



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43753 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61B 10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ**

1

2

(21) u200903965

(22) 22.04.2009

(24) 25.08.2009

(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.

(72) КУЗЬМІНОВА НАТАЛІЯ ВІТАЛІЇВНА

(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМ.М.І.ПИРОГОВА

(57) Спосіб прогнозування несприятливого перебігу захворювання у хворих на гіпертонічну хворобу, що передбачає виявлення мікроальбумінурії в

сечі, який **відрізняється** тим, що дослідження проводять на стадії "нормоальбумінурії", визначають рівень нормоальбумінурії низький (0-10 мг/добу), середній (11—20 мг/добу) та високий (21-30 мг/добу) і при середньому та високому рівнях "нормоальбумінурії" прогнозують несприятливий перебіг гіпертонічної хвороби, можливий розвиток гіпертонічної нефропатії і інших серцево-судинних захворювань.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема до кардіології, а саме до способу прогнозування несприятливого перебігу захворювання у хворих на гіпертонічну хворобу, що може бути корисним для тактики ведення таких пацієнтів і оптимізації лікування.

Мікроальбумінурія (МАУ) є раннім клінічним маркером порушення функції нирок у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) і дорівнює 30-300мг/добу. Частота МАУ коливається за даними різних авторів від 4,1 до 38%, в середньому 19,8%, тобто виявляється практично у кожного п'ятого хворого з АГ [Нанчикеева М. Л., Конечная Е. Я., Буланов М. Н. и соавт. Возможности ранней диагностики поражения почек у больных гипертонической болезнью // Терапевт, арх. - 2004. - № 9. - С. 29-34; Segural J., Campo G., Gil P. et al. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients // J. Amer. Soc. Nephrology. - 2004. - Vol. 15. - P. 1616-1622]. Основне клінічне значення наявності МАУ і протеїнурії полягає в тому, що вони є не тільки факторами ризику розвитку ниркової недостатності, а і прогностично загрозливі в плані підвищення СС ускладнень та СС смертності [Ruilope L. M., Salvetti A., Jamerson K. et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive subjects of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study // J. Am. Soc. Nephrol. - 2001. - Vol. 12. - P. 218-225]. МАУ також розглядається як один із проявів порушення ендотеліальної функції [Paul E De Jong, Dick de Zeeuw Renoprotective therapy: is it

blood pressure or albuminuria that matters? // Lancet. - 2005. - Vol.365. - N9463. - P. 913-914]. Крім того, МАУ є клінічним аналогом підвищеного гідростатичного тиску в клубочку і свідчить про формування гіпертензивної нефропатії та запалення [Klahr S., Morrissey J. J. The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease. Kidney Int 2000; 57; Suppl 75: 7-14]. Порушення внутриклубочкової гемодинаміки з гіпертензією і гіперфільтрацією сприяють деформації мембран клітин ендотелію і їх дисфункції. Першим проявом локальної ниркової дисфункції ендотелію є підвищена проникливість гломерулярної базальної мембрани для молекул альбуміну. Зменшення притоку крові в клубочкові капіляри супроводжується розвитком гломерулярної ішемії, що призводить до апоптозу ендотеліоцитів і розвитку гломерулосклерозу. Таким чином, МАУ - ранній маркер ураження органів-мішеней, в тому числі судин і нирок. Тому, чим раніше буде призначена терапія, що спрямована на покращення внутриклубочкової гемодинаміки, тим краще буде прогноз захворювання. На сьогоднішній день, для оцінки сумарного ризику розвитку ускладнень АГ рекомендовано визначати наявність МАУ у хворих з АГ. Маркером ураження нирок при АГ вважається рівень МАУ (30-300мг/добу) [Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-е видання, виправлене і доповнене. - К.: ГДТВМБ; 2008. - 80

(19) UA (11) 43753 (13) U

с]. Для визначення МАУ існують певні методики (імуно-ферментний аналіз (ІФА) (кількісний метод) або тест-смужки (якісний метод)) тому що рутинними методами (по знаходженню білка в загальному аналізі сечі) МАУ визначити не можливо.

Недоліки цього способу пов'язані з тим, що наявність МАУ в сечі хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) вже свідчить про ушкодження судин нирок, гломерулярного апарату та підвищену проникливість гломерулярної базальної мембрани для молекул альбуміну, що знижує можливість запобігти попередженню ушкодження ниркового ендотелію на більш ранніх етапах і тим самим попередити розвиток і прогресування гіпертензивної нефропатії.

