



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75312** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

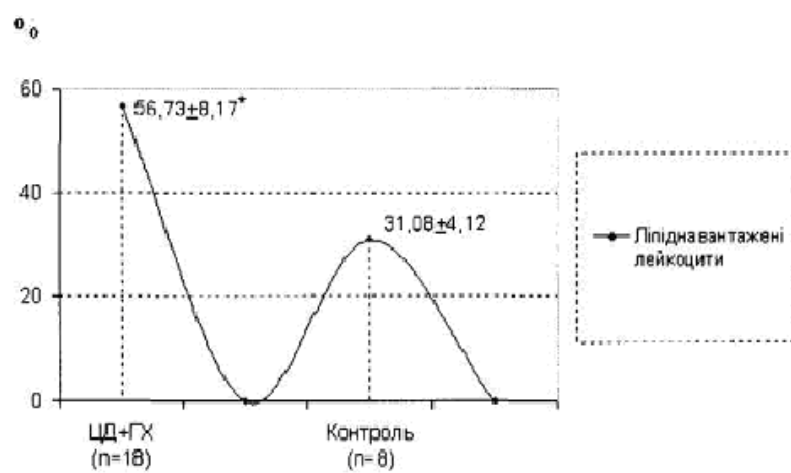
(21) Номер заявки:	u 2012 06219	(72) Винахідник(и):	Несен Андрій Олексійович (UA), Топчій Іван Іванович (UA), Гальчінська Валентина Юріївна (UA), Семенових Поліна Станіславівна (UA), Чернишов Володимир Анатолійович (UA), Грунченко Михайло Миколайович (UA), Шапо Володимир Леонідович (UA)
(22) Дата подання заявки:	23.05.2012	(73) Власник(и):	ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМ. Л.Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", пр. Постишева, 2-а, м. Харків, 61039 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	26.11.2012	(74) Представник:	Беседіна Алла Семенівна
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.11.2012, Бюл.№ 22		

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ ПРИ КОМОРБІДНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ТА СТАНАХ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування розвитку атеросклерозу та його ускладнень при коморбідних захворюваннях та станах, який включає антропометричні вимірювання та розрахування індексу маси тіла (ІМТ) хворого, проведення біохімічних досліджень сироватки крові з визначенням стандартних показників ліпідного обміну та оцінку ступеня вираженості метаболічної дисліпідемії, згідно з корисною моделлю, ступінь вираженості метаболічної дисліпідемії оцінюють за коефіцієнтом атерогенності (КА), який розраховують за відомою формулою, і пацієнтам із установленими серцево-судинними захворюваннями або хронічними хворобами нирок та цукровим діабетом 2-го типу, які мають ІМТ більш ніж 30 кг/м^2 та КА більш ніж 3,0, додатково у сироватці крові визначають продукти ліпідної пероксидації, а саме: концентрації малонового діальдегіду (МДА) та сульфгідридних груп (SH-груп), а за результатами гістохімічного методу досліджень у периферичній крові визначають об'ємний відсоток ліпіднавантажених лейкоцитів і, при збільшенні об'ємного відсотку ліпіднавантажених лейкоцитів крові більш ніж у 1,5 разу та збільшенні концентрації МДА більш ніж на 20 % на фоні зниження концентрації SH-груп більш ніж на 10 %, у порівнянні з нормою, свідчать, що у популяції хворих з високим рівнем кардіоваскулярного ризику коморбідність захворювань додатково супроводжується наявністю ознак неспецифічного генералізованого запалення та оксидативним стресом, і на цій підставі прогнозують високу ймовірність розвитку атеросклерозу та його ускладнень.

UA 75312 U



Фіг. 1

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до кардіології, ендокринології, нефрології і може бути використана для прогнозування розвитку атеросклерозу та його ускладнень при коморбідних захворюваннях та станах, а саме у популяції хворих з встановленими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) або хронічними захворюваннями нирок (ХЗН) та цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу.

Стратегія ведення пацієнтів з коморбідними захворюваннями та станами представляє достатньо серйозну проблему, у вирішанні якої значну роль відіграє одночасний вплив на всі ланцюги патогенезу цих захворювань і численні кардіоваскулярні фактори ризику, які впливають на прогноз пацієнтів, про що свідчать нові об'єднані рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства з атеросклерозу (EAS) (The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society, 2011 р.). У нових рекомендаціях визначені диференційовані принципи оцінки кардіоваскулярного ризику, а саме пацієнти із установленими ССЗ, ЦД 2-го типу, ЦД 1 типу з мікроальбумінурією, з дуже високими проявами тільки одного фактора ризику (загальний ХС більш ніж 8 ммоль/л, ХС ЛПНЩ більш ніж 6 ммоль/л, АТ більше 180/110 мм рт.ст), хронічним захворюванням нирок (ХЗН) класифікуються як пацієнти з високим рівнем кардіоваскулярного ризику (КВР) і потребують активної модифікації всіх факторів ризику. Для всіх інших пацієнтів з метою оцінки загального КВР треба використовувати таблицю SCORE.

З огляду на те, що виражена коморбідна патологія належить до критеріїв вилучення із клінічних досліджень лікарських препаратів, вірогідних даних про особливості діагностики, перебігу та лікування коморбідних захворювань дуже мало, тому необхідним є визначення додаткових факторів КВР та розробка вірогідних способів прогнозування розвитку атеросклерозу та його ускладнень при коморбідних захворюваннях та станах, оскільки від вірогідності прогнозу залежить вибір патогенетично обґрунтованої тактики спостереження цієї категорії хворих.

