



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **20096** (13) **U**  
(51) МПК (2006)  
**A61K 31/232** (2006.01)  
**G01N 33/48**  
**G01N 33/49**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) ПРОЦЕС КОМБІНОВАНОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ СУДИН У ХВОРИХ З ЗАХВОРЮВАННЯМ НИРОК**

1

2

(21) u200607121

(22) 26.06.2006

(24) 15.01.2007

(46) 15.01.2007, Бюл. № 1, 2007 р.

(72) Топчій Іван Іванович, Горбач Тетяна Вікторівна, Кірієнко Олександр Миколайович, Бондар Тетяна Миколаївна

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМ. Л.Т. МАПОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", Топчій Іван Іванович, Горбач Тетяна Вікторівна, Кірієнко Олександр Миколайович, Бондар Тетяна Миколаївна

(57) Процес комбінованої медикаментозної корекції дисфункції ендотелію судин у хворих з захворюваннями нирок, при якому до лікування проводять біохімічне дослідження сироватки крові, визначають та оцінюють контрольні показники дисфункції ендотелію судин, призначають базисну терапію, який **відрізняється** тим, що як контроль-

ний показник, що характеризує функціональний стан ендотелію судин, визначають концентрацію стабільного метаболіту оксиду азоту (NO) - нітрозотіолу, як показник, що свідчить про наявність окислювального стресу і характеризує біодоступність оксиду азоту, визначають концентрацію малонового діальдегіду (МДА) та SH-групи, розраховують значення співвідношення МДА/SH-групи, як показник, що характеризує прозапальну активність, визначають концентрацію інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), при цьому контрольні показники визначають до та додатково після 2-х тижнів лікування, і, якщо у порівнянні з вихідними значеннями відбулось зниження менше, ніж на 30 %, додатково до базисної терапії призначають прийом гіполіпемічного лікарського засобу - ненасичених жирних кислот класу омега-3 в терапевтично ефективній дозі протягом 2 місяців з наступним визначенням контрольних показників після лікування.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до терапії і може бути використана для комбінованої медикаментозної корекції порушень функціонального стану ендотелію судин у хворих з внутрішніми хворобами, а саме з захворюваннями нирок (протеїнуричними нефропатіями, хронічним пієлонефритом та гломерулонефритом).

Порушення функції ендотелію є важливою ланкою патогенезу різноманітних захворювань, в тому числі таких розповсюджених, як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, атеросклероз, цукровий діабет. Наявні свідчення про розвиток порушення функції ендотелію при цукровому діабеті 2-го типу, серцевій недостатності, захворюваннях нирок, таких як нефротичний синдром та ниркова недостатність. Дисфункція ендотелію судин виявлена у здорових осіб, які палять та вживають велику кількість жирів, є нащадками хворих на артеріальну гіпертензію, що свідчить про випередження розвитку дисфункції ендотелію при ряді

захворювань внутрішніх органів, при серцево-судинних захворюваннях, зокрема [Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистой патологии (по материалам XIII Европейской конференции по артериальной гипертензии)// Кардиология.-2005.-№ 2.-С.59-61].

В ряді експериментальних та клінічних досліджень встановлено, що в розвитку ендотеліальної дисфункції приймають участь такі фактори, як оксидативний стрес, порушення рівноваги в ренін-ангіотензин-альдостероновій системі, а також вазоактивні сполуки, які синтезуються клітинами ендотелію (цитокіни, ендотелій, простагландини).

Оскільки ендотелій відіграє роль органу внутрішньої секреції, який регулює тонус судин, стан системи гемостазу, процес запалення, розвиток дисфункції якого є невід'ємною ланкою патогенезу захворювань нирок, розробка способів медикаментозної корекції порушень функціонального стану

(13) **U**

(11) **20096**

(19) **UA**

ендотелію судин у цієї категорії хворих є дуже актуальною.

Відомий спосіб лікування хвороб, зв'язаних з порушенням функції ендотелію за допомогою статинів [Регуляція стану ендотеліальних клітин інгібіторами HMG-CoA редуктази. Патент US2005038102. МПК А61К31/401; 31/366; 31/225/ Liao James K.(US), Laufs Ulrich (DE), Endres Mattias (DE), Moskowitz Michael (US). Патентовласник: Brigham & Womens hospital (US), Gen Hospital Corp.(US). Заявка № US 20030688721 20031015. Дата подачі заявки 12.10.2004. Опубліковано 17.02.2005].

