



УКРАЇНА

(19) UA (11) 16492 (13) U  
(51) МПК (2006)  
G01N 33/48  
G01N 33/53

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) ПРОЦЕС РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ X (МСХ)

1

(21) u200601119

(22) 06.02.2006

(24) 15.08.2006

(46) 15.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Чернишов Володимир Анатолійович, Єрмакович Ірина Іванівна, Белозьорова Світлана Вікторівна, Сендецька Світлана Олексіївна

(73) ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л.Т.МАЛОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ, Чернишов Володимир Анатолійович, Єрмакович Ірина Іванівна, Белозьорова Світлана Вікторівна, Сендецька Світлана Олексіївна

(57) Процес ранньої діагностики порушень ліпідного обміну при метаболічному синдромі X (МСХ), який полягає у тому, що визначають наявність у хворого такої прямої ознаки МСХ, як абдомінальне ожиріння, проводять біохімічне дослідження крові

2

натще та після стандартного жирового навантаження (СЖН) з визначенням стандартних показників ліпідного обміну, який **відрізняється** тим, що у клінічних випадках, коли вихідні значення показників ліпідного обміну натще не відповідають діагностичним критеріям МСХ або є прихованими (нормоліпідемія), а саме вміст тригліцеридів (ТГ)  $\leq 1,7$  ммоль/л, холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у чоловіків  $\geq 1,0$  ммоль/л, у жінок  $\geq 1,3$  ммоль/л, проводять СЖН, через 4 години після його відтворення повторно визначають і оцінюють динаміку змін показників ліпідного обміну і при підвищенні вмісту ТГ більше, ніж на 35-75 %, та зниженні вмісту ХС ЛПВЩ у чоловіків більше, ніж на 10 %, і більше, ніж на 30 % у жінок, у порівнянні з вихідними значеннями ліпідного обміну, діагностують характерні для МСХ ліпідні порушення.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до терапії і може бути використаною у стаціонарних та амбулаторних умовах для удосконалення діагностики порушень ліпідного обміну при МСХ, коли останні не відповідають характерному фенотипу дисліпопротеїдемії (ДЛП).

Відомий "Спосіб визначення ліпідних порушень у хворих з метаболічним синдромом" [див. патент №4660U Україна: МПК 7 G01N33/48 Гірина О.М., Кардова О.О. та ін.; заявник Національний медичний університет; з. N 20040705705; заявл. 13.07.2004; опубл. 17.01.2005. Бюл. N1], який полягає у визначенні ліпідних порушень шляхом дослідження жирнокислотного складу ліпідів методом газорідинної хроматографії. Цим методом визначають склад есенціальних жирних кислот - лінолевої та арахідонової, розраховують їх співвідношення по відношенню до контролю за формулою  $K = C_{12:2} / C_{20:4}$ , де K - коефіцієнт;  $C_{12:2}$  - лінолева кислота  $C_{20:4}$  - арахідонова кислота і при зниженні значень цих показників діагностують ліпідні порушення.

Недоліками способу є те, що він відноситься до складних і передбачає визначення ліпідних

порушень обмеженим за розповсюдженістю використання методом газорідинної хроматографії. Більш того, показники, які визначаються за цим способом (склад есенціальних жирних кислот) не відносяться до діагностичних ознак МСХ і вимагають розрахування співвідношення, що ускладнює використання способу в системі закладів охорони здоров'я.

Відомий "Спосіб діагностики інсулінорезистентності при метаболічному синдромі" [див. статтю Ройтберг Г.Е., Ушакова Т.И., Дорош Ж.Б. Роль інсулінорезистентності в діагностиці метаболічного синдрому// Кардіологія.-2004.-№3.-С.94-101]. Суть способу полягає в тому, що рання діагностика МСХ базується на виявленні насамперед, інсулінорезистентності та компенсаторної гіперінсулінемії у поєднанні з клінічними складовими синдрому (артеріальною гіпертензією, абдомінальним типом ожиріння, ДЛП).

