



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **71216** (13) **U**

(51) МПК (2012.01)

**A61B 8/00**

**G01N 33/48** (2006.01)

**G01N 33/52** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2011 14455</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Кочуєва Марина Миколаївна (UA),</b> <b>Гаврилюк Вікторія Анатоліївна (UA),</b> <b>Радзішевська Євгенія Борисівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>06.12.2011</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.07.2012</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ</b> <b>ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ,</b> вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176 (UA)
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.07.2012, Бюл.№ 13</b>	

**(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО НИРКОВОГО РЕЗЕРВУ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ОЖИРІННЯМ І ІІ СТУПЕНЯ**

**(57) Реферат:**

Спосіб діагностики функціонального ниркового резерву (ФНР) у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з ожирінням І і ІІ ступеня, який здійснюють шляхом визначення показників крові та сечі, полягає в тому, що розраховують індекс маси тіла (ІМТ), шляхом ультразвукового дослідження визначають індекс резистивності дугових ниркових артерій (RI<sub>d</sub>), величину швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) шляхом дослідження креатиніну плазми крові і сечі та концентрацію інсуліну в крові (ІНС), за результатами яких визначають стан ФНР.

UA 71216 U



Корисна модель належить до медицини, а саме до терапії, нефрології і урології, і може бути застосована для визначення функціонального ниркового резерву у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензією з ожирінням I і II ступеня.

Основною причиною інвалідизації і смертності жителів України є серцево-судинні захворювання. Третина населення нашої країни страждає на артеріальну гіпертензію. Есенціальна артеріальна гіпертензія (АГ) припадає на частку близько 90-95 % випадків хронічного підвищення цифр артеріального тиску систоли і діастоли. На тлі широкої поширеності АГ одночасно спостерігається збільшення кількості осіб з абдомінальним ожирінням (АО), а також пацієнтів з поєднанням АГ і АО, що набуває характер епідемії. АО з властивими йому порушеннями жирового, вуглеводного і інсулінового обміну у хворих АГ набуває великого значення в прогресі захворювання: зміна метаболізму адипоцитів і зниження їх чутливості до звичайних фізіологічних стимулів (дії катехоламінів, ангіотензину, інсуліну і інших) сприяє активації симпатико-адреналової, ренін-ангіотензин-альдостеронової систем (РААС), розвитку інсулінорезистентності і гіперінсулінемії. Гіперінсулінемія є стимулом до підвищення активності симпатико-адреналової системи і РААС, замикаючи при цьому патологічне коло.

Одними з чутливих мішеней поразки в умовах поєднання АГ і АО стають нирки, раннім маркером патології яких виступає мікроальбумінурія (МАУ) і зниження функціонального ниркового резерву (ФНР). Нирки є органом-мішенню при АГ, але на певному етапі розвитку АГ починають грати патогенетичну роль, і не тільки в її прогресі, а і в розвитку поліорганної патології. Разом з АГ надмірна маса тіла є одним з основних чинників ризику зниження ренальних функцій, а ожиріння сприяє погіршенню перебігу багатьох хронічних нефропатій і розглядається як чинник ризику прогресу хронічних захворювань нирок. За основні механізми пошкодження нирок при ожирінні вважають ендотеліальну дисфункцію, оліgoneфронію - зниження маси функціонуючих нефронів в порівнянні із загальною масою тіла і гіперінсулінемію. Особливою мішенню для пошкодження є судинна система нирок. Вона рано піддається структурній трансформації - ремоделюванню з результатом у фіброз і склероз, які більшою мірою виражені на рівні внутрішньониркового мікроциркуляторного русла. Ремоделювання внутрішньониркових судин, причинами якого є структурна і функціональна перебудова ендотелію, індукція локального запалення, дисфункція і дисбаланс ендотеліозалежних медіаторів, і, нарешті, функціональне виснаження ендотелію з посиленням апоптозу і зменшенням регенерації ендотеліоцитів на фоні персистуючої артеріальної гіпертензії, призводить до ішемії ниркової тканини і стає патофізіологічною основою формування нефропатії. Механізми і особливості пошкодження нирок у хворих АГ з АО вивчені недостатньо і вимагають уточнення. Ураження нирок збільшують ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, тому діагностика ранніх стадій нефропатії залишається однією з найважливіших завдань ведення пацієнтів з АГ.