Відомий спосіб прогнозування перебігу ІХС у пацієнтів з метаболічними факторами її ризику (див. статтю Чернишов В.А., Лазарева С.О., Ткаченко О.В., Белозьорова С.В. Метаболічні фактори, що впливають на віддалений прогноз у хворих з ішемічною хворобою серця // Експериментальна і клінічна медицина.-2004. - № 1. - С. 105-110), у якому шляхом проведення біохімічного дослідження сироватки крові натще визначають три складових ліпідного спектра (у ммоль/л): загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ) і холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Для оцінки порушення обміну ліпідів як чинника модифікованого кардіоваскулярного ризику обчислюють прогностично значимий показник холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) за відомою формулою Friedewald у ммоль/л: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}$. Для оцінки ступеня вираженості метаболічної дисліпідемії розраховують співвідношення ТГ/ЗХС. При підвищенні ХС ЛПНЩ та зменшенні ТГ/ЗХС, відносно норми, прогнозують несприятливий перебіг ІХС з ризиком розвитку атерогенних ускладнень метаболічного синдрому (МС), а саме: підвищення функціонального класу (ФК) стенокардії, появи аритмій, розвитку серцевої недостатності (СН), гострих серцево-судинних подій, що призводять до летальних наслідків.

Недоліком є недостатня вірогідність прогнозу, що обумовлено відсутністю оцінки інших, окрім ІХС, атерогенних ускладнень, етіологічними чинниками яких є метаболічні фактори ризику.

Відомі дослідження (див. Добронравов В.А. Современные подходы к диагностике и лечению ДН // Нефрология.-2003. - Т. 7, № 2. - С. 93-100), у яких клініко-лабораторна діагностика стадійного розвитку діабетичної нефропатії (ДН) та виявлення ускладнень ДН при цукровому діабеті (ЦД) базується на оцінці функціонального стану нирок з визначенням рівня сечової екскреції альбуміну, білка та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) як маркеру несприятливого прогнозу розповсюджених у популяції ускладнень, насамперед серцево-судинних захворювань (ССЗ). Диференціацію ДН здійснюють за 5 стадіями, з яких: I - характеризується наявністю гіперфільтрації, зростанням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) на 20-50 %; II - безсимптомна, перехід до формування структурних та функціональних змін в ниркових тканинах, саме розвиток ДН; III - латентна, тобто незважаючи на чіткі зміни ниркової паренхіми клінічно виявляється за наявністю мікроальбумінурії у 2-х послідовних тестах; IV - протеїнурична, ШКФ прогресивно знижується, характеризується гломерулярними змінами з потовщенням базальної мембрани, зростанням мезангіального матриксу, розвитком дифузного та інтеркапілярного гломерулонефриту; V - кінцева, коли вже потрібні замісна терапія, трансплантація нирки.

Недоліками є те, що у відомому дослідженні відсутня можливість виявлення ранніх доклінічних стадій ускладнень ЦД, а саме діабетичної ангіопатії (ДА) - генералізованого

ураження кровоносних судин при ЦД, яке розповсюджується як на дрібні судини (мікроангіопатії), так і судини середнього та крупного калібру (макроангіопатії). Зміни у дрібних судинах (артеріолах, капілярах та венулах) носять специфічний для ЦД характер, ураження крупних судин розцінюють як прояви раннього та розповсюдженого атеросклерозу. Найбільш розповсюдженою формою ураження крупних артерій при ЦД 2-го типу є атеросклероз аорти, коронарних, мозкових, ниркових артерій, артерій верхніх та нижніх кінцівок. Клінічно та морфологічно ці зміни не відрізняються від таких у хворих, які не страждають ЦД, але при ЦД 2-го типу атеросклероз розвивається у більш молодому віці. Вказані доклінічні стадії ДА не завжди діагностуються при клінічному та лабораторному обстеженні, хоча тільки ці стадії піддаються лікуванню при своєчасній діагностиці. Тому йдеться про пошук додаткових, більш чутливих прогностичних критеріїв для виявлення доклінічних стадій ускладнень ЦД, які мають вирішальне значення для вибору ефективних методів їх профілактики та лікування.

Відомий "Способ прогнозирования развития сахарного диабета 2 типа у больных метаболическим синдромом" [див. патент Рос. Федерації № 2264170, опубл. 20.11.2005. Бюл. № 32], який вибрано за прототип.

