включені до формули розрахунку ймовірності розвитку істинної резистентності АГ до антигіпертензивної терапії у цієї пацієнтки були наступні: індекс НОМА=1,82= x_1 ; ТІМ ЗСА=0,81= x_3 ; генотип G/G за поліморфізмом G972R гена IRS-1=1= x_2 . За допомогою формули розраховуємо ймовірність істинної резистентності АГ до лікування: $y = \exp$

$(b_0+1,62x_1+2,90x_2+7,06x_3)/[1+\exp(b_0+1,62x_1+2,90x_2+7,06x_3)]$. Результуючий показник: (- 1,047) свідчить про малоімовірний розвиток істинної резистентності АГ до гіпотензивної терапії в даній клінічній ситуації.

Приклад № 2

5 Пацієнтка 54 роки, госпіталізована до неврологічного відділення "КЗ СОКЛ" зі скаргами на: головний біль на фоні підвищеного АТ, періодичні запаморочення, погіршення гостроти зору, шум у вухах, швидку стомлюваність, слабкість, помірні набряки нижніх кінцівок. При об'єктивному дослідженні: стан середньої тяжкості, свідомість ясна, положення активне, підвищеного харчування, окружність талії 96 см, об'єм стегон 120 см, маса тіла 96 кг, зріст 1,65 м, ІМТ 35,26 кг/м². Шкірні покриви тілесного кольору, чисті, тургор та еластичність шкіри збережені. В легенях: перкуторно-ясний легеневиий звук, аускультативно-везикулярне дихання. Межі відносної тупості серця розширені вліво на +2 см. Тони серця приглушені, ритмічні, акцент II тону над аортою. ЧСС 78/хв. Пульс симетричний, ритмічний. АТ 175/105 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний під час пальпації. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. 15 Печінка не пальпується. Біохімічний аналіз крові: глюкоза крові - 4,50 ммоль/л, інсулін - 19,80 мкОд/мл, глікозильований гемоглобін - 5,20 %, загальний холестерин - 6,70 ммоль/л, тригліцериди - 1,84 ммоль/л, ліпопротеїди високої щільності - 0,97 ммоль/л., ліпопротеїди низької щільності - 5,29 ммоль/л. УЗД: ТІМ ЗСА - 1,01 мм; ШПХ ЗСА - 8,79 м/с; ШПХ ЧА - 9,61 м/с; ЕЗВД - 8,54 %; ФВ - 64,44 %; Е/е' - 4,98. За поліморфізмом G972R гена IRS-1 - визначений генотип R/R. 20

На підставі об'єктивного обстеження, додаткових методів дослідження та консультації спеціалістів встановили клінічний діагноз: Гіпертонічна хвороба II стадії, 2 ступеня. Гіпертензивне серце (концентрична гіпертрофія міокарда лівого шлуночка). СН I ст., діастолічна дисфункція ЛШ (порушена релаксація), NYHAII. Ризик 3 (високий). Дисциркуляторна енцефалопатія за змішаним типом (гіпертонічна, вертеброгенна) з астеноцефалгічним синдромом. Ожиріння II ступеня. 25

Основні показники, включені до формули розрахунку ймовірності істинної резистентності АГ до антигіпертензивної терапії у цієї пацієнти: індекс HOMA=3,96=x₁ ТІМ ЗСА=1,01=x₃; генотип R/R за поліморфізмом G972R гена IRS-1=3=x₂. За допомогою формули розраховуємо ймовірність істинної резистентності АГ до лікування у даної пацієнтки: 30

$y = \exp(b_0 + 1,62x_1 + 2,90x_2 + 7,06x_3) / [1 + \exp(b_0 + 1,62x_1 + 2,90x_2 + 7,06x_3)]$ Результуючий показник: 0,87, що свідчить про наявність у пацієнтки істинної резистентності до гіпотензивної терапії. Дана пацієнтка потребує індивідуалізації комплексного лікування, згідно з Європейськими рекомендаціями 2018 року. 35

Корисна модель забезпечує спосіб ранньої діагностики істинної резистентності до гіпотензивної терапії для прогнозування перебігу артеріальної гіпертензії у пацієнтів із супутнім ожирінням під впливом патогенетично об'ґрунтованого лікування. 40

Джерела інформації:

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal (2018) 00, 1-98. doi:10.1093/eurheartj/ehy339 40

2. Майоров А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа /А.Ю. Майоров //Сахарный диабет. - 2011. - № 1. - С. 35-43.

3. Crea F. Coronary microvascular dysfunction: an update /F. Crea, P.G. Camici, C.N. BaireyMerz //Eur. Heart J. - 2014. - Vol. 35, № 17. - P. 1101-1111. 45

4. Diabetes and ischemic heart disease: double jeopardy with regard to depressive mood and reduced quality of life /N. Bergmann S. Ballegaard P. Holmager [et al.] //Endocr Connect. - 2014. - Vol. 3, № 4. - P. 156-160.

5. Vasodilator interactions in skeletal muscle blood flow regulation /Y. Hellsten, M. Nyberg, L.G. Jensen, S.P. Mortensen //J. Physiol. - 2012. - Vol. 590, pt 24.- P. 6297-6305.

6. Aileen J.M., Edward P.F., Ronald K.J. Human Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1) Polymorphism G972R Causes IRS-1 to Associate with the Insulin Receptor and Inhibit Receptor Autophosphorylation. J. Biol. Chem. 2005. - 280. - 6441-6446. 50

7. Gallagher EJ, LeRoith D, Karnieli E. The metabolic syndrome-from insulin resistance to obesity and diabetes. Medical Clinics of North America. 2011. - 95(5). - 855-873.

8. Maryna Kochuieva, Valentyna Psarova, Larysa Ruban, Nataliia Kyrychenko, Olena Alypova, Olha Matlai, Anna Shalimova. Association of IRS-1 polymorphism with various components of the metabolic syndrome in hypertensive patients //J. Wiadomosci Lekarskie, tom LXXII. - 2019. - № 8. - P. 1494-1498. 55

60

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Спосіб ранньої діагностики істинної резистентності до антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім ожирінням, що включає вимірювання товщини інтима-медії у сонній артерії (ТІМ ЗСА) пацієнта, який **відрізняється** тим, що додатково визначають індекс інсулінової резистентності (НОМА-ІР) та генетичний поліморфізм G972R гена IRS-1, після чого за формулою логістичної регресії,
- $$y = \exp(b_0 + 1,62x_1 + 2,90x_2 + 7,06x_3) / [1 + \exp(b_0 + 1,62x_1 + 2,90x_2 + 7,06x_3)],$$
- яка оснований на розробленій математичній моделі, що враховує значення коефіцієнтів регресії ТІМ ЗСА, НОМА-ІР та поліморфізму G972R гена IRS-1 і відображає ступінь пайової участі цих значень у формуванні істинної резистентності АГ до гіпотензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім ожирінням,
- де $\exp = 2,71828182845904$;
- $b_0 = -19,64$ - константа;
- x_1 - НОМА-ІР;
- x_2 - генетичний поліморфізм G972R гена IRS-1; де G/G=1 G/R=2; R/R=3;
- x_3 - ТІМ ЗСА;
- $y = [0; 1]$
- визначають результуючий показник, і, якщо він наближається до одиниці, роблять висновок про наявність істинної резистентності до антигіпертензивної терапії.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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