В основу корисної моделі «Спосіб прогнозування несприятливого перебігу захворювання у хворих на гіпертонічну хворобу» поставлено завдання шляхом більш раннього виявлення МАУ на етапі «нормоальбумінурії» (від 1 до 30мг/добу) визначити значущість кожного рівня («низького», «середнього» та «високого») в стратифікації ризику розвитку ускладнень з боку нирок, знизити ризик інших серцево-судинних ускладнень і оптимізувати тактику ведення таких пацієнтів.

Поставлене завдання здійснюється способом, що передбачає виявлення мікроальбумінурії на стадії «нормоальбумінурії» (від 0 до 30мг/добу), який відрізняється тим, що визначають рівень «нормоальбумінурії»: низький, середній та високий і при середньому (11-20мг/добу) та високому (21-30мг/добу) рівнях «нормоальбумінурії» прогнозують несприятливий перебіг гіпертонічної хвороби в плані розвитку гіпертонічної нефропатії і інших серцево-судинних ускладнень, а також дозволяє на більш ранніх етапах призначити медикаментозну корекцію антигіпертензивними препаратами з нефропротекторними властивостями.

Проведені нами дослідження свідчать про різний рівень екскреції альбумінів с сечею у хворих на ГХ. Мікроальбумінурія (>30мг/добу) була виявлена у 8,6% хворих. У решти пацієнтів значення екскреції альбумінів з сечею в межах «нормоальбумінемії» були різні і коливались до проведення лікування від 1,85 до 28,22мг. Після проведення комбінованої терапії істотних змін зазнавали показники «нормоальбумінурії» і МАУ, що перевищували рівень 10мг, тобто чим вище був рівень екскреції альбумінів з сечею, тим він більше змінювався в процесі лікування: з 31,16 до 14,45мг, з 28,22 до 15,4мг, з 23,43 до 6,89мг, з 4,92 до 3,65мг. Рівень «нормоальбумінурії» нижче 10мг суттєво не змінювався від вихідних значень під впливом лікування. Показники екскреції альбумінів в контрольній групі також не перевищували 10мг і дорівнювали в середньому 4,88 (2,94; 7,02)мг/добу. Проаналізувавши отримані дані, ми виділили три рівні «нормоальбумінурії» для визначення найбільш ранніх предикторів враження нирок при АГ. Так, рівень від 0 до 10мг/добу - низька «нормоальбумінурія»; від 11 до 20мг/добу - середня «нормоальбумінурія»; від 21 до 30мг/добу - висока «нормоальбумінурія». Проведений кореляційний аналіз виявив прямий позитивний кореляційний зв'язок (коефіцієнт кореляції  $r=0,20$ ,

$p=0,0001$ ) між рівнем «нормоальбумінурії» в діапазоні від 11 до 20мг/добу і рівнем пульсового артеріального тиску (ПАТ), підвищення якого є неблаготворним чинником в плані прогресування ГХ та розвитку серцево-судинних ускладнень [Hansen T., Staessen J., Pedersen T. et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffnes in general population.// Circulation. - 2006. - Vol. 113. - P. 664-670]. Крім того, виявлені прямі кореляційні зв'язки між середнім рівнем «нормоальбумінурії» (11-20мг/добу) та ремоделюванням екстракраніальних судин: наявністю атеросклеротичних бляшок в правій і лівій сонних артеріях (коефіцієнти кореляції  $r=0,20$  і  $r=0,21$ , відповідно,  $p<0,05$ ) та стенозом лівої сонної артерії ( $r=0,29$ ,  $p=0,003$ ). Наявність атеросклеротичного ушкодження сонних артерій є одним з найважливіших чинників для оцінки сумарного ризику розвитку ускладнень АГ [Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-е видання, виправлене і доповнене. - К.: ППВМБ; 2008. - 80 с]. Про несприятливу прогностичну значущість рівня «нормоальбумінурії» від 21 до 30мг/добу свідчили достовірні прямі кореляційні зв'язки з кінцевим діастолічним розміром лівого шлуночку серця ( $r=0,10$ ,  $p=0,023$ ), перенесеним в анамнезі інфарктом міокарду ( $r=0,10$ ,  $p=0,007$ ), стадією ГХ ( $r=0,16$ ,  $p<0,0001$ ), рівнем С-реактивного білку ( $r=0,21$ ,  $p<0,0001$ ). Залежність вищезазначених показників від величини екскреції альбумінів в діапазоні «нормоальбумінурії» свідчить про прогностичну значущість різного рівня «нормоальбумінурії» у хворих на ГХ.

