



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92705** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 03920	(72) Винахідник(и): Більченко Олександр Вікторович (UA), Коломієць Марина Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 14.04.2014	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ,
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.08.2014	вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.08.2014, Бюл.№ 16	

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ВІРОГІДНОСТІ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ З СУПУТНЬОЮ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

(57) Реферат:

Спосіб діагностики вірогідності прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих з супутньою хронічною хворобою нирок здійснюють шляхом визначення рівня сечової кислоти. Додатково визначають показник активності ксантиноксидази сироватки крові, якщо показник активності ксантиноксидази сироватки крові перевищує (3,2+0,5) мЕ/мл, рівень сечової кислоти більше 7 мг/дл у чоловіків та більше 6 мг/дл у жінок, пацієнти з ХСН мають більш високий рівень смертності, а також частоту повторної госпіталізації у зв'язку зі швидким прогресуванням серцевої недостатності.

UA 92705 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до терапії та нефрології і може бути використана для визначення вірогідності прогресування хронічної серцевої недостатності.

Все більш значущим і одним з найважливіших стає питання про надання медичної допомоги хворим з хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Основною метою лікування даної патології є зменшення ризику серцево-судинної захворюваності та смертності. Одним з маркерів, який допомагає оцінити кардіоваскулярний ризик хворих ХСН та ефективність проведеної терапії, вважається рівень сечової кислоти сироватки крові.

Сьогодні безсимптомна гіперурикемія розглядається як незалежний фактор ризику і найбільш потужного предиктора смертності у хворих ХСН, хронічною хворобою нирок (ХХН). Гіперурикемія пов'язана з прогресуванням функціонального класу (ФК) серцевої недостатності, негативно впливаючи на клінічний перебіг ХСН (Ольховський Д.В. Роль гіперурикемії в прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих з артеріальною гіпертензією та ожирінням / автореф. дис. на здобуття наук, ступеня кандидата мед. наук. Харків. - 2009. - 22 С.). Крім того, її відносять до числа достовірних маркерів порушення кардіоренальних взаємин.

Відомим є визначення рівня сечової кислоти, підвищення якої є важливим незалежним маркером смертності хворих ХСН від усіх причин, при цьому передбачається, що вони є наслідком порушення активності ксантиноксидази [Doehner W. Xanthine oxidase and uric acid in cardiovascular disease: clinical impact and therapeutic options / W. Doehner, U. Landmesser // *Semin Nephrol.*-2011. - Sep; 31(5). - P. 433-440], обраний за прототип. Змінам метаболізму ксантинів надається особлива увага в механізмі розвитку оксидативного стресу, як одного з найважливіших ланок патогенезу ХСН [Bergamini C. Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure / C. Bergamini, M. Cicoira, A. Rossi, C. Vassanelli // *Eur. J. Heart. Fail.* - 2009. - Vol. 11, Issue 5. - P. 444-452]. Як відомо, сечова кислота може володіти як антиоксидантними (переважно в плазмі), так і прооксидантними (переважно всередині клітини) властивостями [Sautin Y.Y., Johnson R.J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox / Y.Y. Sautin, R.J. Johnson // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* - 2008. - June; 27(6). - P. 608-619]. Реакція перетворення ксантину в сечову кислоту під дією ферменту ксантиноксидоредуктази може розглядатися як один з механізмів антиоксидантного захисту клітин, оскільки утворена сечова кислота зв'язує вільнорадикальні форми кисню і таким чином виступає як неферментативний компонент антиоксидантної системи. Гіпоксія індукує посилення трансформації ксантиноксидоредуктази в ксантиноксидазу (КО). Характер каталізованої реакції змінюється, і одночасно з сечовою кислотою починає утворюватися супероксид-аніон кисню, в результаті чого додатково збільшується концентрація вільних радикалів. Тому передбачається, що застосування інгібіторів КО дозволить поліпшити виживання у пацієнтів з прогресуючою ХСН [Harzand A. Uric Acid, Heart Failure Survival, and the Impact of Xanthine Oxidase Inhibition / A. Harzand, L. Tamariz, J.M. Hare // *Congest Heart Fail.* - 2012. - May-June; 18(3). - P. 179-182; Gotsman I. Changes in Uric Acid Levels and Allopurinol Use in Chronic Heart Failure: Association With Improved Survival / I. Gotsman, A. Keren, C Lotan [et al.] // *Journal of Cardiac Failure.* - 2012. - Sep; 18(9). - P. 694-701].