Суть аналогу полягає у призначенні як ендотеліпротекторного засобу гіполіпідемічного препарату - інгібітора HMG-CoA редуктази.

Недоліком є те, що тривалий прийом інгібіторів HMG-CoA редуктази (статинів) у рекомендованих дозах, як правило спричинює суттєві розлади функції печінки. З іншого боку, у переважної більшості пацієнтів, які зазнавали зовнішніх токсичних впливів (важкі метали, ацетонвмісні речовини, пестициди, алкоголь, медикаменти), мають надмірну масу тіла, супутній цукровий діабет тощо виявляються ті чи інші ознаки ураження печінки, які морфологічно описують як жирову дистрофію або жировий гепатоз. За таких умов призначати статини небезпечно через ризик подальшого погіршення функції печінки.

Відомий спосіб комбінованої терапії хронічного гломерулонефриту [Корякова Н.Н. Патогенетические механизмы ренопротективного действия статинов при хроническом гломерулонефрите.// Нефрология.-2005.-Т.9.-№3- С.55-59], який полягає у додатковому призначенні до базисної терапії (глюкокортикостероїди, цитостатики, дезагреганти) гіполіпідемічного лікарського засобу з групи інгібіторів HMG-CoA редуктази - симвастатину в дозі 10мг на добу на протязі 6 місяців. Як контрольні показники для оцінки ефективності терапії визначали концентрацію прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$ ), показники ліпідного спектру крові та рівень добової протеїнурії. Недоліками аналогу є вибір як контрольних біохімічних показників таких, які пов'язані з функціональним станом ендотелію, але не характеризують його безпосередньо, та відсутність проміжного контролю ефективності терапії протягом 6-місячного курсу лікування, оскільки тривалий прийом симвастатину може спричинювати розлади функціонування печінки.

Відомий також „Процес медикаментозної корекції порушень у системі L-аргінін/оксид азоту (NO) у хворих з захворюваннями внутрішніх органів” [пат.України №13595 у, МПК<sup>7</sup> А61К31/60; G01N33/48. Опубліковано 17.04.2006 р. Бюл. №4] обраний нами за прототип.

Суть прототипу полягає у тому, що при надходженні хворого до стаціонару проводять біохімічні дослідження плазми крові, визначають показники дисфункції ендотелію судин, як контрольні показники обрані - вміст субстрату NO-синтази - L-аргініну, рівні спонтанної адгезії нейтрофілів та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Якщо вміст L-аргініну знижений, а рівні спонтанної адгезії нейтрофілів та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів підвищені порівняно з нормою, у комбіновану те-

рапію як донатора оксиду азоту включають глутаргін, який вводять внутрішньовенно з подальшим призначенням у формі таблеток у ефективній терапевтичній дозі, яка визначається за повторним визначенням і оцінкою контрольних показників після вказаного терміну.

Недоліком є те, що використання L-аргініну у відомому способі для корекції функціонального стану ендотелію дозволяє впливати лише на утворення ендогенного NO і не передбачає можливості впливу на процеси, пов'язані з окислювальним стресом та запальними реакціями, які в значній мірі визначають біодоступність оксиду азоту.

Іншим недоліком способу-прототипу є відсутність контролю за синтезом оксиду азоту та його подальшим метаболізмом, оскільки відомо, що надлишковий синтез NO, особливо в умовах оксидативного стресу, є небезпечним внаслідок високого ризику утворення високотоксичного метаболіту оксиду азоту - пероксинітриту.

В основу корисної моделі поставлена задача: здійснити вибір контрольних показників для забезпечення можливості комплексної оцінки розвитку порушень функціонального стану ендотелію судин з врахуванням наявності окислювального стресу та прозапальної активності в динаміці лікування хворих з захворюваннями нирок, що дозволить попереджати прогресування патологічного стану, виникнення ускладнень шляхом своєчасного призначення адекватної та безпечної терапії.

Задача вирішується в процесі комбінованої медикаментозної корекції дисфункції ендотелію судин у хворих з захворюваннями нирок, у якому до лікування проводять біохімічне дослідження сироватки крові, визначають та оцінюють контрольні показники дисфункції ендотелію судин та призначають базисну терапію.

