



УКРАЇНА

(19) UA (11) 64689 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
A61B 1/00  
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ФОРМУВАННЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПІДЛІТКІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

1

(21) u201106111

(22) 16.05.2011

(24) 10.11.2011

(46) 10.11.2011, Бюл. № 21, 2011 р.

(72) КОРЕНЄВ МИКОЛА МИХАЙЛОВИЧ, БОГМАТ ЛЮДМИЛА ФЕОДОСІВНА, ЯКОВЛЕВА ІННА МИХАЙЛІВНА, НІКОНОВА ВІКТОРІЯ ВАДИМІВНА, НОСОВА ОЛЕНА МИХАЙЛІВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ АМН УКРАЇНИ"

2

(57) Спосіб діагностики формування атеросклеротичних ускладнень у підлітків із артеріальною гіпертензією шляхом визначення апопротеїнового індексу атерогенності (апоВ/апоА), який **відрізняється** тим, що при наявності навіть незначного підвищення індексу маси тіла ( $IMT > 24,9 \text{ кг/м}^2$ ) та рівня С-реактивного протеїну (СРП  $> 2,0 \text{ мг/л}$ ) при співвідношенні  $\text{апоВ/апоА-1} > 2,4$  у підлітків з артеріальною гіпертензією визначають розвиток початкових ознак атеросклерозу та несприятливий перебіг захворювання.

Корисна модель належить до медицини, а саме до терапії, і може бути використана для ранньої діагностики формування атеросклеротичних ускладнень за рахунок визначення індексу маси тіла (ІМТ), порушень у співвідношенні аполіпопротеїнів (апоВ/апоА-1) та факторів субклінічного системного запалення у дітей і підлітків із артеріальною гіпертензією.

Артеріальна гіпертензія складає одну з провідних проблем сучасної медицини. Вона є однією з основних причин інвалідизації і смертності в осіб працездатного віку в усьому світі. Цією хворобою страждає від 10 до 35 % дорослого населення планети. Частота серцево-судинних захворювань в загальній структурі смертності населення складає 63 %. Причина цих ускладнень - атеросклеротичні ураження коронарних та мозкових артерій. Однак ризик цих ускладнень можна своєчасно виявити та оцінити кількісно. Цьому присвячені десятки проспективних досліджень.

Згідно з традиційною теорією, причина атеросклерозу - порушення метаболізму холестерину, які призводять до підвищення атерогенного холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та зниженню антиатерогенного холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВІД). Однак, в останні роки накопичуються дані, що, по-перше, приблизно половина випадків атеросклерозу має місце при нормальних рівнях ХС ЛПВЩ, і, по-друге, підвищення базової концентрації С-реактивного протеїну (СРП), яке відбувається навіть на тлі нормальних рівнів ХС ЛПНЩ, призво-

дить до атеросклерозу і гострим коронарним подіям.

Доведено, що прогноз перебігу артеріальної гіпертензії та формування метаболічних ускладнень у дітей і підлітків залежить від наявності ознак ожиріння, змін у співвідношенні апопротеїнів, а також факторів системного субклінічного запалення.

Відомий спосіб ранньої діагностики атеросклерозу, який включає визначення загального холестерину (ЗХ), ЛПВЩ, ЛПНЩ та тригліцеридів (ТГ), а також вимір товщини комплексу інтима-медіа загальних сонних артерій на 2 см проксимальніше місця їх біфуркації. При товщині комплексу інтима-медіа понад  $> 1 \text{ см}$ , а також рівня  $\text{ЗХ} > 5,0 \text{ мм/л}$ ,  $\text{ЛПВЩ} < 1,0 \text{ мм/л}$ ,  $\text{ЛПНЩ} > 3 \text{ мм/л}$ ,  $\text{ТГ} > 3 \text{ мм/л}$  діагностують атеросклероз (Аналог: Пат. 29360, UA, МПК G01N 33/50 A61B 8/00. Спосіб ранньої діагностики атеросклерозу / В.К. Грін, Л.А. Кеденко; заявник і патентовласник Донецький державний медичний університет ім. М. Горького. - № 200710312; заявл. 17.09.07; опубл. 10.01.08, Бюл. № 1). Разом із тим, на ранніх стадіях розвитку атеросклерозу показники ліпідного спектра крові можуть бути не зміненими, як і співвідношення інтима/медіа, особливо у осіб молодого віку.

