



УКРАЇНА

(19) UA (11) 50434 (13) U
(51) МПК (2009)
G01N 33/48МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОНТРОЛЮ ЗА ПРОГРЕСУВАННЯМ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, ОБУМОВЛЕНОЇ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

1

2

(21) u200912597

(22) 04.12.2009

(24) 10.06.2010

(46) 10.06.2010, Бюл.№ 11, 2010 р.

(72) САМОХІНА ЛЮБОВ МИХАЙЛІВНА, СЕРДО-
БИНСЬКА-КАНІВЕЦЬ ЕМЕРІТА МИКОЛАЇВНА,
ВОЛКОВ ВОЛОДИМИР ІВАНОВИЧ, СЕРІК СЕРГІЙ
АНДРІЙОВИЧ(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ
ІМ. Л.Т.МАЛОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРА-
ЇНИ"(57) Спосіб контролю за прогресуванням серцевої
недостатності, обумовленої ішемічною хворобою
серця та цукровим діабетом 2-го типу, який вклю-
чає проведення біохімічного дослідження крові,

визначення та оцінку показників, що характеризують стан ліпідного обміну та реологічних властивостей крові, який відрізняється тим, що як додаткові прогностичні критерії визначають та оцінюють у сироватці крові активність хімази та її інгібітору α -2-макроглобуліну (α -2-МГ) і, якщо, у порівнянні з контролем, активність хімази зростає не менш ніж в 1,5 рази, а α -2-МГ знижується не менш ніж в 4,5 рази, свідчать про активацію незалежних від ангіотензинперетворюючого ферменту шляхів утворення пептиду ангіотензину II, розвиток вазоконстрикції і, як наслідок, прогресування серцевої недостатності при цукровому діабеті 2-го типу.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме - кардіології та може бути використана для контролю за прогресуванням серцевої недостатності (СН) різного ступеня тяжкості, обумовленої ішемічною хворобою серця (ІХС) та цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу.

Відомий спосіб оцінки порушень функції серця при ЦД 2-го типу у поєднанні з різними формами ІХС (Корсак Ю. В. Порушення функції серця при ЦД 2-го типу у поєднанні з різними формами ІХС.// Буковинський мед. вісник. - 2006. - Т. 10, № 1. - С. 41-42.), у якому оцінюють показники систолічно-діастолічної функції серця, які характеризують наявність гіпертрофії міокарду лівого шлуночка (ГЛШ). Проводять оцінку таких показників, як: товщина задньої стінки в діастолу (ТЗС ЛШ), товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШП), маса міокарда (ММ) ЛШ, кінцево-систолічний об'єм (КСО) ЛШ та кільця аортального клапану (АК), і за збільшенням, порівняно з нормою, ТЗС ЛШ, ТМШП, ММ ЛШ, КСО ЛШ та звууженням кільця АК до $(18,4 \pm 0,5)$ мм свідчать про наявність порушень функції серця.

Недоліком відомого способу є те, що він базується на аналізі лише функціональних показників, які характеризують особливості систолічно-діастолічної функції серця у хворих на ЦД 2-го

типу, при цьому не передбачає можливість контролю прогресування порушень, крім того, специфічний лише на 80 %.

Відомий спосіб оцінки розвитку СН при ІХС та ЦД (див. Ефимов А. С, Соколова Л. К., Соколов М. Ю. Влияние сахарного диабета на течение ишемической болезни сердца. // Журн. АМН України. - 2002. - Т. 8, № 2. - С. 355-365.) - прототип, який полягає в оцінці показників ліпідного обміну та реологічних властивостей крові, а саме: тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), фібриногену (ФГ). При зростанні, порівняно з контролем, концентрації ТГ в плазмі крові не менш, ніж у 1,9 рази, концентрації ФГ не менш, ніж на 32,6 % та зниженні рівня ХС ЛПВЩ не менш, ніж у 1,48 рази, прогнозують прогресування СН при ЦД 2-го типу, що обумовлено тромбозом і прогресуванням атеросклерозу. Вважають, що у більш частішому розвитку СН при ЦД 2-го типу відіграють роль декілька факторів: розвиток атеросклерозу коронарних судин з частим розвитком оклюзивних уражень; наявність специфічної діабетичної кардіоміопатії.

Враховуючи той факт, що у хворих при ЦД 2-го типу порушена функція ендотелію і наявна висока ймовірність розвитку вазоконстрикторних змін, недоліком прототипу є те, що у способі не врахову-

(13) U
(11) 50434
(19) UA

ють ризик розвитку порушень коронарної гемодинаміки (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарду), що пов'язані з вазоконстрикторними процесами, які можуть бути причиною погіршення прогнозу та виживаності хворих.