Відрізняючими ознаками, у порівнянні з прототипом, є такі:

- як контрольний показник, що характеризує функціональний стан ендотелію судин, визначають концентрацію стабільного метаболіту оксиду азоту - нітрозотіолу;

- як показник, що свідчить про наявність окислювального стресу і характеризує біодоступність оксиду азоту, визначають концентрацію МДА та SH- груп та розраховують співвідношення МДА/SH- групи;

- як показник, що характеризує прозапальну активність, визначають концентрацію ІЛ-1 $\beta$ ;

- при цьому контрольні показники визначають до та додатково після 2-х тижнів лікування;

- і якщо у порівнянні з вихідними значеннями відбулось зниження контрольних показників менш, ніж на 30%, додатково до базисної терапії призначають прийом гіполіпідемічного лікарського засобу - поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) класу омега-3 в терапевтично ефективній дозі протягом 2-х місяців з наступним визначенням контрольних показників після лікування.

Вибір та комплексна оцінка вищенаведених контрольних показників до та додатково після 2-х тижнів лікування хворих (за власними даними оригінальних досліджень), дозволяють здійснити своєчасну, адекватну та безпечну (щодо негативного впливу на печінку) комбіновану медикаментоз-

зну корекцію дисфункції ендотелію судин у хворих з захворюваннями нирок (протеїнуричними нефропатіями, хронічним пієлонефритом та гломеруло-нефритом).

Вибір як контрольний показник - дисфункції ендотелію судин концентрації S-нітрозотіолу обґрунтований даними про те, що циркулюючий пул NO утворюють саме S-нітрозотіоли, які розглядають як депоновану, транспорту форму оксиду азоту [Hogg N. Biological chemistry and clinical potentials of S-nitrosothiols.// *Free Radic.Biol.Med.*-2000.-V.28.-P. 1478-1486]. З іншого боку, утворення S-нітрозотіолів є результатом захисної реакції - інактивації високореакційного та високотоксичного метаболіту NO - пероксинітриду при взаємодії з альбуміном або глутатионом. Як депонована форма оксиду азоту S-нітрозотіоли здатні вивільняти NO у місцях їх фізіологічної потреби за участю іонів металів, аскорбату, тіолових сполук та плазматичної глутатіонпероксидази [De Man J.G., De Winter B.Y., Moreels T.G., et al S-nitrosotols and the nitergic neurotransmitter in the rat gastric Hindus: effects of antioxidants and metal chelation.// *BrJ.Pharmacol.*-1998."V.123.-1039-1046]. За результатами власних досліджень, концентрація S-нітрозотіолів у крові з захворюваннями нирок є значно вищою, ніж у здорових осіб, що, вірогідно, обумовлено порушеннями антиоксидантного захисту, тобто зростання концентрації S-нітрозотіолів відбувається за рахунок надлишкового утворення пероксинітриду в умовах оксидативного стресу у цієї категорії хворих з недостатнього вивільнення NO зі складу S-нітрозотіолів внаслідок зниження активності глутатіонпероксидази.

Вибір та додаткове призначення до базисної терапії гіполіпідемічного лікарського засобу - ПНЖК класу омега-3- хворим з захворюваннями нирок обґрунтовані результатами експериментальних досліджень щодо спроможності препарату гальмувати прогресування захворювань нирок (особливо при IgA-нефропатіях) завдяки здатності пригнічувати продукцію прозапальних цитокінів [Hang Li, Xiong Z. Ruan, Stephen H. Powis et.al. EPA and DHA reduce LPS-induced inflammation responses in HK-2 cells: Evidence for a PPAR- $\gamma$ -dependent mechanism. // *Kidney Int.*- 2005.-Vol.67.-P.867-874]. Призначення 3-ПНЖК зменшує протеїнурію та гальмує ураження нирок при мишачому волчаночному нефриті, експериментальному фокальному сегментарному гломерулосклерозі та інших типах захворювань нирок [Goldstein D.J., Wheeler D.C., Sandstrom D.J., et al: Fish oil ameliorate renal injury and hyperlipidemia in the Milan normotensive rat model of focal glomerulosclerosis.//*J.Am.Soc.Nephrol.*-1995.-V.6.-P.1468-1475; Rachman V.F., Sauter D.C., Young M.R. Effects of dietary fish oil on the induction of experimental membranous nephropathy in the rat.// *Lab.Invest.*-1991.-V.64.-P.371-376]. За умов IgA-нефропатії, найбільш розповсюдженого гломеруло-нефриту у всьому світі, прогресування захворювання нирок було суттєво зменшено у хворих, які приймали рибачий жир, що містив ПНЖК [Donadio J.V., Jr., Larson T.S., Bergstralh E.J., et al: A randomized trial of high-dose compared with low-dose omega-3 fatty acids in severe IgA