Встановлено, що нирки у здорових людей спроможні підвищувати швидкість клубочкової фільтрації в умовах необхідності зростання її функції. Це явище одержало назву "функціональний нирковий резерв" (ФНР). Визначення величин ФНР є необхідним для ранньої діагностики гломерулонефриту, діабетичної нефропатії та інших захворювань і особливо для контролю прогресування цих хвороб. При цьому ФНР визначали як ступінь підвищення базальної клубочкової фільтрації (% КФ) після білкової стимуляції [Кучер А. Г., Есаян А. М., Никогосян Ю. А. и др. Особенности функционирования почек здоровых людей в условиях гиперfiltrации. - Нефрология, 2000. - № 1, С. 53-59]. Зазначений спосіб вибраний за найближчий аналог.

Базальну і стимульовану КФ розраховують по кліренсу ендогенного креатиніну. Дослідження проводять після нічного сну натще. З метою забезпечення прискорення діурезу, необхідного вимірювання кліренса креатиніну, досліджуваний п'є воду в об'ємі 20 мл на 1 кг маси тіла протягом 30 хвилин, потім збирають сечу у два прийоми по 1 годині. Потім для визначення рівня базальної КФ досліджуваний збирає сечу шляхом вільного сечовиділення протягом одного часу, а в середині цього періоду у нього беруть пробу крові. Після цього він знову п'є воду протягом 30 хвилин у тій же кількості. В цей період він з'їдає варене м'ясо із розрахунку 1,5 г білка на 1 кг маси тіла (300-500 г). У наступні дві години знову збирають сечу для визначення рівня стимульованої КФ, в середині цього періоду беруть проби крові.

Однак, приведений спосіб діагностики ФНР має багато вад. По-перше, кількість м'яса, що повинен з'їсти пацієнт при дослідженні, досить значна. Крім того цей продукт не стандартизований щодо його якісного складу, так як кількість вологи, натрію, калію, глікогену, жирів та інших компонентів, які містить м'ясо, значно коливається, а між тим кожен з наведених

компонентів суттєво впливає на функцію нирок і ФНР. Крім того, водне навантаження, як відомо, також впливає на ФНР.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу діагностики функціонального ниркового резерву у хворих есенціальною артеріальною гіпертензією з ожирінням I і II ступеня, в якому за рахунок зміни проведених досліджень та способу об'єктивізації результатів, досягається швидка та якісна оцінка початкових стадій нефропатії.

Поставлена задача вирішується в способі діагностики функціонального ниркового резерву у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з ожирінням I і II ступеня, який здійснюють шляхом визначення показників крові та сечі, згідно з корисною моделлю, розраховують індекс маси тіла (ІМТ), шляхом ультразвукового дослідження визначають індекс резистивності дугових ниркових артерій ( $RI_4$ ), величину швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) шляхом дослідження креатиніну плазми крові і сечі та концентрацію інсуліну в крові (ІНС), після чого шляхом проведення дискримінантного аналізу з використанням класифікаційних правил проводять обчислення в наступному порядку:

- складання константи (-63,6523) з результатами множення ІМТ,  $RI_4$ , ШКФ і ІНС на 0,38521, 173,4511, 0,058515 і (-0,11991) відповідно,

- складання константи (-49,1326) з результатами множення ІМТ,  $RI_4$ , ШКФ та ІНС на 0,595187, 150,0422, 0,014572 і (-0,19491) відповідно,

- визначення приналежності пацієнта до групи зі зниженою ФНР або групою із збереженою ФНР здійснюють по більшому з набутих значень: якщо максимальне значення було набуто в групі зі зниженою ФНР, то пацієнт належить до цієї групи і має знижену ФНР (менше 10 %).

У зв'язку з вищепереліченим з використанням методу аналізу дискримінанти нами була проведена редукція даних обстеження 80-ти хворих АГ з АО I і II ступеня з виділенням декілька змінних, на підставі значень яких можна передбачати приналежність пацієнта до групи хворих зі зниженою ФНР (менше 10 %) або до групи із збереженою ФНР (рівним або більше 10 %). Зі всієї сукупності показників, що вивчаються, були відібрані такі, які дозволили достатньо адекватно відтворити два класи пацієнтів - зі зниженою і збереженою ФНР, без проведення проби з навантаженням білком і побудувати відповідні класифікаційні правила. Такими показниками з'явилися індекс маси тіла (ІМТ), індекс резистивності дугових ниркових артерій ( $RI_4$ ), величина швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і концентрація інсуліну в крові (ІНС). Коректність відбору показників підтверджувалася кореляційним аналізом, при якому були отримані статистично значущі сильні кореляції між величиною ФНР і вказаними параметрами.