Відомий спосіб визначення ступеня ризику розвитку атеросклерозу у хворих на артеріальну гіпертензію, асоційовану з ожирінням, який включає визначення рівня аполіпопротеїну В (апоВ), у якому ступінь ризику розвитку атеросклерозу визначають додатковою оцінкою рівня інсуліну і, якщо

(13) U

(11) 64689

(19) UA

рівень інсуліну знаходиться в діапазоні 2,40-10,0 мкОД/мл, а рівень апоВ - діапазоні 0,59-1,89 г/л, у хворого визначають низький ступінь ризику розвитку АС; при значеннях рівня інсуліну 10,10-25,0 мкОД/мл та рівня апоВ - 1,92-2,5 г/л - середній ступінь ризику розвитку атеросклерозу; при показниках рівня інсуліну більше 25,0 мкОД/мл та рівня апоВ більше 2,5 г/л у хворого визначають високий ступінь ризику розвитку атеросклерозу. (Аналог: Пат. 51387, UA, МПК А61В 10/00 G01N 33/48. Спосіб визначення ступеня ризику розвитку атеросклерозу у хворих на артеріальну гіпертензію, асоційовану з ожирінням / Т.М. Амбросова, О.М. Ковальова, В.І. Смирнова; заявник і патентовласник Харківський національний медичний університет. - № 201001546; заявл. 15.02.10; опубл. 12.07.10, Бюл. №13.) Але цей спосіб не діагностує ранні стадії формування атеросклерозу при відсутності порушень метаболізму вуглеводів і ліпідів.

Відомий спосіб діагностики ризику розвитку атеросклерозу у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням шляхом визначення фракцій ліпідів та розрахунку коефіцієнта атерогенності, у якому у хворих додатково визначають рівень адипонектину та інсуліну і при рівні інсуліну більше 12 мкОД/мл та рівні адипонектину менше 6,0 мкг/мл діагностують ризик розвитку атеросклерозу (Пат. 51388 UA, МПК G01N 33/48 A61B 5/00. Спосіб діагностики ризику розвитку атеросклерозу у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням / Т.М. Амбросова, О.М. Ковальова, В.І. Смирнова; заявник і патентовласник Харківський національний медичний університет. - № 201001548; заявл. 15.02.10; опубл. 12.07.10, Бюл. №13). Цей спосіб не дозволяє діагностувати найбільш ранні стадії АС при відсутності порушень в ліпідному спектрі крові та вуглеводному обміні, а також потребує додаткових матеріальних витрат для визначення рівня адипонектину.

Найбільш близьким за технічною суттю до заявленого, є спосіб діагностики формування метаболічних ускладнень за рахунок підвищення рівня ТГ, зниження рівня ХС ЛПВЩ та підвищення апопротейнового індексу атерогенності (співвідношення апоВ/апоА), при відсутності змін показників загального ХС та ХС ЛПНЩ: (Метаболические особенности дислиппротеидемий, не связанных с повышенным уровнем холестерина крови / Н.В. Перова [и др.] // Кардиология. - 2008. - № 11. - С. 42-46). Разом із тим, на ранніх етапах, особливо у підлітків, показники ліпідного спектра крові, в тому числі і рівень ТГ, можуть залишатися не зміненими.

Задачею корисної моделі є створення такого способу діагностики формування атеросклеротичних ускладнень у підлітків із артеріальною гіпертензією, у якому на ранніх стадіях захворювання навіть при незначних підвищеннях ІМТ та СРП можна було б визначити формування атеросклеротичних ускладнень.

Дана задача може бути вирішена шляхом визначення апопротейнового індексу атерогенності (співвідношення апоВ/апоА).

Запропонований спосіб діагностики ранніх ознак атеросклерозу у підлітків із артеріальною

гіпертензією, у якому при наявності незначного підвищення ІМТ  $> 24,9 \text{ кг/м}^2$  та рівня СРП  $> 2,0 \text{ мг/л}$  при співвідношенні апоВ/апоА-1  $> 2,4 \text{ у.о.}$  у підлітків з артеріальною гіпертензією визначають розвиток початкових ознак атеросклерозу та несприятливий перебіг захворювання.

При наявності у підлітка артеріальної гіпертензії натщесерце проводять набір крові із ліктьової вени з визначенням в сироватці крові рівня СРП за допомогою конкурентного твердофазного імуноферментного аналізу (Сгорова А.М., Осипов А.П. та ін., 1991 р.); також визначають ліпопротеїни сироватки крові ( $\beta$ -ліпопротеїни або ЛПНЩ,  $\beta$ -ліпопротеїни або ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та  $\alpha$ -ліпопротеїни або ЛПВЩ) методом електрофорезу в агарозному гелі, проводять денситометрію пластин з подальшим комп'ютерним обчисленням співвідношення ліпопротеїнових фракцій, а саме - визначення відношення сумарного вмісту проатерогенних ліпопротеїнів (ЛПНЩ та ЛПДНЩ) до вмісту антиатерогенних ЛПВЩ, що є відображенням співвідношення апоВ/апоА-1.