nephropathy.// *J.Am.Soc.Nephrol.*-2000L-V. 12.-P. 791-799]. Позитивний вплив препаратів ПНЖК класу омега-3 на обмін ліпідів [Коркушко О.В., Лисневская В.Ю., Дужак Г.В., Чижова В.П. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в терапии больных с ишемической болезнью сердца пожилого возраста.// *Укр.кардіол.журн.*" 2002.-№6.-С.34-40], порушення якого є одним з ключових факторів ураження нирок, на рівень артеріального тиску [Омега-3-ПНЖК. Новый лекарственный препарат Теком / Под ред. Ю.И.Фещенко, В.К.Гаврисюка.-К., 1996.-124с.] поєднується із здатністю в терапію протекції [Панченко В.М., Ершов А.А., Исаев В.А. Долгосрочное применение тыквэйнола в лечении больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гиперлипидемией.// *Кліні.мед.*-2003.-№3.-С.40-42.]. Гепатопротекторні властивості препаратів ПНЖК класу омега-3 є особливо важливими для пацієнтів, які тривалий час приймають лікарські препарати та мають ті чи інші ознаки ураження печінки.

Дослідження за запропонованою корисною моделлю були проведені у відділі нефрології ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України" на 40 хворих з протеїнуричними нефропатіями (14 чоловіків та 26 жінок у віці від 42 до 68 років (середній вік  $54 \pm 2,3$  роки), у яких виявлено порушення функціонального стану ендотелію судин. Групу порівняння склали 10 осіб з артеріальною гіпертензією.

Математичну обробку даних здійснено на персональному комп'ютері з використанням статичної програми „Statistica", 5,0. Вірогідність різниць оцінювали за критерієм t-Ст'юдента. Взаємозв'язок між показниками встановлювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона.

Ступень відтворюваності корисної моделі - 95-98%.

Запропоновану корисну модель здійснюють таким чином:

1. Для медикаментозної корекції дисфункції ендотелію судин у хворих з захворюваннями нирок до лікування проводять біохімічне дослідження сироватки крові, визначають та оцінюють контрольні показники дисфункції ендотелію судин та призначають базисну терапію, яка включала інгібітор АПФ (лізіноприл, фозіноприл, моексеприл), сечогінні препарати (фуросемід, піпотіазид) та аспірин, при необхідності - антибактеріальні препарати.

2. Згідно корисної моделі як контрольний показник - дисфункція ендотелію судин нирок до лікування визначають та оцінюють:

- концентрацію стабільного метаболіту оксиду азоту - нітрозотіолу у плазмі крові відомим флюорометричним методом [Goldman R., Viessis A., Trunkey D. Nitrosothiol quantification in human plasma.// *Analytical Biochemistry.*-1998.-X2 259.-P.98-103].

Як показник, що свідчить про наявність окислювального стресу і характеризує таким чином біодоступність оксиду азоту, визначають концентрацію МДА та SH- груп та розраховують співвідношення МДА/SH-групи, при цьому:

- концентрацію малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові вимірюють відомим флюорометричним методом [Федорова Т.К., Коршунова Т.С., Ларская Э.Т. Реакция с ТБК для определения МДА

крови методом флюорометрії.// Лаб. дело.- 1983. -№ 3.-С.25-28];

- концентрацію SH-груп вимірюють відомим фотометричним методом [Горчинский Ю.М. Определение SH-групп при помощи 5'-5'-дитио-бис(2-нитробензоат)/В кн.: Сульфгидрильные и дисульфидные группы белков.-М.:Наука, 1971.-197 с.];

- розраховують співвідношення МДА/SH-групи.

Як показник прозапальної активності визначають концентрації інтерлейкіну-1 $\beta$  у сироватці крові відомим імуоферментним методом з використанням наборів реактивів ProCon IL-1 $\beta$  (ООО "Протеиновый контур", С.-Петербург, Россия).

