



УКРАЇНА

(19) UA (11) 8535 (13) U

(51) 7 A61B5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТОНІЇ**

1

(21) 20041210747
(22) 27 12 2004
(24) 15 08 2005
(46) 15 08 2005, Бюл. № 8, 2005 р.
(72) Кайдашев Ігор Петрович, Борзих Оксана Анатолівна, Нерух Ірина Анатолівна, Шликова Оксана Анатолівна
(73) Кайдашев Ігор Петрович, Борзих Оксана Анатолівна, Нерух Ірина Анатолівна, Шликова Оксана Анатолівна

2

(57) Спосіб прогнозування перебігу артеріальної гіпертонії на підставі визначення генотипу - поліморфізму гена судинного рецептора до ангіотензину II, який відрізняється тим, що причиною виникнення артеріальної гіпертонії є тубулоінтерстиціальне ураження нирок, а наявність генотипу AA прогнозує сприятливий перебіг, генотипу CC - тяжкий, генотипу AC - проміжний

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до внутрішніх хвороб, і може бути застосована як в стаціонарних, так і амбулаторних умовах для прогнозування перебігу артеріальної гіпертонії.

Визнано, що від 5% до 20% хворих на артеріальну гіпертонію мають симптоматичний характер гіпертензивного синдрому, серед них ренопаренхімна гіпертонія займає провідне місце - складає до 29-35%. Ренопаренхімна артеріальна гіпертонія є другою за частотою причиною хронічного підвищення артеріального тиску. У 40,5% пацієнтів з ренопаренхімною гіпертонією має за основу переважне ураження інтерстицію.

Відомі способи прогнозування перебігу ренопаренхімною артеріальною гіпертонією полягає у вивченні анамнезу (термін розвитку гіпертонії від початку захворювання нирок), рівня діастолічного тиску (високі цифри діастолічного артеріального тиску та стійкий рівень діастолічного артеріального тиску впродовж доби свідчать про несприятливий перебіг артеріальної гіпертонії), добових коливань артеріального тиску (надмірні коливання артеріального тиску впродовж доби, відсутність зниження артеріального тиску вночі), вивченні ступеня та швидкості появи змін в органах - цілях, а саме серці (ознаки гіпертрофії лівого шлуночка), очному дні (ангіопатія сітківки, набряк сітківки), ураження мозку (слабкість, сонливість, головна біль, погіршення пам'яті, концентрації уваги, зниження інтелекту, депресія, зміни на реоенцефалограми - дистонія судин головного мозку, погіршення кровопостачання мозку), прискорений розвиток

ниркової недостатності [Нефрологія. Руководство для врачей / Под ред. И.Е.Тареевой - М. Медицина, 2000 - С 171-173]. Недоліком цього способу є необхідність тривалого спостереження за хворим, використання складної апаратури для отримання необхідних результатів обстеження (добове моніторування артеріального тиску, електрокардіографія, ехокардіоскопія, реоенцефалографія, консультації вузьких спеціалістів невропатолога, окуліста). Суттєвим недоліком методів є отримання необхідної інформації вже після констатації розвитку ураження органів-цілей та ускладнень.

Найбільш близьким до способу є спосіб прогнозування перебігу артеріальної гіпертонії з застосуванням дослідження алелей поліморфної дільниці (A1166C) гена судинного рецептора до ангіотензину II першого типу у хворих на есенціальну артеріальну гіпертонію, в якому в якості несприятливого прогнозу перебігу есенціальної артеріальної гіпертонії визначені алель С, генотип CC, AC, з якими асоційовані випадки важкого та середньої важкості перебігу хвороби. Генотип AA зустрічається тільки в групі хворих з легким та середньої важкості перебігом есенціальної артеріальної гіпертонії [Поліморфізм гена рецептора ангіотензину II першого типу в зв'язі з розвитком есенціальної артеріальної гіпертензії / Кайдашев І.П., Савченко Л.Г., Расин М.С., Ножникова О.А. і др. // Матеріали XV з'їзду терапевтів України (21-23 квітня) -Київ -2004 -С 171-172].

Обмеження використання цього методу для хворих з патологією нирок полягає в відсутності даних щодо взаємозв'язку поліморфізму гена су-

(13) U

(11) 8535

(19) UA

динного рецептора до ангіотензину II першого типу у хворих на тубулоінтерстиціальні захворювання нирок та особливостями перебігу ренопаренхімної артеріальної гіпертонії.

В основу корисної моделі покладено задачу створення способу прогнозування перебігу ренопаренхімної артеріальної гіпертонії, який спрямований на ранню, досимптомну ідентифікацію маркерів несприятливого перебігу і прогнозу захворювання.

Поставлена задача вирішується в способі прогнозування перебігу ренопаренхімної артеріальної гіпертонії шляхом вивчення зв'язку алелей поліморфної ділянки (A1166C) гена судинного рецептора до ангіотензину II першого типу із перебігом ренопаренхімної артеріальної гіпертонії на тлі тубулоінтерстиціального ураження нирок, в якому згідно корисної моделі, в якості несприятливого прогнозу перебігу ренопаренхімної артеріальної гіпертонії визначені генотипи CC та AC, наявність алелю C; хворі з наявністю генотипу AA мають сприятливіший прогноз.

