



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **44223** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61K 31/00
A61K 38/55
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) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ХВОРОБІ НИРОК

1

2

(21) u200903592

(22) 13.04.2009

(24) 25.09.2009

(46) 25.09.2009, Бюл.№ 18, 2009 р.

(72) САМОХІНА ЛЮБОВ МИХАЙЛІВНА, ТОПЧІЙ

ІВАН ІВАНОВИЧ, НЕСЕН АНДРІЙ ОЛЕКСІЙОВИЧ

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ
ІМЕНІ Л.Т.МАЛОЇ АМН УКРАЇНИ"

(57) Спосіб профілактики виникнення серцево-судинних ускладнень при хронічній хворобі нирок, у якому до лікування проводять біохімічні дослідження крові та сечі, при цьому, крім загальноприйнятих клініко-лабораторних показників, рівня швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), визначають та оцінюють контрольні показники функціонального стану ендотелію судин в сироватці крові та сечі, призначають лікарські засоби базисної терапії (антагоністи рецепторів до ангіотензину II або інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) в моно- або комбінованій терапії) у терапе-

втично ефективній і безпечній кількості протягом 2-х тижнів, який **відрізняється** тим, що як контрольні показники, які характеризують розвиток структурних порушень ендотелію судин нирок (вазоконстрикції, атеросклерозу), визначають активність нетрипсिनотипічних протеїназ (НТПП) та кальпаїнів, які оцінюють після 2-х тижнів лікування, і, якщо, у порівнянні з вихідними значеннями, активність НТПП зростає в сироватці крові і не змінюється в сечі, свідчать про розвиток вазоконстрикції і призначають препарат із групи іАПФ з ліпофільними властивостями, якщо активність кальпаїнів у сироватці крові зростає, а у сечі знижується, свідчать про формування початкової фази атеросклеротичного ураження ендотелію судин нирок і додатково до базисної терапії призначають гіполіпідемічні препарати (статири) у дозах, скорегованих за рівнем ШКФ

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до нефрології, і може бути використана у стаціонарних умовах для профілактики розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) різної етіології, а саме у хворих на хронічний гломерулонефрит (ХГН) та хронічний пієлонефрит (ХПН).

Довгий час питання профілактики в нефрології розглядали у рамках боротьби з інфекцією та токсичними агентами, тому рекомендації обмежувалися дотриманням правил здорового образу життя. Дана ситуація пояснювалась тим, що у нефрології, на відміну від кардіології, був відсутній єдиний патофізіологічний підхід на базі загальності механізмів при різних нозологічних формах захворювань. Не були встановлені та стратифіковані фактори ризику (ФР), а тому була відсутня можливість розробки конкретних заходів профілактики. На даний час механізми, за допомогою яких порушення функції нирок викликають

серцево-судинні ускладнення, лишаються недостатньо дослідженими, тому особливу актуальність набуває розробка нових, ефективних, патофізіологічне обґрунтованих підходів до профілактики розвитку серцево-судинних ускладнень при ХХН на основі загальних механізмів їх прогресування та здійснення заходів щодо кардіо- та ренопротекції.

Відомий спосіб профілактики та лікування ХХН (див. Смирнов А.В., Каюков І.Г., Добронравов В.А. Концепція факторів ризику в нефрології: проблеми профілактики і лікування хронічної хвороби нирок. // Нефрологія.-2008.- Т. 12, № 1.- С. 7-13.). Відомо, що між рівнем артеріального тиску (АТ), величиною протеїнуриї існує синергізм в дії відносно швидкості прогресування ХХН. Чим вище АТ, тим більша швидкість прогресування ХХН. Тому у відомому способі профілактику ХХН здійснюють шляхом призначення у рамках традиційної терапії лікарських засобів, що

(13) **U**

(11) **44223**

(19) **UA**

володіють антипротеїнуретичною (і, одночасно, антигіпертензивною) дією, при цьому основними препаратами, що призначають, є: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), антагоністи рецепторів 1-го типу до ангіотензину II (АРАII) і негідропіридинові блокатори кальцієвих каналів. Використання іАПФ і/або АРАII з ренопротективною метою має деякі відмінності від рекомендацій, які надаються у сучасній кардіології, а саме ці препарати призначають усім хворим на ранніх стадіях ХХН при наявності мікроальбумінурії (МАУ) або протеїнурії незалежно від рівня АТ.