3. Призначають базисну терапію для цієї категорії хворих, яка включає інгібітор АПФ, сечогінні препарати, аспірин та, при необхідності, антибактеріальні препарати.

4. Додатково в динаміці лікування, після 2-х тижнів, проводять повторне визначення зазначених контрольних показників та, якщо у хворих зниження концентрації нітрозотіолу, ІЛ-1 $\beta$  та співвідношення МДА/SH-групи у сироватці крові склало менш, ніж 30%, додатково до базисної терапії призначають прийом гіполіпідемічного лікарського засобу ПНЖК класу омега-3 протягом 2-х місяців з наступним визначенням контрольних показників після лікування-Можливість здійснення даної корисної моделі підтверджується клінічними прикладами.

Приклад 1.

Хвора Г., 50 років. Історія хвороби №1817

Клінічний діагноз: Гіпертонічна хвороба II ст. Гіпертонічна дисциркуляторна енцефалопатія II ст. ІХС. Стабільна стенокардія напруги II функціональний клас. Атеросклероз аорти. Атеросклеротичний кардіосклероз. Нк II А ст. Хронічний холецистит. Хронічний гастродуоденит. Хронічна хвороба нирок, сечокам'яна хвороба, вторинний хронічний пієлонефрит, фаза ремісії.

На час госпіталізації хвора скаржилася на підвищену втомлюваність; слабкість; головні болі; тривалі ніючі болі в області серця; болі за грудиною при навантаженні; відчуття серцебиття та перебоїв в роботі серця; задишка при навантаженнях; болі в правому підребер'ї після порушень у дієті; часте сечовиділення, особливо в нічний час, болі в суглобах; порушення сну.

Із анамнезу: Гіпертонічний анамнез 20 років. Перебіг гіпертонії прогресивний с max АТ до 220/120 мм рт.ст. болі в серці 1 рік. Погіршення самопочуття останні 3 місяці, коли на тлі перевантажень відбулось стійке підвищення АТ та посилення усіх вище викладених скарг.

Результати об'єктивного обстеження: При надходженні в стаціонар стан середньої тяжкості. Перкуторно над легенями легеневий звук. Аускультативно над легенями дихання везикулярне. Кордони відносної серцевої тупості розширені вліво +0,5 см. Аускультативно тони серця приглушені, діяльність серця ритмічна. ЧСС=80 уд. на хвилину; Пульсу=80 уд. На хвилину. АТ 130/100 мм рт.ст. Живіт м'який безболісний. Печінка не збільшена. Селезінка не збільшена. Стул без особливостей. Периферічних набряків немає. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін.

До лікування проводять загальноприйняті клініко-біохімічні дослідження крові та сечі і, згідно корисної моделі, як контрольних показників для оцінки дисфункції ендотелію судин визначають концентрації нітрозотіолу, ІЛ-1(3 та співвідношення концентрацій МДА/SH-групи.

Результати обстеження хворої до призначення базисної терапії були наступними:

Аналіз крові клінічний : еритроцити -  $4,78 \times 10^{12}/л$ ; Нв 141 г/л; лейкоцити  $7,80 \times 10^9/л$ ; гранулоцити 54,7%; лімфоцити - 42,1%, моноцити - 3,2%; ШОЕ 7 мм/год. Цукор крові - 5,12 ммоль/л; АСТ - 0,24 ммоль/л; АЛТ - 0,30 ммоль/л; лужна фосфатаза 1549 мм/н; тимолова проба 3,7 ед.н; білірубін загальний 9,14 ммоль/л; прямий 2,64 ммоль/л. Загальний холестерин 5,53 ммоль/л; тригліцериди 2,38 ммоль/л; ХСЛПДНЩ 1,07 ммоль/л. Креатинін крові 77 мкмоль/л; сечовина 4,6 ммоль/л.

Концентрація нітрозотіолу в сироватці - 3,88 мкмоль/л, ІЛ-1 $\beta$  - 22,2 пмоль/л, співвідношення концентрацій МДА/SH-групи - 0,85 (МДА - 11,6 мкмоль/л; SH-групи - 13,5 мкмоль/л).

Аналіз сечі клінічний: рН 6,0; питома вага 1008; цукру немає; білок відсутній; слиз - помірна кількість; лейкоцити 2-3 екз. в полі зору; еритроцити - одиничні в препараті; епітелій перехідний 1-2 екз. в полі зору; циліндри - немає; кристали оксалатів. Аналіз сечі за Нечипоренко: лейкоцити 680/мл; еритроцити 34/мл; циліндри 0/мл.