Суть прототипу полягає у тому, що у хворих з коморбідним захворюванням цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та гіпертонічної хвороби (ГХ) здійснюють антропометричні вимірювання (визначення зросту, маси тіла, об'єму талії (ОТ) та стегон (ОС)). Розраховують індекс маси тіла (ІМТ) та антропометричний коефіцієнт у вигляді ІМТ/ОТ/ОС. Проводять біохімічні дослідження сироватки крові натще, визначають стандартні показники ліпідного обміну та обчислюють коефіцієнт метаболічної дисліпідемії у вигляді співвідношення показників (ТГ+ХС ЛПНЩ)/ХС ЛПВЩ (де ТГ-тригліцериди, ХС ЛПНЩ - холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ХС ЛПВЩ - холестерин ліпопротеїдів високої щільності). І при значенні антропометричного коефіцієнта менш ніж $37,9 \text{ кг/м}^2$ та коефіцієнта метаболічної дисліпідемії більш ніж 9,2 у.о., прогнозують підвищений ризик розвитку захворювання. Це пов'язано з тим, що коморбідність ЦД 2-го типу та ГХ супроводжується швидким розвитком ускладнень як щодо судин нирок, так і великих судин серця, мозку, периферійних судин нижніх кінцівок. Значний відсоток хворих на ЦД страждають від прогресуючих атеросклеротичних уражень судин кінцівок, серця та головного мозку. Поєднання ЦД 2-го типу та ГХ у одного хворого у декілька разів збільшує рівень загального КВР, а саме підвищується ризик розвитку ІХС, інсульту та у десятки разів - повної втрати зору, уремії, гангрен нижніх кінцівок та ін. Чинником таких важких наслідків є ураження ендотелію судин під впливом метаболічного та гідралічного тиску. Клітини ендотелію за умов тривалого впливу гіперглікемії та дисліпідемії (ДЛП), притаманних ЦД 2-го типу, а також механічному тиску внаслідок високого артеріального тиску (АТ) починають продукувати фактори, які прискорюють атерогенез.

У способі - прототипі більш ефективно здійснюється прогнозування ризику розвитку ЦД 2-го типу на тлі МС, як еквівалента атерогенного ССЗ з урахуванням впливу на перебіг захворювання ступеня вираженості метаболічної ДЛП та абдомінального ожиріння (АО). Недоліком способу є відсутність можливості виявлення атеросклерозу та його ускладнень при коморбідних захворюваннях та станах, оскільки у способі не враховують вплив інших важливих етіофакторів їх формування. А це не дозволяє використовувати своєчасне та адекватне лікування цієї категорії хворих.

Задача корисної моделі - визначити такі біохімічні критерії, які б мали прогностичне значення та можливість оцінки додаткових етіофакторів, які формують атеросклеротичні ураження судин при коморбідних захворюваннях та станах, що забезпечить більш вірогідний прогноз ризику розвитку кардіоваскулярних та ниркових подій та дозволить оптимізувати тактику ведення хворих з високим КВР.

Ця задача вирішується у способі прогнозування розвитку атеросклерозу та його ускладнень при коморбідних захворюваннях та станах, який включає антропометричні вимірювання та розрахування індексу маси тіла (ІМТ) хворого, біохімічні дослідження сироватки крові з визначенням стандартних показників ліпідного обміну та оцінки ступеня вираженості метаболічної дисліпідемії.

Відмінними ознаками способу, який заявляють, у порівнянні з прототипом, є такі:

- ступінь вираженості метаболічної дисліпідемії оцінюють за коефіцієнтом атерогенності (КА), який розраховують за відомою формулою;

- і хворим із установленими серцево-судинними захворюваннями або хронічними хворобами нирок та цукровим діабетом 2-го типу, які мають ІМТ більш ніж 30 кг/м^2 та КА більш ніж 3,0, додатково у сироватці крові визначають продукти ліпідної пероксидації, а саме: концентрації малонового діальдегіду (МДА) та сульфгідрильних груп (SH-груп), а за результатами

гістохімічного методу досліджень у периферичній крові визначають кількість (об'ємний відсоток) ліпіднавантажених лейкоцитів;

- при збільшенні об'ємного відсотку ліпіднавантажених лейкоцитів крові більш ніж у 1,5 разу, та збільшенні концентрації МДА більш ніж на 20 % на фоні зниження концентрації SH-груп більш ніж на 10 %, у порівнянні з нормою, свідчать, що у популяції хворих з високим рівнем кардіоваскулярного ризику, коморбідність захворювань додатково супроводжується ознаками неспецифічного генералізованого запалення та оксидативним стресом, і на цій підставі прогнозують високу ймовірність розвитку атеросклерозу та його ускладнень.

Оцінка ступеня вираженості метаболічної дисліпідемії за коефіцієнтом атерогенності (КА) та додатково визначений об'ємний відсоток ліпіднавантажених лейкоцитів забезпечує можливість більш точно оцінити ступінь порушення ліпідного (холестеринового) обміну та виявити наявність у хворих з високим КВР ознак неспецифічного генералізованого запалення вже на ранніх стадіях розвитку атеросклеротичних уражень судин.

Додаткове визначення продуктів ліпідної пероксидації (концентрацій МДА та SH-груп) дозволяє врахувати ступінь порушення балансу між активностями перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи (АОС) і додатковий вплив оксидативного стресу на розвиток і прогресування атерогенезу.

Дослідження за запропонованим способом проведені у ДУ "Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України" за участю 38 хворих без обмеження за віком зі встановленими коморбідними захворюваннями (18 хворих на ЦД+ГХ, 8 хворих на ГХ+ІХС та 12 хворих на ХХН+ІХС). Контрольна група представлена 8 здоровими донорами. Саме за власними даними оригінальних досліджень (науково-дослідна робота) у хворих з коморбідними захворюваннями (надається приклад коморбідності ЦД і ГХ) та з вираженим ступенем метаболічної дисліпідемії та надлишкової маси тіла (КА більш, ніж 3,0, ІМТ більш ніж 30 кг/м²) додатково виявлено збільшення об'ємного відсотку ліпіднавантажених лейкоцитів крові більш ніж у 1,5 разу (див. рис. 1) та збільшення концентрації МДА більш ніж на 20 % на фоні зниження концентрації SH-груп більш ніж на 10 %, у порівнянні з нормою (див. рис. 2), що вказує на вагомі порушення в ліпідній мережі крові, в системах транспорту ліпідів і наявність дисбалансу між активністю перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи (ПОЛ/АОС) та свідчить про наявність ознак неспецифічного генералізованого запалення та оксидативного стресу відповідно, що є підставою для прогнозу високої ймовірності розвитку атеросклерозу та його ускладнень у популяції хворих з високим КВР.