При підвищенні співвідношення апоВ/апоА-1 більше 2,4 у.о., підвищенні вмісту СРП понад 2,0 мг/л та підвищенні ІМТ понад  $24,9 \text{ кг/м}^2$ , навіть при відсутності змін в ліпідному спектрі крові, у підлітків із артеріальною гіпертензією діагностується висока імовірність формування атеросклеротичних ускладнень та виникає необхідність проведення профілактичних заходів.

Приклад 1. Хворий С., 18 років (історія хвороби № 2838), знаходився на стаціонарному обстеженні у відділенні кардіоревматології, куди був прийнятий зі скаргами на підвищення артеріального тиску до 145/85 мм рт. ст., періодичні головні болі на тлі підвищення артеріального тиску, підвищену втомлюваність, надлишкову масу тіла. Хворіє майже два з половиною роки, коли вперше зафіксовано підвищення артеріального тиску. Не має шкідливих звичок. Зловживає солодощами та жирною їжею. Спадковість на артеріальну гіпертензію обтяжена з боку матері. Підліток високого зросту 183 см, маса тіла 105 кг (ІМТ =  $31,4 \text{ кг/м}^2$ ), що відповідає II ступеню ожиріння. При дослідженні ліпідного спектра крові виявлена дисліпопротеїдемія атерогенної спрямованості (підвищення ТГ та зниження ЛПВЩ): ЗХ 4,0 ммоль/л, ЛПВЩ 0,77 ммоль/л, ТГ 2,5 ммоль/л, ЛПДНЩ 0,52 ммоль/л, ЛПНЩ 2,71 ммоль/л, коефіцієнт атерогенності (КА) 4,2 у.о. Співвідношення апоВ/апоА-1 склало 3,47 у.о. Рівень СРП в сироватці крові склав 5,2 мг/л (при нормі - менше 2,0 мг/л).

Таким чином, у підлітка 18 років із стабільною артеріальною гіпертензією, з ІМТ  $31,4 \text{ кг/м}^2$ , рівнем СРП у сироватці крові 5,2 мг/л та показником співвідношення апоВ/апоА-1 3,47 у.о., визначають розвиток початкових ознак атеросклерозу та несприятливий перебіг захворювання.

Рекомендовано призначення антигіпертензивних засобів із групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (еналаприл) в початковій дозі 5 мг 2 рази на добу, корекція дози препарату під контролем АТ, модифікація способу життя, дієтичний режим спрямований на зниження маси тіла.

Приклад 2. Хворий К., 16 років (історія хвороби № 3952), був прийнятий у відділення кардіоревматології із скаргами на підвищення артеріального тиску до 160/100 мм рт ст., періодичні головні болі, підвищену втомлюваність, дратівливість. Хворіє протягом року, коли вперше при профогляді у школі виявлено підвищення артеріального тиску. Має схильність до тютюнопаління. Багато часу проводить за комп'ютером. Спадковість на артеріальну гіпертензію обтяжена з боку матері. Підліток високого зросту 176 см і масою тіла 66,9 кг (ІМТ якого дорівнює  $21,6 \text{ кг/м}^2$ ). При дослідженні ліпідного спектра крові: ЗХ склав 4,2 ммоль/л, ЛПВЩ - 1,23 ммоль/л, ТГ - 0,58 ммоль/л, ЛПДНЩ - 0,12 ммоль/л, ЛПНЩ 2,81 ммоль/л, КА 2,3 у.о., тобто дисліпопротеїдемії не виявлено. Рівень ліпопротеїдів крові склав:  $\beta$ -ліпопротеїни - 39,34 %, пре $\beta$ -

ліпопротеїни - 21,38 % та  $\alpha$ -ліпопротеїни - 39,28 %. Співвідношення апоВ/апоА-1 склало 1,55 у.о. Рівень СРП в сироватці крові склав 1,0 мг/л.

Таким чином, у підлітка 16 років із лабільною артеріальною гіпертензією, з ІМТ  $21,6 \text{ кг/м}^2$ , рівнем СРП у сироватці крові 1,0 мг/л та показником співвідношення апоВ/апоА-1 1,55 у.о. на даному етапі не виявлено ознак формування атеросклеротичних уражень.

Враховуючи відсутність ознак атеросклерозу, рекомендовано продовжити диспансерний нагляд з контролем артеріального тиску, не медикаментозне лікування з модифікацією способу життя (дієтичний режим, раціональний режим дня, обмеження тютюнопаління), повторне обстеження через 6 місяців.