Судять про клінічну ефективність ренопротективної дії препаратів за частковою (<2,5 г/добу) або повною (<0,5 г/добу) ремісією протеїнурії через декілька тижнів або місяців після початку прийому медикаментів. Хоча іАПФ і/або АРАII оказують ренопротективну дію незалежно від системного гіпотензивного ефекту, при відсутності досягнення цільових значень АТ додають гіпотензивні засоби інших груп. При наявності надлишкової ваги (індекс маси тіла >27 кг/м²) добиваються зниження маси тіла, що посилює антипротеїнуричний ефект препаратів. При швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) нижче 50-55 мл/хв/1,73 м² призначення іАПФ проводять на фоні малобілкової дієти: 0,6-0,7 г/кг маси тіла, що збільшує антипротеїнуричний ефект іАПФ. При недостатньому антипротеїнуричному ефекті використання любого препарату однієї з груп (іАПФ або АРАII) призначають їх комбінацію.

Недоліком є те, що у відомому способі профілактики розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ХХН здійснюють лише шляхом корекції гіпертензивних (вазоконстрикторних) змін і не передбачають призначення лікарських засобів, які впливають на патогенетичні чинники розвитку атеросклерозу.

Відомий «Процес комбінованої медикаментозної корекції дисфункції ендотелію судин у хворих з захворюваннями нирок» (див. Патент України №2009бі; Опубл.: 15.01.2007.- Бюл. № 1) – найближчий аналог, який включає проведення до лікування біохімічного дослідження сироватки крові, визначення та оцінку контрольних показників дисфункції ендотелію судин, призначення базисної терапії. Як контрольний показник, що характеризує функціональний стан ендотелію судин, визначають концентрацію стабільного метаболіту оксиду азоту - нітрозотіолу. Як показник, що свідчить про наявність окислювального стресу, визначають концентрацію малонового діальдегіду (МДА) та SH-груп, розраховують значення співвідношення МДА/SH-групи. Як показник, що характеризує прозапальну активність, визначають концентрацію інтерлейкіну-1 α . Контрольні показники визначають додатково після 2-х тижнів лікування. Якщо у порівнянні з вихідними значеннями відбувається зниження менше ніж на 30 %, то додатково до базисної терапії призначають гіполіпідемічні лікарські засоби - ненасичені жирні кислоти омега-3 в терапевтичній ефективній дозі протягом 2-х місяців.

У найближчому аналозі профілактика серцево-судинних ускладнень при ХХН спрямована на корекцію розвитку порушень ендотелію судин за рахунок призначення гіполіпідемічного лікарського засобу і не враховується необхідність гальмування процесів, відповідальних за прогресування вазоконстрикторних змін. Крім того, оцінюють вплив гіполіпідемічних лікарських засобів лише на шляхи патогенезу, пов'язані з окремими механізмами розвитку оксидативного стресу та запалення, що недостатньо для оцінки розвитку серцево-судинних ускладнень. До того ж, контрольні показники визначають з застосуванням різних методів дослідження (флюорометричного, фотометричного та імунно-ферментного), що на практиці є складним процесом.

В основу корисної моделі поставлена задача - розробити такі підходи до профілактики розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ХХН, які будуть спрямовані на корекцію розвитку структурних порушень ендотелію судин у нирках (вазоконстрикторних, атеросклеротичних) та на забезпечення можливості обґрунтованого призначення адекватної терапії. Це дозволить гальмувати потенційні механізми розвитку серцево-судинних ускладнень при ХХН.

Ця задача вирішується у способі профілактики розвитку серцево-судинних ускладнень при ХХН, у якому до лікування проводять біохімічні дослідження крові та сечі, при цьому, окрім загально прийнятих клініко-лабораторних показників, рівня ШКФ, визначають та оцінюють контрольні показники функціонального стану ендотелію судин в сироватці крові та сечі, призначають лікарські засоби базисної терапії (АРАII або іАПФ в моно- або комбінованій терапії) у терапевтичній ефективній і безпечній кількості протягом 2-х тижнів.