На Фіг. 1 Кількість (об'ємний відсоток) ліпіднавантажених лейкоцитів у периферичній крові при коморбідності ЦД та ГХ в контролі.

Примітка. * ($p < 0,05$) – достовірність відносно контролю.

На Фіг. 2 Рівень МДА та SH-груп у плазмі (сироватці) крові хворих при коморбідності ЦД та ГХ та в контролі.

Примітка. * ($p < 0,05$) – достовірність різниці показників зіставлені з групою контролю.

Запропоновану корисну модель здійснюють у такій послідовності:

1. Для встановлення у популяції хворих коморбідних захворювань і станів здійснюють оцінку клінічного стану хворого за скаргами, даними фізикального обстеження, анамнезу та за результатами клініко-інструментальних (вимір артеріального тиску, електрокардіографія, ультразвукове обстеження серця та нирок, рентгеноскопічне обстеження органів грудної клітини) та біохімічних досліджень сироватки крові та сечі.

2. Для прогнозування розвитку атеросклерозу та його ускладнень при встановлених коморбідних захворюваннях та станах, а саме у пацієнтів з встановленими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) або хронічними захворюваннями нирок (ХЗН) та цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, які класифікуються як хворі з високим рівнем кардіоваскулярного ризику (КВР), вимірюють антропометричні параметри: маса тіла (МТ); зріст; об'єм талії (ОТ) (норма для чоловіків - більш ніж 94 см, для жінок - більш ніж 88 см); об'єм стегон (ОС); співвідношення ОТ/ОС). Розраховують за відомою формулою індекс маси тіла (ІМТ) (норма 25 кг/м²) як співвідношення МТ (кг) до зросту (м), піднесеному у квадрат.

3. Проводять біохімічні дослідження сироватки крові, за результатами яких:

- у крові визначають стандартні показники ліпідного обміну: концентрації загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) відомим імуоферментним методом (Комаров Ф.І., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. - Элиста: Джангар, 1999.-250 с.) на автоаналізаторі "Humareader" (Німеччина) з використанням набору "Cholesterol liquicolor" фірми "Human" (Німеччина) і наступним розрахуванням вмісту ХС у складі ЛПНЩ за відомою (Durrington P. Dyslipidaemia // Lancet.-2003. - Vol. 362. - P. 717-731) формулою W.T. Friedewald: ХС ЛПНЩ

(ммоль/л)=3ХС-(ХС ЛПВЩ+ТГ/2,22), де: ТГ/2,2 - вміст ХС у складі ЛПДНЩ (ліпопротеїдів дуже низької щільності).

Оцінку ступеня вираженості метаболічної дисліпідемії, згідно з корисною моделлю, здійснюють за коефіцієнтом атерогенності (КА), який розраховують за відомою формулою А.М. Клімова: $КА = (3ХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ$. Нормативне значення КА становить 3,0.

Для оцінки вуглеводного обміну в сироватці крові визначають концентрації: глюкози натщесерце глюкозоксидазним методом на аналізаторі "Humalizer"; глікозилизованого гемоглобіну (HbA_{1c}) за допомогою набору "Реагент" (Україна) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою; загального гемоглобіну на спектрофотометрі "Specol-11" (Німеччина); інсуліну натщесерце імуноферментним методом за допомогою набору реактивів - "DRG", США. Індекс інсулінорезистентності розраховують за відомою формулою: $НОМА-ІК = \text{інсулін} \times \text{глюкоза} / 22,5$.

За цільові рівні ліпідів, глюкози крові вибрано параметри, які рекомендовано Європейським товариством кардіологів (ESC, 2007): концентрації 3ХС менш ніж 5,0 ммоль/л, ТГ менш ніж 1,7 ммоль/л, ХС ЛПНЩ менш ніж 3,0 ммоль/л, концентрація глюкози в крові натщесерце нижче 6,0 ммоль/л.

У сечі визначають швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), наявність протеїнурії, мікроальбумінурії відомими методами (Ковалева О.Н., Журавлева Л.В. Методы исследования в нефрологии // Практическая нефрология.-2002. - С. 14-62).

4. Згідно з корисною моделлю, пацієнтам із установленими ССЗ або ХХН та ЦД 2-го типу, які мають ІМТ більш ніж 30 кг/м та КА більш ніж 3,0,

- у сироватці крові: додатково визначають продукти ліпідної пероксидації, а саме концентрацію малонового діальдегіда (МДА) відомим методом флюориметрії (Федорова Т.К. Реакция с ТБК для определения МДА крови методом флюориметрии / Федорова Т.К., Коршунова Т.С., Ларская Э.Т. // Лаб. дело.-1983. - № 3. - С. 25-28) та концентрацію сульфгідрильних груп (SH-груп).