Підвищений рівень сечової кислоти може свідчити як про її гіперпродукцію в результаті підвищення активності ксантиноксидази, так і про зниження екскреції сечової кислоти нирками.

Роль порушень обміну ксантинів у хворих з поєднанням ХСН та ХХН залишається мало вивченою до теперішнього часу. Для визначення зв'язку гіперурикемії з наслідками у хворих ХСН в залежності від наявності або відсутності у них ХХН, Filippatos GS і співавт. протягом 25 місяців спостереження досліджували цей зв'язок. У результаті вони прийшли до висновку про те, що гіперурикемія робить істотний вплив на розвиток несприятливих наслідків у хворих ХСН без ХХН, але не у пацієнтів з ХХН [Filippatos G.S. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data / G.S. Filippatos, M.I. Ahmed, J.D. Gladden [et al.] // *Eur. Heart. J.* - 2011. - Mar; 32(6). - P. 712-720]. Тому передбачається, що гіперурикемія може бути предиктором несприятливих результатів, якщо вона є маркером підвищеної активності ксантиноксидази, а не є наслідком зниження екскреції сечової кислоти нирками.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу діагностики вірогідності прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих з супутньою хронічною хворобою нирок, в якому за рахунок визначення додаткового показника, досягається визначення найбільш інформативного показника прогностичного критерію прогресування ХСН у хворих з супутньою ХХН, а також розробити алгоритми диференційованої терапії.

Поставлена задача вирішується в способі діагностики вірогідності прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих з супутньою хронічною хворобою нирок, який здійснюють шляхом визначення рівня сечової кислоти, згідно з корисною моделлю, додатково визначають

показник активності ксантиноксидази сироватки крові, якщо показник активності ксантиноксидази сироватки крові перевищує (3,2±0,5) мЕ/мл, рівень сечової кислоти більше 7 мг/дл у чоловіків та більше 6 мг/дл у жінок, пацієнти з ХСН мають більш високий рівень смертності, а також частоту повторної госпіталізації у зв'язку зі швидким прогресуванням

серцевої недостатності.

Якщо підвищується рівень сечової кислоти і рівень ксантиноксидази, у хворого відбувається зрушення утворення сечової кислоти у бік оксидантного шляху, що свідчить про несприятливий прогноз і дозволяє скоректувати лікування.

Спосіб, що заявляється, здійснюють таким чином.

Визначення активності ксантиноксидази здійснюють фотометрично з використанням набору Xanthine Oxidase Activity Assay Kit, фірми Sigma-aldrich, USA. Номер по каталогу MAK078 (<http://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigmaaldrich/docs/Sigma/Bulletin/1/mak078bul.pdf>). Набір для визначення активності ксантиноксидази (Xanthine Oxidase Activity Assay Kit) забезпечує просту і пряму процедуру вимірювання активності ксантиноксидази в різних біологічних зразках.

Ксантиноксидаза (ХО) каталізує послідовне окислення гіпоксантину до ксантину і ксантину в сечову кислоту і перекис водню. У організмі людини і інших приматів ХО контролює завершальний крок обміну ксантинів і зазвичай виявляється в печінці і слизовій оболонці кишечника. У нормі активність ксантиноксидази в крові дуже низька. ХО може брати участь в патогенезі подагри, серцево-судинних захворювань і активуватися при даній патології.

Активність ксантиноксидази визначається в нмоль / хв / мл = мЕ/мл, где 1 мЕ/мл ксантиноксидази визначається як кількість ферменту, який каталізує окислення ксантину з утворенням 1.0 μ моль сечової кислоти і перекису водню в хвилину при 25 °С.

Якщо показник активності ксантиноксидази сироватки крові перевищує (3,2±0,5) мЕ/мл, рівень сечової кислоти більше 7 мг/дл у чоловіків та більше 6 мг/дл у жінок, пацієнти з ХСН мають більш високий рівень смертності, а також частоту повторної госпіталізації у зв'язку зі швидким прогресуванням серцевої недостатності.