Спосіб здійснюється таким чином:

1) До початку обстеження вивчають клінічний стан хворого, підтверджують діагноз ниркового захворювання, симптоматичної ренопаренхімної артеріальної гіпертонії.

2) Проводять дослідження алелей поліморфної ділянки (A1166C) гена судинного рецептора до ангіотензину II першого типу методом виділення геномної ДНК із венозної крові обстежуваних методом фенол-хлороформної екстракції, ампліфікації поліморфної ділянки ДНК за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі "Терцик" (Москва).

3) Після отримання результатів прогнозують перебіг ренопаренхімної артеріальної гіпертонії згідно отриманих даних про відповідний генотип - AA, AC, CC.

4) Приймають рішення щодо необхідності початку гіпотензивної терапії, дози препарату та проведення інших лікувальних заходів, спрямованих на сповільнення прогресування захворювання.

Ефективність прогнозування перебігу ренопаренхімної артеріальної гіпертонії на тлі тубулоінтерстиціального ураження нирок запропонованим способом доведена в експерименті серед 15 хворих.

За результатами досліджень можна зробити висновок, що у хворих на ренопаренхімну гіпертонію спостерігається достовірно більша частота алеля C порівняно з особами контрольної групи і більша частота генотипу AC, ніж в контрольній групі і у хворих на есенціальну гіпертонію. Відзначені більш високі цифри артеріального тиску у хворих з генотипом CC, меншою мірою AC. Серед хворих з важким та середньої важкості перебігом гіпертонії спостерігаються власники генотипу CC, меншою мірою AC; серед хворих з генотипом AA здебільшого легкі форми гіпертонії.

Результати дослідження гена судинного рецептора до ангіотензину II першого типу наведені в таблиці 1.

Клінічні приклади прогнозування перебігу ренопаренхімної артеріальної гіпертонії наведені нижче.

Приклад 1.

Хворий П., 43 роки, діагноз: Ренопаренхімна артеріальна гіпертонія III ступень, II стадія. Хронічний вторинний пієлонефрит, прихований перебіг, фаза нестійкої ремісії, ХНН 0. Сечокам'яна хвороба. Поступив в терапевтичне відділення денного стаціонару I МКЛ м. Полтава 18.04.2004, № історії хвороби 2214. При госпіталізації виказував скарги на головний біль, головокружіння, загальну слабкість, болі в ділянці серця, погіршення зору, болі в поперековій ділянці, нічне сечовиділення, набряки на обличчі, ногах. Хворіє на хронічний пієлонефрит впродовж 10 років, артеріальна гіпертонія - 7 років, вік розвитку гіпертонії 36 років, давність захворювання на момент розвитку гіпертонії 3 роки. Артеріальний тиск підвищується до 250/180 мм рт.ст. Загальний стан середньої важкості, шкіра бліда, пастозність обличчя, гомілок. АТ 180/110 мм рт.ст., пульс 72 ударів за хвилину. Межі серця при перкусії розширені вліво на 1,5 см. При аускультативі серцева діяльність ритмічна, звучність тонів дещо ослаблена, акцент II тону над аортою. Органи дихання, кишково-шлунковий тракт - без патологічних особливостей. Селезінка, нирки не пальпуються. Симптом постукування слабо позитивний з обох боків. Сечовипускання вільне, безболісне, до 1,5 л за добу. При обстеженні - загальний аналіз крові без патологічних змін, при дослідженні сечі виявлені помірна протеїнурія - до 0,02 г/л, знижена питома вага сечі - 1010. Біохімічний аналіз - глюкоза крові 3,7 ммоль/л. Загальний білок - 63 г/л; білірубін 16-4-12 мкмоль/л; тимолова проба 2,4; холестерин 4,8; ліпопротеїди 50; креатинін 90 мкмоль/л; сечовина 8,7 ммоль/л. Проба Реберга: клубочкова фільтрація - 126 мл/хв., канальцева реабсорбція 98%. Дослідження сечі на стерильність - негативна. УЗД нирок: розміри нирок - п.н. 9,5·5,2; паренхіма стончена - 1,6; л.н. 8,6·4,3, паренхіма - 1,5 см; ЧМС ущільнена. В обох нирках дрібні конкременти 0,4-0,6 д. ЕКГ - ритм синусовий, 76 за хв., навантаження на лівий шлуночок. ЕКС - ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, ФВ 47%. РЕГ - підвищений тонус судин, порушений плин крові. Огляд окуліста - ангіопатія сітківки. Огляд невропатолога - гіпертензивна дисциркуляторна енцефалопатія, II ст. При дослідженні поліморфізму гена судинного рецептора до ангіотензину II виявлений генотип CC. При проведенні лікування досягнутий середній рівень АТ 150/90 мм рт.ст. впродовж 4 тижнів.

Приклад 2.