Ознаки корисної моделі, що відрізняють її від найближчого аналога, є такі:

у якості контрольних показників, які характеризують розвиток структурних порушень ендотелію судин (вазоконстрикції, атеросклерозу), визначають активність нетрипсиноподібних протеїназ (НТПП) та кальпаїнів, які оцінюють після 2-х тижнів лікування;

якщо, у порівнянні з вихідними значеннями, активність НТПП зростає в сироватці крові і не змінюється в сечі, свідчать про розвиток вазоконстрикції і призначають препарат із групи іАПФ з ліпофільними властивостями;

якщо активність кальпаїнів у сироватці крові зростає, а у сечі знижується, свідчать про формування початкової фази атеросклеротичного ураження ендотелію судин нирок і додатково до базисної терапії призначають гіполіпідемічні препарати (статиї) у дозах, скорегованих за рівнем ШКФ. Вибір у якості контрольних показників дисфункції ендотелію судин нирок таких біохімічних показників сироватки крові та сечі як активність НТПП та кальпаїнів забезпечує можливість патогенетичне обґрунтовано здійснити вибір певних лікарських засобів для профілактики розвитку серцево-судинних ускладнень при ХХН, що обумовлено наступним.

На сучасному етапі підходи до профілактики розвитку серцево-судинних ускладнень при ХХН враховують біохімічні зрушення в організмі, і базуються на тому, що нирка - не просто «орган-мішень» при серцево-судинній патології, але і орган, що активно включається у ланцюг патогенетичних подій (атерогенез, ремоделювання та ін.). Це віддзеркалює сучасний рівень розвитку медицини, урахування єдності патофізіологічного взаємозв'язку ниркової та серцево-судинної патологій. На даний момент вважають доказаним, що більшість з традиційних факторів ризику серцево-судинних ускладнень одночасно є і факторами ризику ХХН. До них відносяться (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, дисліппротеїдемія, анемія, метаболічний синдром, вік, чоловіча стать та ін.). З іншого боку, у ході еволюції ХХН та зниження ШКФ, у організмі хворого формується цілий ряд біохімічних порушень (МАУ, хронічний запальний процес, хронічний окислювальний стрес, дрібні ліпопротеїди низької щільності, гіпергомоцистеїнемія та ін.), що практично повністю співпадають, з так званими, неklasичними або нетрадиційними факторами ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Атеросклероз і артеріосклероз тісно пов'язані з кальцинозом клапанів серця. Ці ССЗ зустрічаються у пацієнтів на ХХН значно частіше, ніж в загальній популяції (Волков М.М., Смирнов А.В., Дегтерева О.А. і др. // Нефрологія.- 2008.- Т. 12, №1.- С.46-52.). При цьому відзначено, що у пацієнтів на ХХН з кальцинованими клапанами вище АТ, вища активність ренін-ангіотензинової системи, нижча ШКФ та ін. Це обумовлює вибір у якості контрольного показника (активності кальцій-залежних протеїназ - кальпаїнів) для визначення біохімічних зрушень у організмі хворого на ХХН, що обумовлені формуванням структурних порушень ендотелію судин нирок, а саме початкової фази атеросклеротичного ураження. Активність кальпаїнів безпосередньо залежить від концентрації кальцію: μ - та m-кальпаїни (або кальпаїни I та кальпаїни II) активні при мікро- чи мілімолярних концентраціях кальцію, відповідно. (Hatzizisis D., Gaitanaki C., Beis I. // J. Contr. Physiol.-2000.- V.170, № 5-6. - P.447-456). Крім того, m-кальпаїн здатний безпосередньо активувати ефекторну каспазу-3, одного з ключових ферментів апоптозу. Зростання кальпаїнів у крові може бути обумовлено їх вивільненням з клітин, що сприяє активації апоптозу, який вносить основний внесок в сумарну клітинну загибель при атеросклерозі. Всі клітинні елементи, що знаходяться в атеросклеротичних бляшках, піддаються програмованій загибелі (Han D.K.M., Haudenschild C.C., Hong U.K. et al. // Am. J. Pathol.- 1995.- V.147, № 2. - P. 267-277.). Серед індукторів (активаторів) апоптозу виділяють як Ca^{2+} так і ангіотензин, що вказує на взаємозв'язок розвитку атеросклеротичних та вазоконстрикторних змін.