Спосіб здійснюється таким чином. У хворого на ГХ визначають наявність і рівень МАУ в ранній порції сечі імуно-ферментним методом (ІФА). Згідно з корисною моделлю визначають рівень «нормоальбумінурії»: від 0 до 10мг/добу - низька «нормоальбумінурія»; від 11 до 20мг/добу - середня «нормоальбумінурія»; від 21 до 30мг/добу - висока «нормоальбумінурія», що надає можливість визначення ступеня ризику розвитку ускладнень і прогнозу перебігу захворювання, оптимізувати тактику спостереження за пацієнтами з ГХ та призначити медикаментозну корекцію виявлених змін. При рівні «нормоальбумінурії»: від 0 до 10мг/добу - медикаментозна корекція не потрібна. При середній або високій «нормоальбумінурії» необхідно призначити медикаментозну корекцію препаратами з групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), що мають нефропротекторну дію [Segural J., Campo C, Rodicio J.L. et al. ACE inhibitors and appearance of renal events in hypertensive nephrosclerosis // Hypertension. - 2001. - Vol. 38. - N 2. - P. 645-649], або при неможливості їх застосування за будь-якими причинами - препарат з групи бета-адреноблокаторів з периферичною вазодилатуючою дією - небіволол [Грифонацкий Н. И., Васильева Д. А. Влияние небивола на динамику микроальбуминурии, почечный кровоток и суточный профиль АД у больных артериальной гипертонией // Кардиология. - 2002. - № 9. - С. 53-56].

Клінічний приклад: хвора Р., 53 роки, знаходилась на лікування в кардіологічному відділенні обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова з діагнозом: Гіпертонічна хвороба II стадії, 2-й ступінь АГ. Гіпертензивне серце (гіпертрофія лівого шлуночку). Гіпертонічна ангіопатія сітківки. СН 0. Основними скаргами були: головний біль, запаморочення. Тривалість артеріальної гіпертонії більше 7 років. Об'єктивно: загальний стан задовільний. Свідомість ясна. Пульс 76/ хвилину, ритмічний, напружений. АТ 170/100мм рт. ст. Перкуторно: ліва межа серця зміщена вліво на 2,0см від середньо ключичної лінії по V міжребер'ю. Судинний пучок розширений вправо за рахунок аорти. Аускультация серця: I тон над верхівкою послаблений, акцент II тону над аортою. Над легенями перкуторно ясний легеневиий звук, аускультативно - везикулярне дихання. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка не виступає з-під реберної дуги. Набряків на гомілкях немає. На ЕКГ: ритм синусовий, правильний, ЧСС 75/хвилину. Відхилення ЕОС вліво. Ознаки гіпертрофії лівого шлуночку. За даними ехокардіографії: концентрична гіпертрофія лівого шлуночку. Діастолічна дисфункція лівого шлуночку I типу. Аналіз крові загальний: Ер.4,25x10<sup>12</sup>/л; Нb 122г/л; КР - 0,98; Л. 5,6x10<sup>9</sup>/л; ШОЕ - 8мм/год. Загальний аналіз сечі: Пит. вага - 1018; колір - с/ж; білок - немає; епіт. кл. - 2-3 в п/зр; Л. 3-4 в п/зр; Ер. 0-1 в п/зр; Циліндри - немає. Загальний холестерин - 6,4ммоль/л; сечовина - 5,3ммоль/л; креатинін - 0,07ммоль/л; АлАТ - 0,63ммоль/л; АсАТ - 0,4ммоль/л; Рівень мікроальбумінурії (МАУ) - 22,55мг/добу. Призначене лікування: антигіпертензивним препаратом з групи ІАПФ - еналаприл 20мг з гідрохлортиазидом 12,5мг (Ко-ренітек) 1 таблетка ранком та еналаприл 10мг (Ренітек) 1 таблетка ввечері; гіполіпідемічним засобом з групи статинів - Симвастатин (Зокор) 20мг 1 таблетка на ніч. Через 3 місяці після призначеного лікування зареєстроване покращення загального стану, зниження артеріального тиску нижче 140/90мм рт. ст., як за даними офісного вимірювання АТ, так і за даними добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ). Загальний холестерин - 4,8ммоль/л; сечовина - 5,2ммоль/л; креатинін - 0,07ммоль/л; АлАТ - 0,65ммоль/л; АсАТ - 0,45ммоль/л; Рівень мікроальбумінурії (МАУ) - 5,6мг/добу.