Клінічний приклад: хвора 3., 55 років, госпіталізована у терапевтичне відділення ХМКЛШНМД 11.07.2013 р. зі скаргами на задишку, кашель при незначних фізичних навантаженнях, ортопное, загальну втомлюваність, слабкість, набряки нижніх кінцівок.

Анамнез хвороби: багато років страждає ішемічною хворобою серця, гіпертонічною хворобою. Неодноразово лікувалася амбулаторно та стаціонарно, останній раз у жовтні 2012 р. Погіршення стану відзначає протягом останніх двох тижнів, коли посилилися задишка, слабкість, набряки нижніх кінцівок. Звернулася за медичною допомогою.

При об'єктивному обстеженні: загальний стан середньої важкості. ЧД 24 за хв., ЧСС 130 за хв., АТ 150/90 мм рт.ст. Аускультативно в легенях дихання в нижніх відділах ослаблене, визначається невелика кількість вологих хрипів. Тони серця приглушені, аритмічні, акцент II тону над аортою. Розширення меж відносної тупості серця на 1 см вліво від середньоключичної лінії. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка збільшена на 5 см. Набряки нижніх кінцівок.

При ЕхоКГ виявлено: ФВ - 38 %, КСРЛШ - 55 мм, КДРЛШ - 67 мм, ПЗРЛП - 67 мм, ТЗСЛШ - 17 мм. УЗД органів черевної порожнини: печінка збільшена на 5 см, вільна рідина не визначається, нирки звичайних розмірів, ЧЛС містить конкременти до 5 мм в діаметрі. На ЕКГ: фібриляція передсердь, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. При рентгенографії грудної клітки виявлено збільшення розміру серця за рахунок лівого шлуночка. Визначення ендотеліальної дисфункції - проба з реактивною гіперемією: діаметр плечової артерії до компресії 5,1 мм, на 60 сек після декомпресії 4,1 мм.

Загальноклінічний аналіз крові без відхилень від норми. Клінічний аналіз сечі: рН - 6,0, білок - 0,183 г/л. За результатами біохімічного дослідження сироватки крові: рівень креатиніну склав 58,2 мкмоль/л. Додатково визначено рівень сечової кислоти сироватки крові - 12,85 мг/дл та активність ксантиноксидази 9,954 мЕ/мл.

Діагноз: ІХС: кардіосклероз. Фібриляція передсердь, постійна форма. Гіпертонічна хвороба II стадії, ступінь 3, ризик 3 (високий). СН II Б стадії з систолічною дисфункцією лівого шлуночка, NYHA III.

У хворої діагностована безсимптомна гіперурикемія, причиною якої з'явилося посилення активності ксантиноксидази, тобто зрушення механізму утворення сечової кислоти у бік оксидантного шляху в умовах гіпоксії і ішемії тканин, ендотеліальної дисфункції і оксидативного стресу.

У даної хворої ми діагностуємо вірогідний важкий перебіг, швидкий прогрес ХСН, високий рівень смертності і частоту повторних госпіталізацій.

- Таким чином, запропонований спосіб діагностики вірогідності прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих з супутньою хронічною хворобою нирок, дозволяє за рахунок визначення додаткового показника, досягнути визначення найбільш інформативного показника прогностичного критерію прогресування ХСН у хворих з супутньою ХХН, а також розробити алгоритми диференційованої терапії.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Спосіб діагностики вірогідності прогресування хронічної серцевої недостатності у хворих з супутньою хронічною хворобою нирок, який здійснюють шляхом визначення рівня сечової кислоти, який **відрізняється** тим, що додатково визначають показник активності ксантинооксидази сироватки крові, якщо показник активності ксантинооксидази сироватки крові перевищує (3,2+0,5) мЕ/мл, рівень сечової кислоти більше 7 мг/дл у чоловіків та більше 6 мг/дл у жінок, пацієнти з ХСН мають більш високий рівень смертності, а також частоту повторної госпіталізації у зв'язку зі швидким прогресуванням серцевої недостатності.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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