В основу корисної моделі поставлена задача - забезпечити контроль за прогнозуванням хронічної СН різного ступеня тяжкості, що обумовлена ІХС та ЦД 2-го типу, шляхом визначення додаткових прогностичних критеріїв, які б характеризували вазоконстрикторні процеси, що дозволить поліпшити якість прогнозу, своєчасно призначати патогенетично обґрунтовану терапію та сприятиме гальмуванню прогресування захворювання у цілому.

Задача вирішується шляхом удосконалення відомого способу, який включає проведення біохімічних досліджень крові, визначення та оцінку показників ліпідного обміну та реологічних властивостей крові.

Ознаки корисної моделі, що відрізняють її від прототипу, є такі:

- у якості додаткових прогностичних критеріїв визначають та оцінюють в сироватці крові активність хімази та її інгібітору α -2-макроглобуліну (α -2-МГ);

- якщо, у порівнянні з контролем, активність хімази зростає не менш, ніж в 1,5 рази, а α -2-МГ знижується не менш, ніж в 4,5 рази, свідчать про активацію синтезу ангіотензину II (АII) за рахунок незалежних ангіотензинперетворюючого фермента (АПФ-незалежних) шляхів утворення цього пептиду, розвиток вазоконстрикції і, як наслідок, прогресування СН при ЦД 2-го типу.

Вибір у якості додаткових прогностичних критеріїв активності хімази та α -2-МГ та їх кількісна оцінка (за власними даними оригінальних досліджень) забезпечують можливість оцінити особливості перебігу СН різного ступеня тяжкості, що обумовлена ІХС та ЦД 2-го типу, що є однією з важливих причин її прогресування, завдяки виявленню розвитку вазоконстрикторних змін, що несприятливо впливають на функцію пристосування і можуть збільшувати поразку міокарда та рівень кінцевих продуктів глікозилювання.

Вибір додаткових прогностичних критеріїв обумовлений наступним: обрані біохімічні показники віддзеркалюють в системі активність тканинного утворення вазоконстрикторного пептиду АII, одного із головних елементів регуляції кров'яного тиску в організмі (¹Takai S., Miyazaki M. [Role of angiotensin II-forming enzymes, angiotensin-converting enzyme and chymase]. [Article in Japanese] // Nippon. Rinsho. - 1999. - 57, № 5. - P. 1078-1083. ²Самохіна Л. М.; Гольдрин Е. Н.; Милославський Д. К.; Бабаджан В. Д. Ингибиторы протеиназ в регуляции активности химазы при гипертонической болезни // Новые горизонты в развитии терапии: Сб. науч. трудов / МОЗ Украины, ХГМУ, Институт терапии АМН Украины. - Х. :Торсинг, 2002. - С.

198-202.).

Хімаза - хімотрипсинподібна серінова протеїназа, один з основних ферментів тканинного утворення АН, приймає участь в розвитку і прогресуванні як СН¹, так і ЦД². (¹Palaniyandi S.S., Nagai Y., Watanabe K. et al. Chymase inhibition reduces the progression to heart failure after autoimmune myocarditis in rats // Exp. Biol. Med. - 2007. - № 232 (9). - P. 1213-1221. ²Lavrentyev E. N., Estes A. M., Malik K. U. Mechanism of High Glucose-Induced Angiotensin II Production in Rat Vascular Smooth Muscle Cells // Circ. Res. - 2007. - № 101 (5). - P. 455-464). Відомо, що клінічні симптоми СН розвиваються на фоні виснаження компенсаторно-адаптаційних механізмів (Малая Л. Т., Горб Ю. Г. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы. - Х.: Торсинг, 2002. - 768 с). На цій стадії постійна активація ренін-ангіотензинової системи (РАС) несприятливо впливає на функцію пристосування і може збільшити поразку міокарда, що веде до прогресування патології. Відбуваються істотні зрушення балансу РАС з перевагою вазоконстрикції. До того ж, АII сприяє збільшенню рівня кінцевих продуктів глікозилювання, які утворюються в результаті неферментативного глікозилювання білків і ліпідів після контакту з редукованими сахарами (Lavrentyev E. N., Estes A. M., Malik K. U. //Circulation Research. - 2007. - V.101. - P. 455-464).

α -2-МГ є ефективним інгібітором хімази, він здатний пригнічувати активність цієї ендопептидази навіть в комплексі з гепарин-протеогліканом. (Ингибиторы протеиназ в регуляции активности химазы при гипертонической болезни./ Самохіна Л. М.; Гольдрин Е. Н.; Милославський Д. К.; Бабаджан В. Д. // Новые горизонты в развитии терапии: Сб. науч. трудов / МОЗ Украины, ХГМУ, Институт терапии АМН Украины. - Х.:Торсинг, 2002. - С. 198-202.).