Використання в якості оціночного критерію ризику розвитку вазоконстрикторних змін активності НТПП обумовлено тим, що НТПП - хімаза та (частково) тонін приймають участь в утворенні вазоконстрикторного пептиду ангіотензину II в тканинах,

саме в нирках. Хімаза є одним з основних протеолітичних ферментів опасистих клітин (ОК). ОК, що містять хімазу можуть бути залучені в тканинне ремоделювання, розвиток фіброзних змін (Ehara T., Shigematsu H. // Kidney Int.-1998.- V. 54, № 5.- P. 1675-1683.).

Дослідження за запропонованим способом проведені у відділі нефрології та лабораторії біохімічних та імунноферментних методів досліджень ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України» на 38 хворих на ХХН: ХПН (n=28) і ХГН (n=10). Контрольна група представлена 16 здоровими особами. Саме у власних дослідженнях визначено, що вибір у якості біохімічних критеріїв активності НТПП, кальпаїнів в сироватці крові та сечі та оцінка їх певних значень (порівняно до та через 2-тижневий термін лікування) забезпечує можливість визначити біохімічні зрушення у організмі хворого на ХХН, що обумовлені формуванням структурних порушень ендотелію судин нирок, а саме розвитком вазоконстрикції та початкової фази атеросклеротичного ураження. На підставі одержаних власних даних для зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень хворим на ХХН, у яких визначено відносно нормальний рівень показників ліпідного обміну: загального холестерину (ХС) - 5,36 ммоль/л (цільовий рівень < 4,5 ммоль/л), тригліцеридів (ТГ) - 1,8 ммоль/л (цільовий рівень < 1,7 ммоль/л), ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) - 2,7 ммоль/л (цільовий рівень < 2,5 ммоль/л) додатково до базисної терапії призначають гіполіпідемічні препарати (статири), які сприяють не тільки зниженню атерогенезу, але й мають ренопротективний ефект. При цьому, статири призначають у дозах, які скореговані за рівнем ШКФ, що базується на сучасних доказових рекомендаціях щодо призначення статинів хворим на ХХН (R/DOQI, 2003). Таким чином, розроблено новий, ефективний, патофізіологічно обґрунтований підхід до профілактики розвитку серцево-судинних ускладнень при ХХН на основі загальних механізмів їх прогресування та здійснення заходів щодо кардіо-та ренопротекції.

Відтвореність способу, що заявляється - 95 %.

Запропоновану корисну модель здійснюють у такій послідовності:

1. У разі надходження хворого на ХХН до стаціонару здійснюють оцінку його клінічного стану за скаргами, даними фізикального обстеження, уточнюють анамнез хвороби.

2. Проводять клініко-інструментальне обстеження хворого (електрокардіографія, ультразвукове обстеження серця та нирок, рентгеноскопічне обстеження органів грудної клітини).

3. До лікування проводять біохімічні дослідження крові та сечі, у разі якого, окрім загально прийнятих клініко-лабораторних показників, рівня ШКФ, визначають та оцінюють контрольні показники функціонального стану ендотелію судин в сироватці крові та сечі. Призначають лікарські засоби базисної терапії (АРАІІ або ІАПФ в моно- або комбінованій терапії) у терапевтичне ефективній і безпечній кількості протягом 2-х тижнів.

4. Згідно корисної моделі, у якості контрольних показників, які характеризують розвиток структурних змін ендотелію судин (вазоконстрикції, атеросклерозу), визначають активність НТПП та кальпаїнів відомими високочутливими (10^{-9} - 10^{-10}) ферментативними методами, розробленими в Інституті терапії, наприклад з використанням ферментативного методу, заснованого на протеолітичному розщепленні іммобілізованого на поверхні полістиролових плашок кон'югату маркерного ферменту - пероксидази хрому і субстрату білкової природи, (див. Патент України №72656 Оpubл. 15.03.2005. Бюл. № 3; Патент України № 46357 А; Оpubл. 15.05.02 р. Бюл. № 5).