Розроблений спосіб визначення стану ФНР не передбачає проведення тривалої і трудомісткої проби з навантаженням білком. Оскільки зниження ФНР є раннім маркером порушення структурно-функціонального стану нирок у хворих АГ з АО, запропонований спосіб служитиме оптимізації діагностики початкових стадій нефропатії і лікування вказаного контингенту хворих.

Спосіб, що заявляється, здійснюють наступним чином. Розраховують індекс маси тіла (ІМТ) хворого за формулою:

$$I = \frac{m}{h^2},$$

де:

m - маса тіла в кілограмах

h - рост в метрах, вимірюється в кг/м.

Шляхом проведення ультразвукового дослідження виявляють індекс резистивності дугових ниркових артерій ( $RI_4$ ), величину швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) визначають шляхом визначення креатиніну плазми крові і сечі та концентрацію інсуліну в крові (ІНС).

Коректність відбору показників підтверджують кореляційним аналізом, при якому були отримані статистично значущі сильні кореляції між величиною ФНР і вказаними параметрами. Класифікаційні правила представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

## Класифікаційні правила

Classification Functions; grouping:		
ФНР	P = 0,36429	P = 0,63571
	Група 1:1	Група 2:2
IMT	0,38521	0,595187
RI <sub>4</sub>	173,4511	150,0422
ШКФ	0,058515	0,014572
IHC	-0,11991	-0,19491
Constant	-63,6523	-49,1326

З використанням класифікаційних правил проводять обчислення в наступному порядку:

- 5 - складання константи (-63,6523) з результатами множення IMT, RI<sub>4</sub>, СКФ і ІНС на 0,38521, 173,4511, 0,058515 і (-0,11991) відповідно,  
 - складання константи (-49,1326) з результатами множення IMT, RI<sub>4</sub>, СКФ і ІНС на 0,595187, 150,0422, 0,014572 і (-0,19491) відповідно,  
 - визначення приналежності пацієнта до групи 1 або групі 2 по більшому з набутих значень: якщо максимальне значення було набуто в групі 1, то пацієнт належав до цієї групи, і мав знижену ФНР (менше 10 %). Чутливість і специфічність належності пацієнта до класу 1 склали відповідно 71 % і 90 %, а належність до класу 2 - відповідно 90 % і 71 %.

В таблиці 2 представлена факторна структура змінних, що демонструє внесок кожної ознаки в дискримінацію груп.

Таблиця 2

## Факторна структура

IMT	0,260435
RI <sub>4</sub>	0,761435
ШКФ	0,553027
IHC	0,603223

15

З таблиці 2 видно, що найбільший внесок в дискримінацію груп вносить RI<sub>4</sub>, факторне навантаження якого складає 0,761435.

- Приклад № 1. Хвора К., 59 років була прийнята в терапевтичне відділення Харківської ГКЛ №27 зі скаргами на головні болі, швидку стомлюваність, слабкість, підвищення АТ до 175/100 мм рт. ст. З анамнезу: не палить, спадковість по АГ і АО не обтяжена, харчується 2 рази на добу, рівень фізичної активності низький, IMT - 39,2 кг/м<sup>2</sup>, RI<sub>4</sub> - 0,75, ШКФ - 131,6 мл/мін, ІНС - 10,37 мкМЕ/мл. Об'єктивно: стан відносно задовільний, шкірні покриви, видимі слизові оболонки, кістково-м'язова система без особливостей, ліва межа відносної тупості серця розширена вліво на 0,7см, права і верхня межі відносної тупості серця в нормі, ЧСС 70 в хв., АТ 170/95 мм рт. ст., в легенях дихання везикулярне, в нижніх відділах з жорстким відтінком, ЧД 19 в хв., діяльність серця ритмічна, акцент 2 тони над аортою, печінка біля краю ребрової дуги, живіт м'який, при пальпації безболісний, периферичних набряків не виявлено. Використовуючи класифікаційні правила, визначаємо стан ФНР:

- 30 - складання константи (-63,6523) з результатами множення IMT, RI<sub>4</sub>, ШКФ і ІНС на 0,38521, 173,4511, 0,058515 і (-0,11991) відповідно і складання константи (-49,1326) з результатами множення IMT, RI<sub>4</sub>, ШКФ і ІНС на 0,595187, 150,0422, 0,014572 і (-0,19491) відповідно:

$$(-63,6523) + (39,2 \times 0,38521) + (0,75 \times 173,4511) + (131,6 \times 0,058515) + (10,37 \times (-0,11991)) =$$

$$= (-63,6523) + 15,10 + 130,09 + 98,70 - 1,25 = 178,99$$

35

$$(-49,1326) + (39,2 \times 0,595187) + (0,75 \times 150,0422) + (131,6 \times 0,014572) + (10,37 \times (-0,19491)) =$$

$$= (-49,1326) + 23,34 + 112,54 + 1,92 - 2,03 = 86,64$$

Отримуємо більший результат в групі 1, це означає, що пацієнт належить до групи 1 і має знижену ФНР. Його ФНР за даними проби навантаження з білком склала (-5,5 %), що свідчить про збіг результатів.