- у периферичній крові: додатково визначають кількість (об'ємний відсоток) ліпіднавантажених лейкоцитів відомим гістохімічним методом (Гайер Г. Электронная гистохимия. Мир. - М.: - 1974.-488 с). Для цього виділяють лейкоцити шляхом градієнтного центрифугування з периферичної крові хворих і здорових донорів.

5. І при збільшенні об'ємного відсотку ліпіднавантажених лейкоцитів крові більш ніж у 1,5 разу та збільшенні концентрації МДА більш ніж на 20 % на фоні зниження концентрації SH-груп більш ніж на 10 %, у порівнянні з нормою, свідчать, що у популяції хворих з високим рівнем кардіоваскулярного ризику коморбідність захворювань додатково супроводжується ознаками неспецифічного генералізованого запалення та оксидативним стресом, і на цій підставі прогнозують високу ймовірність розвитку атеросклерозу та його ускладнень.

Відтворюваність способу при використанні у медичній практиці - 95-98 %.

Можливість здійснення способу, який заявляють, підтверджується клінічними прикладами, у яких прогноз розвитку атеросклерозу здійснюють у хворих при коморбідності ЦД II типу та ГХ (приклад 1) та коморбідності ХХН та ІХС (приклад 2):

Приклад 1. Хвора С., 44 років (історії хвороб № 1621, № 2490, № 4409), яка проходила обстеження і лікування в ДУ "Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України" з 2007 р. по теперішній час.

Основний діагноз: ЦД II тип, середньої тяжкості, стадія декомпенсації. Хронічна хвороба нирок (ХХН) I стадія. Діабетична нефропатія II ст. Сечокислий діатез. Хронічний двосторонній пієлонефрит. Гіпертонічна хвороба (ГХ) II стадія, II ступінь, високий ризик серцево-судинних ускладнень, був встановлений на підставі нижченаведеної оцінки клінічного стану хворої за скаргами, даними фізикального обстеження, анамнезу та за результатами клініко-інструментальних та біохімічних досліджень сироватки крові та сечі.

При госпіталізації хвора пред'являла скарги: на важкість в ділянці серця, при помірному фізичному навантаженні, психоемоційному перенапруженні, іноді у спокої та під час сну, нестачу повітря, серцебиття, наявність страху, загальна слабкість, які проходять самостійно; турбують головні болі, запаморочення, що виникають при підвищенні АТ.

В анамнезі захворювання: хворіє з 1990 р., коли після операції кесаревого розтину з'явилися серцебиття, підвищився рівень АТ. З 1996 р. - гіперглікемія. Амбулаторно приймала - глібенкламід, метформін, рівні глюкози крові коливалися від 7,8 ммоль/л до 14,6 ммоль/л.

В анамнезі життя: перенесені захворювання - хвороба Боткіна у 1976 р. В 1990 р. - кесаревий розтин.

Об'єктивні дані: загальний стан середньої тяжкості. Шкіра і видимі слизисті звичайного забарвлення. Щитовидна залоза без ознак патології. Легені: перкуторно-легеневий звук, аускультативно - дихання везикулярне. Частота дихальних рухів 18 у хвилину. Межі відносної

серцевої тупості не змінені. Аускультативно: діяльність серця ритмічна, тони приглушені. АТ - 150/80 мм рт. ст. Частота серцевих скорочень (ЧСС) - 76 уд. у хв. Живіт м'який безболісний. Печінка виступає з-під краю правої ребрової дуги на 1,5 см, безболісна при пальпації. Селезінка не збільшена. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Пастозність гомілок і стоп.

5 Антропометричні параметри: МТ - 81 кг; зріст - 164 см; ОТ - (норма для жінок - більш, ніж 88 см). Розрахований ІМТ складає 30,12 кг/м², що перевищує норму (25 кг/м²) та свідчить про ожиріння легкого ступеня.

Основні дані інструментальних методів досліджень.

10 Рентгентелебачення: легені - без ознак патології. З боку серцево-судинної системи виявлено: гіпертрофію лівого шлуночка, кальциноз лівої коронарної артерії та розширення аорти.

Основні дані ЕКГ: синусний ритм. Ознаки невеликої гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. ЧСС 76 уд. у хв.

15 За результатами ехоноскопії виявлено розширення та ущільнення аорти, ущільнення стулок аортального клапана. Гіпертрофії міокарда лівого шлуночка не виявлено: товщина задньої стінки лівого шлуночка і міжшлункової перетинки - 0,8 см. Печінка збільшена на 1,5 см, середньої зернистості, тканина однорідної структури, жовчні проходи не розширені, судинна мережа збіднена (ознаки жирового гепатозу). Жовчний міхур - стінки рівні, конкрементів немає. Права нирка: 9,8×4,8 см, ліва нирка 10,3×5,2 см, паренхіма злегка підвищеної ехогеності, 20 завтовшки до 1,7-1,8 см, чашково-мискові системи дещо розширені, "пісок", зліва - мікроліт до 3 мм.

Результати біохімічних досліджень сироватки крові та сечі:

стандартні показники ліпідного обміну: ЗХС - 6,22 (норма <5,0) ммоль/л; ТГ - 4,27 (норма <1,7) ммоль/л, ХС ЛПДНЩ - 1,92 (норма <3,0) ммоль/л; ХС ЛПВЩ - 1,46 ммоль/л, ХС ЛПНЩ - 1,72 ммоль/л. Свідчать про порушення в ліпідному спектрі крові, а саме наявне поєднання 25 гіперхолестеринемії з гіпертригліцеридемією - комбінована гіперліпідемія.