ЕКГ: синусова брадикардія. Зміни міокарда лівого передсердя. Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка.

ЕХО-дослідження: серце - атеросклероз аорти. Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. Зон асінергії не виявлено. Скоротлива функція міокарда задовільна. ФВ 55%. Печінка не збільшена, однорідної структури, жовчні ходи не розширені, без конкрементів. Стінки жовчного міхура рівні, уплотнені конкрементів немає. Нирки звичайних розмірів та форми, паренхіма 17-18 мм, не змінена, синуси дещо розширені, містять небагато "піску" та мікроліти 3х4 мм зліва.

Призначають базисну терапію, що включає лізіноприл; гіпотіазид; аспекард, сиднофарм.

Згідно корисної моделі, в динаміці лікування, після 2 тижнів, додатково визначають контрольні показники:

Результати: концентрація нітрозотіолу в сироватці - 2,58 мкмоль/л, ІЛ-1 $\beta$  - 15,2 пмоль/л, співвідношення концентрацій МДА/SH-групи - 0,48 (МДА - 8,21 мкмоль/л; SH-групи - 17,1 мкмоль/л), тобто зниження контрольних показників склало: нітрозотіолу - 33,5%, ІЛ-1 $\beta$  - 31,5%, співвідношення концентрацій МДА/SH-групи - 45,5%, що є більшим, ніж 30%, що, в свою чергу, свідчить про достатню ефективність базисної терапії щодо медикаментозної корекції дисфункції ендотелію судин.

Приклад 2.

Хвора З., 55 років. Історія хвороби № N 2095

Клінічний діагноз: Гіпертонічна хвороба II ст. ІХС: Стабільна стенокардія напруги II функціонального класу. Атеросклеротичний кардіосклероз. Атеросклероз аорти та створок аортального клапану. Нк II А ст. Хронічний некалькульозний холецистит. Хронічна хвороба нирок Сечокислий діатез, хронічний пієлонефрит, фаза ремісії.

На час госпіталізації хвора скаржилася на біль за грудиною при навантаженні, періодичний головний біль, запаморочення, порушення сну, періодично різі при сечовиділенні, сечовиділення в нічний час.

Із анамнезу: Гіпертонічний анамнез 10 років. Перебіг гіпертонії стабільний з мах АТ до 240/120 мм рт.ст. Стенокардія 3-5 років. Лікувалась та обстежувалась амбулаторно та в стаціонарі періодично. Погіршення самопочуття останні 3-4 тижні, коли на тлі підвищення АТ, посилились усі вищевикладені скарги.

Результати об'єктивного обстеження: загальний стан середньої важкості. Легені: перкуторно - легеневий звук. Аускультативно - дихання везикулярне, жорсткувате. Серце: перкуторні кордони розширені вліво на 0,5 см. Аускультативно тони ритмічні, приглушені, АТ 170/100 мм рт.ст., ЧСС 72 на хвилину. Живіт м'який, безболісний. Печінка збільшена +1,0 см. Селезінка не пальпується. Периферичних набряків немає. Симптом Паєтернацького негативний.

До лікування проводять загальноприйняті клініко-біохімічні дослідження крові та сечі і, згідно корисної моделі, як контрольних показників для оцінки дисфункції ендотелію судин визначають концентрації нітрозотіолу, ІЛ-1 $\beta$  та співвідношення концентрацій МДА/SH-групи.

Результати обстеження хворого до призначення базисної терапії були наступними:

Аналіз крові клінічний: еритроцити  $5,1 \times 10^{12}$ /л; Нв 53 г/л; Hct 0,37; лейкоцити  $7,21 \times 10^9$ /л; гранулоцити 55,1%; лімфоцити 40,2%; моноцити 4,4%; ШОЕ 34 мм/год. АСТ 0,34 ммоль/л; АЛТ 0,30 ммоль/л; тимолова проба 4,4 од.; лужна фосфатаза 1249 ммоль/л; білірубін загальний 8,93 ммоль/л; прямий 2,84 ммоль/л. Сечова кислота крові 282 ммоль/л. Загальний холестерин 6,62 ммоль/л; тригліцериди 1,55 ммоль/л; ХСЛПДНЩ 0,7 ммоль/л. Цукор крові 5,81 ммоль/л; креатинін крові 88 ммоль/л; сечовина 6,8 ммоль/л.