5. Для оцінки ефективності призначення базисної терапії через 2 тижні лікування повторно визначають та порівнюють з вихідними значеннями активності НТПП та кальпаїнів.

6. Якщо, у порівнянні з вихідними значеннями, активність НТПП зростає в сироватці крові і не змінюється в сечі, свідчать про розвиток вазоконстрикції і призначають препарат із групи ІАПФ з ліпофільними властивостями.

7. Якщо активність кальпаїнів у сироватці крові зростає, а у сечі знижується, свідчать про формування початкової фази атеросклеротичного ураження ендотелію судин нирок і додатково до базисної терапії призначають гіполіпідемічні препарати (статиї) у дозах, скорегованих за рівнем ШКФ.

Можливість здійснення запропонованого способу підтверджується прикладами.

Приклад 1. Хвора А., 24 роки, історія хвороби № 68, яка знаходилась на стаціонарному лікуванні у відділі нефрології ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України» з 08.01.09 р. до 16.01.09 р. з діагнозом: ХХН II стадія. Сечокислий діатез. Гіпоплазія і кіста лівої нирки. Хронічний двосторонній пієлонефрит, фаза загострення. Симптоматична артеріальна гіпертензія (АГ) II стадія.

СКАРГИ: на постійні болі, що тягнуть, в області попереку, часті хворобливі сечовипускання, періодичні підвищення температури тіла до $37,5^{\circ}\text{C}$, частіше вечірньої пори, що супроводжується ознобом, загальною слабкістю; відзначає низьку толерантність до фізичного навантаження, підвищену стомлюваність, відсутність апетиту, періодично виникаючі головні болі, запаморочення.

АНАМНЕЗ ЗАХВОРЮВАННЯ: вважає себе хворою з весни 2008 р., коли вперше після переохолодження з'явилися зміни сечового осаду, болі в області попереку. Періодично амбулаторне приймала уросептики - з тимчасовим позитивним ефектом. Погіршення загального самопочуття з грудня 2008 р., коли з'явилися озноби, болі в області попереку, зміни сечового осаду, загальна слабкість. Проходила стаціонарне лікування за місцем проживання та в умовах Нейроурологічного центру м. Харкова. Для уточнення діагнозу і підбору терапії госпіталізована в Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України.

ОБ'ЄКТИВНІ ДАНІ: загальний стан середньої тяжкості. Нормостеник зниженого живлення.

Пастозність обличчя. Межі відносної серцевої тупості - не змінені. Аускультативно: діяльність серця ритмічна, тони звучні. АТ 150/90 мм рт.ст. Частота серцевих скорочень (ЧСС) 76 уд./хв. Симптом Пастернацкого слабопозитивний з обох боків. Периферичних набряків немає.

ДАНІ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ:

ЕКГ: синусний ритм. Помірне порушення внутрішньошлуночкової провідності по правій ніжці пучка Гіса. ЧСС 72 уд./хв.

ЕХОСОНОСКОПІЯ: порожнини серця не розширені. Фракція викиду 62 %. Зон асинергії міокарду не виявлено. Гіпертрофії відділів міокарду не виявлено. Клапани серця - без особливостей. Порожнина перикарду не розширена, листки перикарду не змінені.

Нирки розташовані звичайно, паренхіма декілька підвищеною ехо-щільності, чашково-мискова система помірно розширена, стінки її помірно ущільнені, небагато «піску». Права нирка розмірами 11,8x5,2 см, паренхіма її дрібно-середньозернистої структури, завтовшки 1,4-1,7 см. Ліва нирка зменшена в розмірах до 6,2x2,6 см, паренхіма її середньозернистої структури, завтовшки 3-6 мм, в паренхімі 6 ехо-негативних округлих утворень діаметром 8-21 мм. Ознак обструкції сечоводів не виявлено. Надниркові не збільшені, звичайної структури. Сечовий міхур звичайної форми, стінки його не змінені. Висновок: сольовий діатез, помірно виражені ознаки хронічного некалькульозного пієлонефриту справа; гіпоплазія і мультикистоз лівої нирки, слабо виражені ознаки ХПН.