Оцінку ступеня вираженості метаболічної дисліпідемії, згідно з корисною моделлю, здійснюють за коефіцієнтом атерогенності (КА). Розрахований за відомою формулою (див. стор. 9 опису) КА становить 3,26 (норма - 3,0).

30 Оцінка стану вуглеводного обміну: встановлений високий рівень глюкози натщесерце - 16,95 (норма 6,0 ммоль/л).

У сечі: виявлено глюкозурию (цукор - 5 %), висока питома вага - 1040, білок не виявлено, кетонові тіла - слабопозитивні, мікроскопія - без ознак патології, циліндри не знайдені, кристали оксалатів.

35 Проба Реберга: ШКФ - 86 (норма >90) мл/хв. Фільтраційна функція нирок знижена. Реабсорбція 99 %, хвилинний діурез - 1,17 мл, креатинін сечі - 3,74 ммоль/л, креатинін крові - 57 ммоль/л, сечовина - 5,4 ммоль/л.

40 Установлена коморбідність захворювань (ЦД 2-го типу та ГХ) з супутньою ХХН, наявністю ожиріння (ІМТ більш, ніж 30 кг/м²), порушенням ліпідного обміну (комбінована гіперліпідемія з КА більш, ніж 3,0) та вуглеводного обміну (рівень глюкози підвищений більш ніж у 2 рази) дозволяє віднести хвору до групи високого кардіоваскулярного ризику, який асоційований з розвитком та прогресуванням ССЗ та ЦД 2-го типу.

45 Згідно з корисною моделлю, у хворой: у сироватці крові додатково визначають продукти ліпідної пероксидації, а саме концентрації МДА та SH-груп. Результати: концентрація МДА становить 6,94 (контроль (4,57±0,12)ммоль/л - підвищена на 51,86 %; концентрація SH-груп становить 1,22 (контроль (1,39±0,16) ммоль - знижена на 12,23 %. Зміна показників вказує на наявність дисбалансу (ПОЛ/АОС) між активністю перекісного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи (АОС); у периферичній крові додатково визначають об'ємний відсоток ліпіднавантажених лейкоцитів, який становить 52,50 (контроль 31,08±4,12) % - підвищений у 50 1,69 рази у порівнянні з контролем, що вказує на порушення в ліпідній мережі крові і в системах транспорту ліпідів. Оцінка результатів додаткових досліджень дозволяє свідчити, що у хворой, яка має високий кардіоваскулярний ризик, коморбідність захворювань додатково супроводжується наявністю оксидативного стресу та ознаками неспецифічного генералізованого (системного) запалення, які сприяють формуванню атеросклеротичного процесу та розвитку його ускладнень, що, в свою чергу погіршує прогноз хворой з високим КВР в 55 цілому (підвищується ризик розвитку кардіоваскулярних подій).

60 Рекомендації: згідно з сучасною стратегією ведення пацієнтів високого КВР і доказової медицини, лікування хворой з коморбідною ГХ та ЦД 2-го типу має бути комплексним і проводити його треба з одночасною корекцією всіх факторів ризику, асоційованих з розвитком і прогресуванням ССЗ, а також з формуванням або розвитком атеросклерозу та його ускладнень.

При цьому вибір між препаратами комплексної терапії слід здійснювати, використовуючи індивідуальний підхід з урахуванням необхідності пригнічення оксидативного стресу та зниження вираженості неспецифічного генералізованого запалення (гіполіпідемічні препарати та інгібітори АПФ), що дозволить покращити прогноз.

5 Приклад 2. Хворий П., 50 років (історія хвороби № 44), який проходив обстеження і лікування в ДУ "Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України" в 2012 р. Основний діагноз: хронічна хвороба нирок II стадія. Хронічний гломерулонефрит, фаза загострення. ХНН I стадія. САГ III стадія, III ступінь, дуже високий ризик серцево-судинних ускладнень. ІХС. Атеросклероз аорти був встановлений на підставі нижченаведеної оцінки клінічного стану хворої за скаргами, даними фізикального обстеження, анамнезу та за результатами клініко-інструментальних та біохімічних досліджень сироватки крові та сечі.

При госпіталізації хвора пред'являла скарги: давлючі головні болі, що виникають при підвищенні АТ, супроводжуються запамороченням, підвищеною втомлюваністю; турбують тягучі болі у поперековій ділянці, часте, малопродуктивне сечовипускання.

15 З анамнезу захворювання: вважає себе хворим з 1987 р., коли вперше виявлені зміни сечового осадку (протеїнурія, циліндріурія), підвищені цифри АТ. З 2010 р. - ознаки ХНН. Регулярно приймає інгібітори АПФ, дезагреганти. Погіршення загального стану протягом останнього тижня, коли стійко підвищився АТ.

З анамнезу життя: часті простудні захворювання, ангіни.