Приклад №2. Хвора М., 47 років була прийнята в терапевтичне відділення Харківської ГКЛ №27 зі скаргами на підвищення АТ до 170/100 мм рт. ст., головні болі, порушення сну, слабкість. З анамнезу: не палить, спадковість обтяжена по АГ і АО, харчується 1 раз на добу, рівень фізичної активності низький, ІМТ - 37,3 кг/м<sup>2</sup>, R<sub>I4</sub> - 0,70, ШКФ - 136,2 мл/мін, ІНС - 36,5 мкМЕ/мл. Об'єктивно: стан відносно задовільний, шкірні покриви і видимі слизові оболонки чисті, звичайного кольору, кістково-м'язова система без особливостей, ліва межа відносної тупості серця розширена вліво на 0,5 см, праву і верхню межі відносної тупості серця в нормі, ЧСС 66 в хв., АТ 175/100 мм рт. ст., в легенях дихання везикулярне, в нижньо-бічних відділах з жорстким відтінком, ЧДД 17 в хв., діяльність серця ритмічна, акцент 2 тони над аортою, печінка біля краю реберної дуги, живіт м'який, при пальпації безболісний, периферичні набряки не виявлені. Використовуючи класифікаційні правила, визначаємо стан ФНР:

- складання константи (-63,6523) з результатами множення ІМТ, R<sub>I4</sub>, ШКФ і ІНС на 0,38521, 173,4511, 0,058515 і (-0,11991) відповідно і складання константи (-49,1326) з результатами множення ІМТ, R<sub>I4</sub>, ШКФ і ІНС на 0,595187, 150,0422, 0,014572 і (-0,19491) відповідно:

$$\begin{aligned} & (-63,6523) + (37,3 \times 0,38521) + (0,70 \times 173,4511) + (136,2 \times 0,058515) + (36,5 \times (-0,11991)) = \\ & = (-63,6523) + 14,37 + 121,42 + 7,97 + (-4,38) = 75,73 \\ & \text{і} \\ & (-49,1326) + (37,3 \times 0,595187) + (0,70 \times 150,0422) + (136,2 \times 0,014572) + (36,5 \times (-0,19491)) = \\ & = (-49,1326) + 22,20 + 105,03 + 1,99 + (-7,12) = 72,97. \end{aligned}$$

Отримуємо більший результат в групі 1, це означає, що пацієнт належить до групи 1 і має знижену ФНР. Його ФНР за даними проби навантаження з білком склала (-5,5 %). Результати різних методів визначення ФНР збіглися.

Таким чином, за даними чотирьох параметрів (величинам ІМТ, R<sub>I4</sub>, ШКФ і ІНС) представляється можливим визначення стану ФНР: наявності його зниження або його збереження у хворих АТ, поєднаного з АО.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики функціонального ниркового резерву (ФНР) у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію з ожирінням I і II ступеня, який здійснюють шляхом визначення показників крові та сечі, який **відрізняється** тим, що розраховують індекс маси тіла (ІМТ), шляхом ультразвукового дослідження визначають індекс резистивності дугових ниркових артерій (R<sub>I4</sub>), величину швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) шляхом дослідження креатиніну плазми крові і сечі та концентрацію інсуліну в крові (ІНС), після чого шляхом проведення дискримінантного аналізу з використанням класифікаційних правил проводять обчислення в наступному порядку:

- складання константи (-63,6523) з результатами множення ІМТ, R<sub>I4</sub>, ШКФ і ІНС на 0,38521, 173,4511, 0,058515 і (-0,11991) відповідно,

- складання константи (-49,1326) з результатами множення ІМТ, R<sub>I4</sub>, ШКФ та ІНС на 0,595187, 150,0422, 0,014572 і (-0,19491) відповідно, а визначення приналежності пацієнта до групи зі зниженим ФНР або групою із збереженим ФНР здійснюють по більшому з набутих значень: якщо максимальне значення було набуто в групі зі зниженим ФНР, то пацієнт належить до цієї групи і має знижений ФНР (менше 10 %).