ДАНІ ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ:

КРОВ: еритроцити $5,13 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв 140 г/л, Ht 0,50, лейкоцити $6,49 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцити 60,9 %, лімфоцити 37,8 %, моноцити 1,3 %, тромбоцити $251 \times 10^9/\text{л}$, швидкість осаду еритроцитів (ШОЕ) 5 мм/год.; аспартатамінотрансфераза (АсАТ) 0,28 ммоль/гхл, аланінамінотрансфераза (АлАТ) 0,70 ммоль/гхл, лужна фосфатаза 2043 ммоль/чхл, тимолова проба 1,2 Од., білірубін загальний 7,7 ммоль/л, прямий 2,0 ммоль/л. Оцінюють фактори розвитку ХХН: глюкоза 5,65 ммоль/л, загальний ХС 4,42 ммоль/л, ТГ 1,8 ммоль/л, ХС ЛПНЩ 2,6 ммоль/л, загальний білок 64,0 г/л, альбуміни (А) 66,6 %, глобуліни (Г): α_1 2,9 %, α_2 7,2 %, β 9,4 %, γ 13,9 %, АГ 2,03, С-реактивний білок менш 6 мг/л, серомукоїди 0,135 Од., сіалові кислоти 145 Од., сечова кислота 250 ммоль/л.

СЕЧА: ясно-жовта, прозора, рН 6,0, питома вага 1,019, білок 0,097 г/л, цукру - немає, слиз збільшена кількість, лейкоцити 3-4 екземпляри в полі зору, еритроцити одиничні в препараті, епітелій перехідний 2-3 екземпляри в полі зору, циліндри не знайдені, кристали оксалатів - велика кількість.

Проба Реберга: ШКФ 72 мл/хв., реабсорбція 99 %, хвилиний діурез 0,8 мл, креатинин сечі 9,8 ммоль/л, креатинин крові 124 ммоль/л, сечовина 8,4 ммоль/л.

До лікування проводять біохімічні дослідження крові та сечі, у разі якого, окрім загальноприйнятих

клініко-лабораторних показників, рівня ШКФ, визначають та оцінюють контрольні показники функціонального стану ендотелію судин в сироватці крові та сечі.

Призначають лікарські засоби базисної терапії, а саме ІАПФ -периндоприл 5 мг на добу протягом 2-х тижнів.

Згідно корисної моделі, у якості контрольних показників, які характеризують розвиток структур-

них змін ендотелію судин (вазоконстрикція, атеросклероз), визначають активність НТПП та кальпаїнів.

Для оцінки ефективності призначення базисної терапії через 2 тижні лікування повторно визначають та порівнюють з вихідними значеннями активність НТПП та кальпаїнів.

В динаміці лікування відбулись наступні зміни клінічно-лабораторних показників (таблиця 1).

Таблиця 1

Показник		До лікування	Після 2-х тижнів лікування
ШКФ (за формулою Кокрофта), мл/мин/1,73 м ²		72	86
Протеїнурия, г/л		0,097	0,033
Рівень систолічного АТ (САТ), мм рт.ст.		150	120
Рівень діастолічного АТ (ДАТ), мм рт.ст.		90	80
Активність НТПП	Сироватка крові, г/лхгод.	0,065	0,11
	Сеча, мг/лхгод.	0,036	0,038
Активність кальпаїнів	Сироватка крові, г/лхгод.	1,045	2,544
	Сеча, мг/лхгод.	0,127	0,692

Дані, що представлені в таблиці 1, свідчать про клінічну ефективність ренопротективної дії препарату за частковою ремісією протеїнурії та досягненню цільових значень АТ. У порівнянні з вихідними значеннями, активність НТПП зростає в сироватці крові і практично не змінюється в сечі, активність кальпаїнів зростає в обох біологічних рідинах. Зростання активності НТПП в сироватці крові при відсутності змін в сечі свідчить про розвиток вазоконстрикторних змін судин нирок, тому у даному випадку, продовжуємо лікування з використанням препарату із групи ІАПФ з ліпофільними властивостями - моексиприлу у дозі 7,5 мг на добу. Зростання активності кальпаїнів в обох біологічних рідинах вказує на відсутність розвитку атеросклеротичних ушкоджень судин нирок.