Хворий К., 54 роки, знаходився на лікування в кардіологічному відділенні обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова з діагнозом: Гіпертонічна хвороба II стадії, 2-й ступінь АГ. Гіпертензивне серце (гіпертрофія лівого шлуночку). Гіпертонічна ангіопатія сітківки. ІХС. Стабільна стенокардія напруги III ФК. СНІ ст. I ФК (NYHA).

Основними скаргами були: головний біль, запаморочення, біль в ділянці серця при незначному фізичному навантаженні, що віддає під ліву лопатку та купується двома таблетками нітроглицерину, задишка при фізичному навантаженні, перебої в

роботі серця. Тривалість артеріальної гіпертонії більше 8 років. Об'єктивно: загальний стан задовільний. Свідомість ясна. Пульс 82/ хвилину, ритмічний, напружений. АТ 168/106мм рт. ст. Перкуторно: ліва межа серця зміщена вліво на 2,0 см від середньо ключичної лінії по V міжребер'ю. Судинний пучок розширений вправо за рахунок аорти. Аускультация серця: I тон над верхівкою послаблений, акцент II тону над аортою. Над легенями перкуторно ясний легеневиий звук, аускультативно - везикулярне дихання. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка не виступає з-під реберної дуги. Набряків на гомілкях немає. На ЕКГ: ритм синусовий, правильний, ЧСС 82/хвилину. Відхилення ЕОС вліво. Ознаки гіпертрофії лівого шлуночку. Ознаки ішемії передньої стінки серця. За даними ехокардіографії: концентрична гіпертрофія лівого шлуночку. Діастолічна дисфункція лівого шлуночку I типу. Аналіз крові загальний: Ер.4,45x10<sup>12</sup>/л; Нb 138г/л; КР - 0,98; Л.5,8x10<sup>9</sup>/л; ШОЕ - 4мм/год. Загальний аналіз сечі: Пит. вага - 1016; колір - с/ж; білок - немає; епіт. кл. - 2-3 в п/зр; Л. 3-4 в п/зр; Ер. 0-1 в п/зр; Циліндри - немає. Загальний холестерин - 5,8ммоль/л; сечовина - 6,2ммоль/л; креатинін - 0,06ммоль/л; АлАТ - 0,54ммоль/л; АсАТ - 0,40ммоль/л; Рівень мікроальбумінурії (МАУ) - 16,61мг/добу. Призначене лікування: антигіпертензивним препаратом з групи ІАПФ - еналаприл 10мг (Ренітек) 1 таблетка ранком та еналаприл 10мг (Ренітек) 1 таблетка ввечері; препарат з групи селективних бета-адреноблокаторів з модуляцією вивільнення оксиду азоту небіволлол (Небілет) 5мг / добу о 12-00 годині дня; антитромботичний засіб ацетилсаліцилова кислота (Аспірин-кардіо) 100мг після вечері; гіполіпідемічним засобом з групи статинів - Симвастатин (Зокор) 10мг 1 таблетка на ніч. Через 3 місяці після призначеного лікування зареєстроване покращення загального стану, головні болі, а також болі в ділянці серця не турбують, артеріальний тиск знизився до 130/80мм рт. ст., як за даними офісного вимірювання АТ, так і за даними добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), відбулась нормалізація добового профілю артеріального тиску. Загальний холестерин - 4,7ммоль/л; сечовина - 5,3ммоль/л; креатинін - 0,06ммоль/л; АлАТ - 0,60ммоль/л; АсАТ - 0,50ммоль/л; Рівень мікроальбумінурії (МАУ) - 3,52мг/добу.

Таким чином, запропонований «Спосіб прогнозування несприятливого перебігу захворювання у хворих на гіпертонічну хворобу» дозволяє на підставі виявлення початкових порушень ниркової екскреції на стадії «нормоальбумінурії», в залежності від її рівня «низького», «середнього» або «високого», визначити ризик розвитку ускладнень ГХ, а також запропонувати медикаментозну корекцію для запобігання гіпертензивної нефропатії та інших серцево-судинних подій, тому що на ранніх етапах ці зміни можуть мати зворотній характер.