Недоліком способу є те, що діагностику порушень ліпідного обміну здійснюють натще, а після харчову ліпемію рекомендують оцінювати у тісному зв'язку з рівнем інсулінемії і інсулінорезистентності, що ускладнює діагностику

(13) U  
(11) 16492  
(19) UA

за рахунок підвищення кількості визначення необхідних параметрів та збільшення коштовності і витрат часу на дослідження. При цьому у способі не використовують показники ліпідного обміну після їжі у якості діагностичних маркерів МСХ у випадках з прихованими порушеннями (нормоліпідемія) натще або невідповідністю рівнів ліпідів відомим діагностичним критеріям синдрому.

Відомий також "Спосіб діагностики порушень ліпідного обміну при ожирінні" [див. статтю Соколов Е.И., Озерова И.Н., Перова Н.В. и др. Снижение антиатерогенной значимости липопротеидов высокой плотности у лиц с ожирением // Кардиология.- 2004.-№2.-С.45-50], обраний нами за найближчий аналог.

Суть найближчого аналога полягає у тому, що виявляють у хворого наявність абдомінального типу ожиріння (пряма ознака МСХ) за визначенням індексу маси тіла і співвідношення окружності талії до окружності стегон. Проводять біохімічні дослідження сироватки крові, визначають стандартні (загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ)) та додаткові (концентрацію в крові аполіпопротеїду А-I, концентрацію фосфоліпідів в ЛПВЩ, холестерин (ХС)-акцепторну здатність ЛПВЩ на культурі клітин), показники ліпідного обміну натще і після стандартного жирового навантаження (СЖН) у осіб з нормальною масою тіла та ожирінням різного типу (абдомінального або глютеофеморального). Постпрандіальний ефект у осіб з нормальною масою тіла оцінюють через 6 годин, а у осіб з надмірною масою - через 3 години. За певними змінами значень показників ліпідного обміну після жирового навантаження діагностують порушення антиатерогенної функції ЛПВЩ.

Відомий спосіб є складним за відтворенням у практичній діяльності. Це обумовлено неодноразовим (двічі) визначенням показників ліпідного обміну (через 3 та 6 годин після СЖН) та оцінкою великої кількості останніх (стандартних та додаткових). Крім цього, спосіб не забезпечує можливість ранньої діагностики, що обумовлено використанням СЖН не з діагностичною метою, а з метою дослідження ХС-акцепторних властивостей ЛПВЩ, які відрізняються при нормальній масі тіла, абдомінальному та глютеофеморальному типах ожиріння.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб діагностики ранніх порушень ліпідного обміну при метаболічному синдромі у випадках, коли показники ліпідного обміну натще не відповідають діагностичним критеріям метаболічного синдрому Х, котрий дозволить за простою відтворення ефективно діагностувати приховані порушення ліпідного обміну.

Ця задача вирішується у процесі ранньої діагностики порушень ліпідного обміну при МСХ, у якому визначають наявність у хворого такої прямої ознаки МСХ як абдомінальне ожиріння, проводять біохімічне дослідження крові натще та після стандартного жирового навантаження з визначенням стандартних показників ліпідного обміну.

Відмінними ознаками, у порівнянні з найближчим аналогом, є те, що:

- у клінічних випадках, коли вихідні значення

показників ліпідного обміну натще не відповідають діагностичним критеріям МСХ або є прихованими (нормоліпідемія), а саме вміст  $\text{TG} \leq 1,7 \text{ ммоль/л}$ , ХС ЛПВЩ у чоловіків  $\geq 1,0 \text{ ммоль/л}$ , у жінок  $\geq 1,3 \text{ ммоль/л}$ , проводять СЖН;

- через 4 години після його відтворення повторно визначають і оцінюють динаміку змін показників ліпідного обміну;

- і при підвищенні вмісту ТГ більш, ніж на 35-75%, та зниженні вмісту ХС ЛПВЩ у чоловіків більш, ніж на 10%, і більш, ніж на 30% у жінок, у порівнянні з вихідними значеннями ліпідного обміну, діагностують характерні для МСХ ліпідні порушення.