Приклад 2. Хвора Б., 69 років, історія хвороби № 760, яка проходила стаціонарне лікування у відділі нефрології ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України» з 16.02.09 р. по 06.03.09 р. з діагнозом: ХХН III стадія. Сечокам'яна хвороба. Хронічний двосторонній пієлонефрит, фаза загострення. Симптоматична АГ II стадія.

СКАРГИ: на нападоподібний стискаючий головний біль, що виникає при підвищенні АТ, супроводжуються запамороченням, хиткістю при ходьбі, підвищеною стомлюваністю; відзначає болі, що тягнуть, у попереку, які іррадіують униз живота, часті, хворобливі сечовипускання, періодичне підвищення температури тіла до 37,6 °С.

АНАМНЕЗ ЗАХВОРЮВАННЯ: вважає себе хворою з 1978 р., коли вперше після пологів стали турбувати болі в області попереку, виявлені зміни сечового осадку. З 2000 р. відзначає підвищення АТ. Періодично амбулаторне приймала гіпотензивні препарати - з тимчасовим поліпшенням. Погіршення загального стану протягом останнього місяця, коли з'явилися і прогресив-

но наростали вищеперелічені скарги. Для уточнення діагнозу і підбору терапії госпіталізована в Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України.

ОБ'ЄКТИВНІ ДАНІ: загальний стан середньої тяжкості. Нормостеник. Підшкірно-жирова клітковина розвинена достатньо. Післяопераційні рубці в області щитовидної залози. Легені: перкуторно - легеневий звук, аускультативно - дихання везикулярне. Частота дихальних рухів 18 у хв. Межі відносної серцевої тупості: ліва +1,0 см. Аускультативно: діяльність серця ритмічна, тони приглушені, акцент II тону над аортою. АТ 170/100 мм рт.ст. ЧСС 76 уд. у хв. Печінка виступає з-під краю правої ребрової дуги на 1,5 см, безболісна при пальпації, поверхня гладка. Симптом Пастернацкого позитивний з обох боків. Периферичних набряків немає.

ДАНІ ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ:

ЕКГ: синусний ритм. Порушення внутрішньопередсерцевої провідності. Невелика гіпертрофія міокарду лівого шлуночку (ГЛІП). ЧСС 68 уд./хв.

ЕХОСОНОСОКОГОЯ: порожнини серця не розширені. Фракція викиду 60 %. Зон асинергії міокарду не виявлено. ГЛШ. Дрібні ділянки ущільнення міокарду шлуночків. Аорта помірно ущільнена, внутрішній її діаметр - 2,9 см. Клапанний апарат серця - без істотних особливостей. Порожнина перикарду не розширена, листки перикарду не змінені. Печінка декілька збільшена (на 1,5 см), паренхіма її середньозернистої структури, декілька підвищеною ехо-щільності, без осередкових змін. Судинна мережа печінки декілька збіднена. Нирки розташовані звичайно, паренхіма її дрібно-/середньозернистої структури, декілька підвищеною ехо-щільності, чашково-мискова система декілька розширена, стінки її місцями ущільнені, небагато «піску». Права нирка

розмірами 9,7x4,5 см, паренхіма завтовшки 1,3-1,5 см. Ліва нирка розмірами 9,6x4,3 см, паренхіма її завтовшки 1,2-1,5 см. Ознак обструкції сечоводів не виявлено. Надниркові не збільшені, звичайної структури.

ДАНІ ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕНЬ:

КРОВ: еритроцити $3,97 \times 10^{12}/л$, Нв 143 г/л, Ht 0,40, лейкоцити $6,8 \times 10^9/л$, тромбоцити $198 \times 10^9/л$, ШОЕ 27 мм/год.; АсАТ 0,57 ммоль/гхл, АлАТ 0,46 ммоль/гхл, білірубін загальний 12,2 ммоль/л, прямий 3,8 ммоль/л, глюкоза 5,85 ммоль/л, загальний ХС 5,36 ммоль/л, ТГ 1,8 ммоль/л, ХС ЛПНЩ 2,7 ммоль/л, сечова кислота 265 ммоль/л.