20 Об'єктивні дані: загальний стан середньої важкості. Нормостенік підвищеного харчування. Шкіра і видимі слизисті звичайного забарвлення. Щитовидна залоза зберігає залізисту будову, візуально не видна, безболісна при пальпації. Легені: перкуторно-легеневий звук, аускультативно - дихання везикулярне. Частота дихальних рухів 18 у хвилину. Межі відносної серцевої тупості: ліва +1,5 см. Аускультативно: діяльність серця ритмічна, тони звучні, акцент II тону над аортою. АТ 180/100 мм рт. ст. Частота серцевих скорочень (ЧСС) - 96 уд. у хв. Живіт м'який безболісний. Печінка виступає з-під краю правої ребрової дуги на 1,5 см, безболісна при пальпації. Селезінка не збільшена. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Периферичних набряків немає.

30 Антропометричні параметри: МТ - 100 кг; зріст - 182 см.; ОТ - (норма для чоловіків - більш ніж 94 см). Розрахований ІМТ складає 30,21 кг/м², що перевищує норму (25 кг/м²) та свідчить про ожиріння легкого ступеня.

Основні дані інструментальних методів досліджень.

Рентгенологічне дослідження: з боку легенів та серця патологічних змін не виявлено. Аорта розширена, ущільнена.

35 Основні дані ЕКГ: синусовий ритм. Помірна гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. ЧСС 75 уд. у хв.

За результатами ехосоноскопії серця та внутрішніх органів виявлено ущільнення аорти та стулок аортального клапана. Гіпертрофії міокарда лівого шлуночка не виявлено: товщина задньої стінки лівого шлуночка і міжшлункової перетинки - 0,9 см. Печінка збільшена на 2,0 см, мілко-/середньої зернистості, тканина однорідної структури, жовчні проходи не розширені, судинна мережа помірно збіднена (жировий гепатоз). Жовчний міхур - стінки рівні, конкрементів немає. Права нирка: 10,2×5,0 см, ліва нирка 10,4×5,0 см, паренхіма середньозернистої структури, з мілкими ділянками фіброзу у невеликій кількості; злегка підвищеної ехогенності, завтовшки 1,0-1,5 см (в середньому ближче до 1,3-1,4 см), чашково-мискові системи декілька розширені, невелика кількість "піску", зліва - мікроліт до 3×4 мм. Наднирники не збільшені, звичайної структури.

Результати біохімічних досліджень сироватки крові та сечі:

стандартні показники ліпідного обміну: ЗХС - 5,20 (норма <5,0) ммоль/л; ТГ - 0,90 (норма <1,7) ммоль/л, ХС ЛПДНЩ - 0,40 (норма <3,0) ммоль/л; ХС ЛПВЩ - 0,98 ммоль/л, ХС ЛПНЩ - 3,82 ммоль/л. Свідчать про порушення в ліпідному спектрі крові (гіперхолестеринемія переважно за рахунок підвищеного рівня ХС ЛПНЩ).

Оцінку ступеня вираженості метаболічної дисліпідемії, згідно з корисною моделлю, здійснюють за коефіцієнтом атерогенності (КА). Розрахований за відомою формулою (див. стор. 9 опису) КА становить 4,3 (норма - 3,0).

55 Ознак анемії не виявлено: еритроцити $4,28 \times 10^{12}$ /л, Нв (гемоглобін) 140 г/л, Нт (гематокрит) - 0,42, спостерігається гіперурикемія - сечова кислота 505 (норма до 360) ммоль/л.

Оцінка стану вуглеводного обміну: рівень глюкози у сироватці крові натщесерце - 5,44 (норма 6,0) ммоль/л.

60 У сечі: протеїнурія - білок 0,079 г/л, циліндрурія - гіалінові циліндри 1-2 екземпляри в препараті.

Проба Реберга: ШКФ - 124 (норма >90) мл/хв., реабсорбція - 98 %, хвилиний діурез - 2,5 мл, креатинін сечі - 8,8 ммоль/л, креатинін крові - 178 мкмоль/л, сечовина - 11,3 ммоль/л. Підвищений рівень креатиніну крові свідчить про наявність початкових проявів хронічної ниркової недостатності (ХНН)).

5 Установлена коморбідність захворювань (ХХН та ІХС) з наявністю ожиріння (ІМТ більш, ніж 30 кг/м²), порушенням ліпідного обміну (гіперхолестеринемія з КА 4,3) та наявністю ознак ХНН дозволяє віднести хворого до групи високого кардіоваскулярного ризику (КВР)

10 Згідно з корисною моделлю, у хворого: у сироватці крові додатково визначають продукти ліпідної пероксидації, а саме концентрації МДА та SH-груп. Результати: концентрація МДА становить 6,25 (контроль (4,57±0,12) ммоль/л, підвищена на 36,76 %); концентрація SH-груп становить 1,14 (контроль (1,39±0,16) ммоль/л, знижена на 17,98 %. Зміни показників вказують на наявність дисбалансу (ПОЛ/АОС) між активністю перекісного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи (АОС).

15 У периферичній крові додатково визначають об'ємний відсоток ліпіднавантажених лейкоцитів, який становить 48,50 (контроль 31,08±4,12) % - підвищений у 1,56 разу у порівнянні з контролем, що вказує на порушення в ліпідній мережі крові і в системах транспорту ліпідів. Оцінка результатів додаткових досліджень дозволяє свідчити, що у хворого, який має високий КВР, коморбідність захворювань додатково супроводжується наявністю оксидативного стресу та ознаками неспецифічного генералізованого запалення, які сприяють формуванню атеросклеротичного процесу та розвитку його ускладнень, що погіршує прогноз хворого з високим КВР в цілому.