Вибір додаткової ознаки МСХ, а саме післяхворачої ліпемії, та її кількісна оцінка дозволяє виявити хворих, у яких показники ліпідного обміну натще не відповідають діагностичним критеріям МСХ.

Проведення СЖН та виявлення при повторній кількісній оцінці (тобто через 4 години після його відтворення) вищенаведеної динаміки змін показників ліпідного обміну у порівнянні з їх вихідними значеннями, забезпечує здійснення ранньої діагностики порушень ліпідного обміну, що підтверджується власними даними в оригінальних наукових дослідженнях.

Це обумовлено тим, що порушення ліпідного обміну при МСХ уявляють собою варіант атерогенної ДЛП, котрий сприяє розвитку атеросклерозу незалежно від підвищення вмісту в сироватці крові ЗХС і загальної фракції ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

Відомими компонентами ДЛП при МСХ є: гіпертригліцеридемія, збільшення вмісту в сироватці крові ліпопротеїдів дуже низької щільності і дрібних щільних частинок ЛПНЩ, а також зниження вмісту ХС ЛПВЩ.

Відповідно до Європейських рекомендацій (2003) [European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of eight societies and by invited experts)]// Eur. Heart J.-2003.-Vol.24, N17.-P.1601-1610] до критеріїв МСХ віднесено вміст ТГ натще, що перевищує  $1,7 \text{ ммоль/л}$  і зниження вмісту ХС ЛПВЩ менш, ніж за  $1,0 \text{ ммоль/л}$  у чоловіків і за  $1,3 \text{ ммоль/л}$  у жінок. Але не завжди показники ліпідного обміну натще у пацієнтів з МСХ відповідають зазначеним діагностичним критеріям (підтверджено власними даними). І тому удосконалення діагностики порушень ліпідного обміну при МСХ є дуже актуальним. Рання діагностика вказаних порушень забезпечить використання своєчасної терапевтичної тактики.

Ступінь вірогідності корисної моделі - 95-97%.

Дослідження за запропонованою корисною моделлю були проведені у відділі популяційних досліджень Інституту терапії ім. Л.Т. Малої АМН України на 57 хворих (46 чоловіках і 11 жінках) у віці від 34 до 53 років (середній вік  $42,4 \pm 3,1$  роки) представників неорганізованої популяції Жовтневого району м.Харкова, у яких виявлено повну чи неповну форму МСХ.

Математичну обробку даних здійснено на пер-

сональному комп'ютері з використанням статистичної програми "Statistica". Вірогідність різниць оцінювали за критерієм t-Ст'юдента. Взаємозв'язок між показниками встановлювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона.

Запропоновану корисну модель здійснюють таким чином:

1. Проводять антропометричні вимірювання з обов'язковим визначенням окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС), росту, маси тіла пацієнта, обчисленням індексу маси тіла (ІМТ) або індексу Кетле по відношенню маси тіла пацієнта (в кг) до росту (в м), піднесеному в квадрат;

- визначають вміст в сироватці венозної крові натще ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ відомим ферментативним методом на автоаналізаторі Humareader (фірми Human, Німеччина) [Комаров Ф.І., Коровкин Б.Ф., Меншиков В.В. Биохимические исследования в клинике. - Элиста: АПП «Джангар», 1999.-250с.];