СЕЧА: колір ясно-жовтий, прозора, рН 5,0, питома вага 1,017, білок 0,039 г/л, глюкози немає, слиз волокнистий збільшена кількість, лейкоцити 25-30 екземплярів в полі зору, еритроцити одиничні в препараті, епітелій плоский місцями, перехідний 6-8 екземплярів в полі зору, циліндри не знайдені, кристали оксалатів.

За Нечипоренко: лейкоцити 9000, еритроцити 102, циліндри 0 в 1 мл сечі.

Проба Реберга: ШКФ 30 мл/хв., реабсорбція 99 %, хвилиний діурез 0,25 мл, креатинин сечі 10,4 ммоль/л, креатинин крові 86 мкмоль/л, сечовина 6,4 ммоль/л.

До лікування проводять біохімічні дослідження крові та сечі, у разі якого, окрім загальноприйнятих клініко-лабораторних показників, рівня ШКФ, визначають та оцінюють контрольні показники функціонального стану ендотелію судин в сироватці крові та сечі.

Призначають лікарські засоби базисної терапії, а саме ІАПФ - спіраприл у дозі 6 мг на добу одноразово протягом 2-х тижнів.

Згідно корисної моделі, у якості контрольних показників, які характеризують розвиток структурних змін ендотелію судин (вазоконстрикція, атеросклероз), визначають активність НТПП та кальпаїнів.

Для оцінки ефективності призначення базисної терапії через 2 тижні лікування повторно визначають та порівнюють з вихідними значеннями активність НТПП та кальпаїнів.

В динаміці лікування відбулись наступні зміни клінічно-лабораторних показників (таблиця 2).

Таблиця 2

Показник		До лікування	Після 2-х тижнів лікування
ШКФ (за формулою Кокрофта), мл/хв/1,73 м ²		30	76
Протеїнурія, г/л		0,039	Немає
Рівень САТ, мм рт.ст.		170	130
Рівень ДАТ, мм рт.ст.		90	80
Активність НТПП	Сироватка крові, г/лхгод.	0,02	0,02
	Сеча, мг/лхгод.	0,16	0,16
Активність кальпаїнів	Сироватка крові, г/лхгод.	0,715	1,28
	Сеча, мг/лхгод.	1,168	0,788

Дані, що представлені в таблиці 2, свідчать про клінічну ефективність ренопротективної дії препарату за ремісією протеїнурії та досягненню цільових значень АТ. Активність НТПП не змінюється, що вказує на відсутність вазоконстрикторних змін судин нирок. При цьому, активність кальпаїнів у сироватці крові, у порівнянні з вихідними значеннями, зростає, а у сечі знижується, що свідчить формування початкової фази атеросклеротичного ураження ендотелію судин нирок. Тому, незважаючи на відносно нормальний рівень показників ліпідного обміну, визначений за загальноприйнятими лабораторними дослідженнями, а саме: загальний ХС - 5,36 ммоль/л (цільовий рівень < 4,5 ммоль/л), ТГ - 1,8 ммоль/л (цільовий рівень < 1,7 ммоль/л), ХС ЛПНЩ - 2,7 ммоль/л (цільовий рівень < 2,5

ммоль/л), хворому додатково до ІАПФ - спіраприлу призначають гіполіпідемічний препарат у дозі, скорегований за рівнем ШКФ (76 мл/хв., >30), а саме статин - аторвостатин у дозі 10 мг на добу одноразово, що базується на сучасних доказових рекомендаціях щодо призначення статинів хворим на ХХН (R/DOQI, 2003).

Технічний результат

Використання корисної моделі у медичній практиці, у порівнянні з найближчим аналогом, забезпечить можливість патогенетичне обґрунтовано обирати певні лікарські засоби для корекції визначених структурних порушень ендотелію судин у нирках, що дозволить гальмувати прогресування ниркової дисфункції та знизити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.