20 Рекомендації: у зв'язку з вищенаведеними індивідуальними даними хворого та згідно з сучасною стратегією ведення пацієнтів високого КВР лікування має бути комплексним і проводити його треба з одночасною корекцією всіх факторів ризику, асоційованих з розвитком і прогресуванням ССЗ, а також з формуванням або розвитком атеросклерозу та його ускладнень. При цьому вибір між препаратами комплексної терапії слід здійснювати, використовуючи індивідуальний підхід з урахуванням необхідності пригнічення оксидативного стресу та зниження вираженості неспецифічного генералізованого запалення (гіполіпідемічні препарати та інгібітори АПФ), що дозволить покращити прогноз.

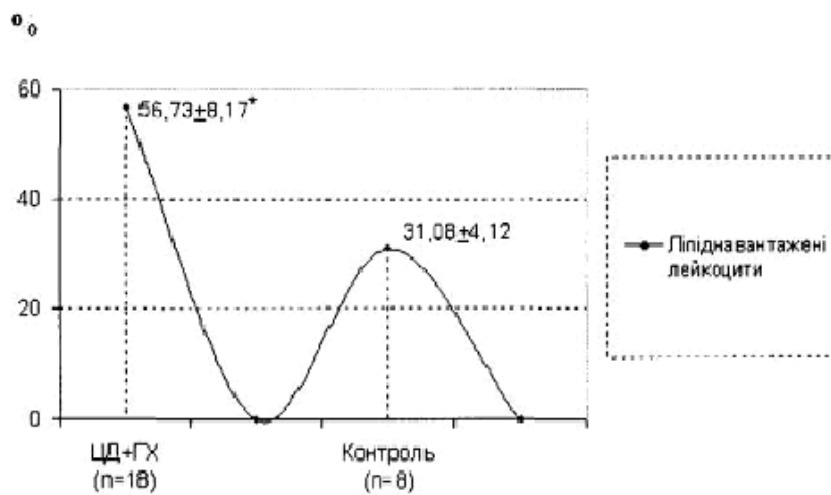
30 Технічний результат

При використанні корисної моделі у клінічній практиці, у порівнянні з прототипом, забезпечується можливість виявляти ризик розвитку атеросклерозу та його ускладнень при коморбідних захворюваннях та станах завдяки оцінці впливу додаткових етіофакторів, які формують або прискорюють атеросклеротичні ураження судин. А це дозволить своєчасно і цілеспрямовано розробити адекватну терапевтичну стратегію лікування, що сприятиме профілактиці прогресування розвитку атеросклерозу у пацієнтів з високим КВР.

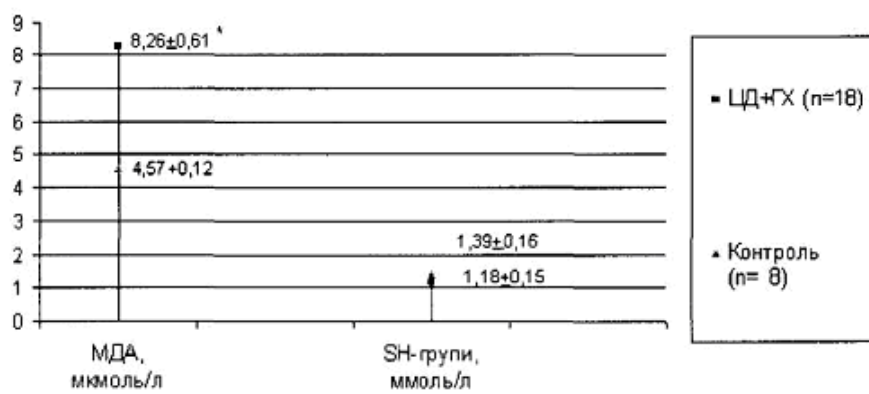
ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

40 Спосіб прогнозування розвитку атеросклерозу та його ускладнень при коморбідних захворюваннях та станах, який включає антропометричні вимірювання та розрахування індексу маси тіла (ІМТ) хворого, проведення біохімічних досліджень сироватки крові з визначенням стандартних показників ліпідного обміну та оцінку ступеня вираженості метаболічної дисліпідемії, який **відрізняється** тим, що ступінь вираженості метаболічної дисліпідемії оцінюють за коефіцієнтом атерогенності (КА), який розраховують за відомою формулою, і пацієнтам із установленними серцево-судинними захворюваннями або хронічними хворобами нирок та цукровим діабетом 2-го типу, які мають ІМТ більш ніж 30 кг/м² та КА більш ніж 3,0, додатково у сироватці крові визначають продукти ліпідної пероксидації, а саме: концентрації малонового діальдегіду (МДА) та сульфгідридних груп (SH-груп), а за результатами гістохімічного методу досліджень у периферичній крові визначають об'ємний відсоток ліпіднавантажених лейкоцитів і, при збільшенні об'ємного відсотку ліпіднавантажених лейкоцитів крові більш ніж у 1,5 разу та збільшенні концентрації МДА більш ніж на 20 % на фоні зниження концентрації SH-груп більш ніж на 10 %, у порівнянні з нормою, свідчать, що у популяції хворих з високим рівнем кардіоваскулярного ризику коморбідність захворювань

55 додатково супроводжується наявністю ознак неспецифічного генералізованого запалення та оксидативним стресом, і на цій підставі прогнозують високу ймовірність розвитку атеросклерозу та його ускладнень.



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

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