2. При наявності у пацієнта нормоліпідемії або ДЛП з показниками ліпідного обміну, які не відповідають діагностичним критеріям МСХ, а саме вміст в сироватці крові  $\text{TГ} \leq 1,7 \text{ ммоль/л}$ ,  $\text{ХС ЛПВЩ}$  у чоловіків  $\geq 1,0 \text{ ммоль/л}$ , у жінок  $\geq 1,3 \text{ ммоль/л}$  [European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of eight societies and by invited experts)// Eur. Heart J.-2003.-Vol.24, N17.-P.1601-1610], згідно корисної моделі проводять СЖН за методикою J.R. Patsch [Gotto A.M., Patsch J.R. Postprandial hyper-lipidemia // Am. J. Cardiol.-1991.-Vol.68.-P.H-12];

3. Через 4 години після відтворення СЖН (тобто на максимумі післяхарчової ліпемії) повторно визначають в сироватці венозної крові рівні ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ і оцінюють їх динаміку (у %) порівняно з вихідними натще;

4. І при підвищенні вмісту ТГ більш, ніж на 35-75% та зниженні вмісту ХС ЛПВЩ у чоловіків більш, ніж на 10% і більш, ніж на 30% у жінок у порівнянні з вихідними значеннями ліпідного обміну, діагностують характерні для МСХ ліпідні порушення.

Використання корисної моделі в медичній практиці забезпечує ранню діагностику порушень ліпідного обміну при МСХ, у клінічних випадках, коли показники ліпідного обміну натще не відповідають діагностичним критеріям синдрому або є прихованими (нормоліпідемія).

Можливість здійснення даної корисної моделі підтверджується клінічними прикладами.

Приклад 1.

Хворий Н., 36 років, викладач одного з вищих навчальних закладів м. Харкова (амбулаторна карта №127) за результатами антропометричних вимірювань мав наступні ознаки абдомінального типу ожиріння:  $\text{ОТ}=106 \text{ см}$ ,  $\text{ОС}=92 \text{ см}$ ,  $\text{ОТ/ОС}=1,15$ ,  $\text{ІМТ}=28,7 \text{ кг/м}^2$  (відповідно до росту 1,71 м і маси тіла 84 кг).

Показники ліпідного обміну натще відповідали нормоліпідемії: ЗХС - 4,3 ммоль/л, ТГ - 1,4 ммоль/л, ХС ЛПВЩ - 1,2 ммоль/л.

Ураховуючи наявність у хворого Н. абдомінального ожиріння, якому часто притаманна ДЛП, та

нормоліпідемії натще, зроблено припущення про приховані порушення ліпідного обміну.

Згідно корисної моделі, пацієнту відтворено СЖН. Наводимо динаміку показників ліпідного обміну через 4 години після його відтворення порівняно з вихідними: ЗХС - 5,5 ммоль/л (+27,9%), ТГ - 2,0 ммоль/л (+42,8%), ХС ЛПВЩ - 0,90 ммоль/л (-25%).

Отже, відтворення СЖН спровокувало у хворого Н. характерні для МСХ ліпідні порушення ( $\text{TГ} > 1,7 \text{ ммоль/л}$  і  $\text{ХС ЛПВЩ} < 1,0 \text{ ммоль/л}$ ).

Висновки: Використання корисної моделі в медичній практиці, як свідчить наведений клінічний приклад з хворим Н., 36 років, виступає ефективним засобом діагностики прихованих порушень ліпідного обміну при абдомінальному ожирінні як складовій МСХ. Провокація притаманних МСХ порушень ліпідного обміну за допомогою СЖН дозволяє віднести хворого Н. до групи пацієнтів з МСХ навіть при відсутності ДЛП натще.

Приклад 2.

Хворий П., 48 років, працівник одного із промислових підприємств м. Харкова (амбулаторна карта №313) мав антропометричні показники ( $\text{ОТ}=110 \text{ см}$ ,  $\text{ОС}=99 \text{ см}$ ,  $\text{ОТ/ОС}=1,11$ , ріст 1,79 м, маса тіла 98 кг,  $\text{ІМТ}=30,9 \text{ кг/м}^2$ , які відповідали абдомінальному типу ожиріння.