Хворий В., 55 років, діагноз: Ренопаренхімна артеріальна гіпертонія I ступень, II стадія. Хронічний вторинний пієлонефрит, прихований перебіг, фаза загострення, ХНН 1. Сечокам'яна хвороба. Поступив в терапевтичне відділення I МКЛ м. Полтава 13.03.2004, № історії хвороби 1557. При госпіталізації виказував скарги на головокружіння, шат кисть при ході, загальну слабкість, потіння, болі в ділянці серця, погіршення зору, набряки на обличчі. Хворіє на хронічний пієлонефрит впродовж 30 років, артеріальна гіпертонія - 25 років, вік розвитку гіпертонії - 30 років, давність захворювання на момент розвитку гіпертонії 5 років. Артеріальний тиск підвищується до 180/110 мм рт.ст. Загальний стан середньої важкості, шкіра звичай-

ного кольору, пастозність обличчя Температура тіла - 37,3° С, АТ 160/90мм рт ст, пульс 90 ударів за хвилину Межі серця при перкусії розширені вліво на 1см При аускультатії серцева діяльність ритмічна, звучність тонів дещо ослаблена, акцент ІІ тону над аортою Органи дихання, кишково-шлунковий тракт - без патологічних особливостей Селезінка, нирки не пальпуються Симптом постукування негативний з обох боків Сечовипускання вільне, безболісне, до 1,2л за добу При обстеженні - загальний аналіз крові еритроцити - $3,7 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобін 120г/л, кольоровий показник 0,97, лейкоцити $4,9 \cdot 10^9/л$, нейтрофіли паличкоядерні 7%, сегментоядерні 60%, моноцити 8%, еозинофіли 1%, лімфоцити 24%, ШЗЕ 27мм/г При дослідженні сечі виявлені помірна протеїнурія - до 0,12г/л, питома вага сечі - 1013, епітелій плоский - 1-3 в п/зору, лейкоцити 25-30 в п/зору, еритроцити 1-3 в п/зору, циліндри, солі, бактерії - не знайдено Проба Нечипоренка лейкоцитів - 14000, еритроцитів - 3450, циліндрів 15 Проба Зимницького - коливання питомої ваги - 1006-1015, денний діурез 1050, нічний -500, добовий - 1550 Біохімічний

аналіз - глюкоза крові 3,5ммоль/л Загальний білок - 73г/л, білірубін 18-4-14ммоль/л, тимолова проба 2,6, холестерин 4,6, ліпопротеїди 51, креатинін 124ммоль/л, сечовина 10,7ммоль/л Проба Реберга клубочкова фільтрація - 47,22мл/хв, канальцева реабсорбція 95% Дослідження сечі на стерильність - негативне УЗД нирок розміри нирок - л н 9,2 4,5, паренхіма стончена - 1,6, л н 8,9 4,2, паренхіма - 1,5см, ЧМС ущільнена, в лівій нирці конкремент 0,6d ЕКГ - ритм синусовий, гіпертрофія лівого шлуночка, ішемія задньої стінки ЕКС - ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, ФВ 42% РЕГ - підвищений тонус судин, порушений гліч крові Огляд окуліста - ангіопатія сітківки Огляд невропатолога - гіпертензивна дисциркуляторна енцефалопатія, І ст При дослідженні поліморфізму гена судинного рецептора до ангіотензину II виявлений генотип АС При проведенні лікування досягнутий середній рівень АТ 140/90мм рт ст впродовж 14 діб

В таблиці 2 показана перевага способу, який заявляється у порівнянні з прототипом

Таблиця 1

Розподілення частот генотипів і алелей гена судинного рецептора до ангіотензину II першого типу в основній, контрольній групі і серед хворих на есенціальну гіпертензію (%) та середні рівні артеріального тиску у хворих основної групи залежно від генотипу ($M \pm m$)

| Генотип, алель | Контрольна група (n=40) | Хворі на есенціальну гіпертензію (n=37) | Основна група (n=15) | Середні рівні артеріального тиску | Відсоток хворих основної групи з важким перебігом гіпертензії |
|----------------|-------------------------|---|----------------------|-----------------------------------|---|
| AA | 51 | 13 | 16,66 | 168,5±6,31 | - |
| AC | 34 | 60 | 66,80 | 188,3±8,83 | 50% |
| CC | 15 | 27 | 16,66 | 226,6±6,12 | 100% |
| C | 49 | 87 | 83,46 | 207,5±7,50 | |

Таблиця 2

| Контрольні показники | Засоби | |
|---|---------------------------|----------------|
| | Спосіб, який пропонується | Відомий спосіб |
| Необхідність тривалого нагляду за пацієнтом, використання складної апаратури для отримання даних щодо ураження органів-цілей | ні | так |
| Отримання необхідної інформації для прогнозування перебігу після констатації ураження органів-цілей та розвитку ускладнень | ні | так |
| Можливість ранньої ідентифікації маркерів несприятливого перебігу і прогнозу захворювання | так | ні |
| Можливість прийняття рішення про тактику ведення хворого, та особливостях перебігу захворювання при нормальному артеріальному тиску та пограничних рівнях артеріального тиску | так | ні |