Концентрація нітрозотіолу в сироватці - 4,12 ммоль/л, ІЛ-1 $\beta$  - 24,8 пмоль/л, співвідношення концентрацій МДА/SH-групи - 1,03 (МДА - 13,2 ммоль/л; SH-групи - 12,8 ммоль/л).

Аналіз сечі клінічний: рН 6,0; питома вага 1008; цукру немає; білку немає; слиз - збільшена кількість; лейкоцити 3-4 екземпляра в полі зору; еритроцити - 1-2 екз. в полі зору; епітелій перехідний 2-4 екз. в полі зору; циліндрів немає; кристали оксалатів.

ЕКГ: Синусовий ритм. Порушення внутрішньопередсердної та внутрішньошлуночкової провідності. Перевантаження міокарда лівого передсердя. Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка з ознаками перевантаження та зниженням кровообігу міокарда передньої, бокової, базальної стінки.

Ехообстеження: Серце - атеросклероз аорти, створок аортального клапану. Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. Уплотнення фіброзного кіль-

ця мітрального клапану. Зон асінергії не виявлено. Деяке зниження його скоротливої здатності. Печінка - початкові ознаки дифузного стеатоза печінки; гемангіома лівої долі печінки. Жовчний міхур - ознаки хронічного некалькульозного холециститу. Нирки - сольовий діатез. Ознаки хронічного пієло-нефриту.

Призначають базисну терапію, що включає лізіноприл; фуросемід; аспекард, предуктал-MR.

Згідно корисної моделі, в динаміці лікування, після 2 тижнів, додатково визначають контрольні показники:

Результати: концентрація нітрозотіолу в сироватці - 3,24 ммоль/л, ІЛ-1 $\beta$  - 20,3 пмоль/л, співвідношення концентрацій МДА/SH-групи - 0,78 (МДА - 10,4 ммоль/л; SH-групи - 13,3 ммоль/л), тобто зниження контрольних показників склало: нітрозотіолу - 21,4%, ІЛ-1 $\beta$  - 19,1%, співвідношення концентрацій МДА/SH-групи - 24,3%, що є меншим, ніж 30%, що, в свою чергу, свідчить про недостатню ефективність базисної терапії щодо медикаментозної корекції дисфункції ендотелію судин.

Тому хворий додатково призначають гіполіпідемічний засіб - ПНЖК класу омега-3, а саме препарат New Life-1000, New Spirit Naturales, USA (1 капсула містить 540 мг ейкозапентаєнової кислоти, 360 мг докозагексаєнової кислоти та 2 мг альфа-токоферолу) в дозі 3 капсули на добу протягом 2 місяців з наступним визначенням контрольних показників після лікування.

Результати концентрація нітрозотіолу в сироватці - 2,24 ммоль/л, ІЛ-1 $\beta$  - 16,8 пмоль/л, співвідношення концентрацій МДА/SH-групи - 0,39 (МДА - 7,1 ммоль/л; SH-групи - 18,3 ммоль/л), тобто зниження контрольних показників склало: нітрозотіолу - 45,4%, ІЛ-1 $\beta$  - 32,3%, співвідношення концентрацій МДА/SH-групи - 62,1%, що є більшим, ніж 30%, що, в свою чергу, свідчить про ефективність медикаментозної корекції дисфункції ендотелію судин.

Висновок: Клінічні приклади підтверджують, що додаткове та своєчасне призначення до базисної терапії гіполіпідемічного лікарського засобу ПНЖК класу омега-3, завдяки оцінці в динаміці лікування обраних контрольних показників, забезпечує більш ефективну корекцію ендотеліальної дисфункції судин, що дозволяє перервати патофізіологічні механізми розвитку хронічних захворювань нирок та їх ускладнень.

Технічний результат. Використання корисної моделі в медичній практиці, у порівнянні з прототипом, забезпечує можливість здійснення комплексної оцінки розвитку порушень функціонального стану ендотелію судин з врахуванням наявності окислювального стресу та прозапальної активності до та додатково в динаміці лікування хворих з захворюваннями нирок. А це дозволить попереджувати прогресування патологічного стану, виникнення ускладнень шляхом своєчасного призначення адекватної та безпечної терапії.