За результатами визначення показників ліпідного обміну натще пацієнт П. мав ізольовану гіперхолестеринемію: ЗХС - 5,7 ммоль/л, ТГ - 1,0 ммоль/л, ХС ЛПВЩ - 1,3 ммоль/л.

Як бачимо, у пацієнта чоловічої статі рівні ТГ і ХС ЛПВЩ не відповідають відомим діагностичним критеріям МСХ.

Згідно корисної моделі, пацієнту П. відтворено СЖН, яке призвело до наступних змін показників ліпідного профілю: ЗХС - 6,8 ммоль/л (+19,3%), ТГ - 3,5 ммоль/л (+130% !), ХС ЛПВЩ - 0,84 ммоль/л (-35,4% !).

Отже, через 4 години СЖН спричинило у пацієнта П. притаманні МСХ зміни ліпідного профілю з вираженою динамікою рівнів ТГ і ХС ЛПВЩ, які перевищували обрані межі відмін показників в 1,73 і 3,54 рази відповідно.

Висновки: Використання корисної моделі в медичній практиці, а саме у пацієнта П., 48 років, виступає зручним засобом діагностики порушень ліпідного обміну, притаманних МСХ, коли вихідні показники ліпідного профілю натще не відповідають діагностичним критеріям синдрому за статтю хворого. Варто відмітити, що СЖН у випадку з пацієнтом П., 48 років, є простим засобом діагностики вираженої післяхарчової ДЛП як додаткової діагностичної ознаки МСХ. Незважаючи на відсутність притаманного МСХ фенотипу ДЛП натще, пацієнта П., 48 років, за результатами обстеження можна віднести до категорії хворих з МСХ.

Приклад 3.

Згідно корисної моделі, хвора Л., 40 років, продавець одного із магазинів м. Харкова (амбулаторна карта №421) при антропометричному вимірюванні мала  $\text{ОТ}=116 \text{ см}$ ,  $\text{ОС}=105 \text{ см}$ ,  $\text{ОТ/ОС}=1,10$ , ріст 1,74 м, масу тіла 108 кг,  $\text{ІМТ}=36,7 \text{ кг/м}^2$ , тобто абдомінальний тип ожиріння.

Показники ліпідного обміну натще (ЗХС - 6,2 ммоль/л, ТГ - 1,2 ммоль/л, ХС ЛПВЩ -

1,6ммоль/л) були властиві ізольованій гіперхолестеринемії і не відповідали діагностичним критеріям МСХ як у пацієнта жіночої статі.

Хворій Л. відтворено СЖН з наступною оцінкою показників ліпідного обміну через 4 години порівняно зі станом натще. Знайдено подальше підвищення рівнів ЗХС до 7,3ммоль/л (+17,7%), ТГ до 2,6ммоль/л (+117% !) та зниження ХС ЛПВЩ до 0,92ммоль/л (-42,5%).

Отже, у хворої Л. СЖН провокувало трансформацію змін ліпідного профілю від показників, які не відповідали діагностичним критеріям МСХ до притаманних останньому атерогенних зрушень із суттєвим підвищенням рівня таманних останньому атерогенних зрушень із суттєвим підвищенням рівня ТГ і зниженням ХС ЛПВЩ.

Висновки: Використання корисної моделі в медичній практиці, зокрема, у випадку з хворою Л., 40 років, дозволяє діагностувати характерні для МСХ порушення ліпідного обміну, коли вихідний фенотип ДЛП за рівнем ТГ і статевими відмінностями вмісту в сироватці крові ХС ЛПВЩ не відповідають відомим діагностичним критеріям МСХ. Відтворення СЖН у хворої Л., 40 років, дозволяє діагностувати властиві МСХ ліпідні порушення і віднести пацієнтку до групи осіб з МСХ.

Використання корисної моделі в медичній практиці забезпечує ранню діагностику порушень ліпідного обміну при МСХ, коли показники ліпідного обміну натще не відповідають діагностичним критеріям синдрому або є прихованими (нормоліпідемія).