Дослідження згідно корисної моделі проведені у відділі атеросклерозу та ІХС та лабораторії біохімічних та імуноферментних методів досліджень ДУ „Інститут терапії імені Л. Т. Малої АМН України”. Обстежено 62 хворих з хронічною СН, обумовленою ІХС, з них у 30 діагностовано ЦД 2-го типу. У пацієнтів без ЦД 2-го типу СН I-II ф.к. по класифікації NYHA відзначена у 15 осіб, СН III-IV ф.к. - у 17. У хворих з ЦД 2-го типу СН I-II ф.к. була у 14 осіб, СН III-IV ф.к. - у 16. Контрольна група представлена 20 практично здоровими особами.

Статистичну обробку даних проведено з використанням програми Statistika 6.0 (StatSoft Inc, США).

Саме у власних дослідженнях визначено, що вибір у якості додаткових прогностичних критеріїв активності хімази, α -2-МГ та оцінка їх певних значень забезпечує можливість контролювати прогресування СН, обумовленою ІХС та ЦД 2-го типу (див. Таблиця).

Таблиця

Показники	Контроль	СН I-II ф.к.	СН III-IV ф.к.	СН I-II ф.к. ЦД 2 типу	СН III-IV ф.к. ЦД 2 типу
	I (n=20)	II(n=15)	III (n=17)	IV (n=14)	V(n=16)
Активність хімази, $E \times 10^{-3}$	5,01±0,51	5,70±0,46	6,22±0,37 $p_{III-I} < 0,05$	6,53±0,24 $p_{IV-I, IV-II} < 0,05$	7,56±0,41 $p_{V-I, V-II, V-IV} < 0,05$
Активність α -2-МГ, г/л×год.	0,28±0,01	0,09±0,01 $p_{II-I} < 0,05$	0,08±0,01 $p_{III-I} < 0,05$	0,07±0,01 $p_{IV-I, IV-II} < 0,05$	0,05±0,01 $p_{V-I, V-II, V-IV} < 0,05$

Власні дані, що наведені у таблиці, відображають зв'язок між активністю хімази, α 2-МГ та різним ступенем тяжкості СН, обумовленої ІХС. Найбільш високу активність хімази та найнижчий рівень α -2-МГ відмічають у хворих з найбільш тяжким перебігом СН (III-IV ф.к.), особливо при ЦД 2 типу.

Відтвореність способу, що заявляють - 95 %.

Запропонований спосіб контролю здійснюють у такій послідовності:

1. У разі надходження до стаціонару хворих з різним ступенем тяжкості СН, що обумовлена ІХС та ЦД 2-го типу, окрім загальноприйнятого комплексу інструментальних методів, проводять біохімічні дослідження крові та визначають за стандартними методиками показники ліпідного, вуглеводного обмінів та реологічних властивостей крові:

- Рівень ХС ЛПВЩ, ТГ у сироватці крові визначають ферментативним методом з використанням тест-систем фірми CORMAY (Польща), Нума-Game 2 (Німеччина). Діагностують порушення ліпідного обміну при рівні ХС ЛПВЩ $< 0,9$ ммоль/л у чоловіків, $< 1,1$ ммоль/л у жінок та рівні ТГ $> 1,7$ ммоль/л.

- Рівень глюкози плазми крові натще визначають відомим глюкозооксидазним методом. Діагностують порушення вуглеводного обміну при концентрації глюкози натще $> 5,6$ ммоль/л.

- концентрацію фібриногену в плазмі крові визначають за допомогою кількісного методу з використанням стандартизованих імуноферментних тест-систем. Діагностують порушення реологічних властивостей крові при рівні фібриногену менш за 2 г/л або більш за 4 г/л.

2. Згідно з корисною моделлю, у якості додаткових прогностичних критеріїв визначають та оцінюють в сироватці крові активність хімази та її інгібітору α -2-МГ відомими високочутливими методами:

(Набір для визначення активності хімази в біологічних рідинах: патент України № 34208; Опубл. 15.12.2003. Бюл. № 12);

(Набір для визначення активності α -2-МГ в біологічних рідинах: патент України № 72345; Опубл. 15.02.2005. Бюл. № 2).

3. Якщо, у порівнянні з контролем, активність хімази зростає не менш, ніж в 1,5 рази, а α -2-МГ знижується не менш, ніж в 4,5 рази, свідчать про активацію АПФ- незалежних шляхів тканинного утворення пептиду АII, розвиток вазоконстрикції і, як наслідок, прогресування СН при ІХС та ЦД 2-го типу.

Можливість здійснення запропонованого про-

цесу підтверджується клінічними прикладами.

Приклад 1.

Хворий Д., 56 років, історія хвороби № 440.

Госпіталізований до відділення ІХС ДУ «Інститут терапії імені Л. Т. Малої АМН України» з діагнозом ІХС, стабільна стенокардія напруги II ф.к. Постінфарктний (2008 р.) кардіосклероз, СНІА стадії зі збереженою систолічною функцією ЛШ, II ф.к., гіпертонічна хвороба (ГХ) III ст., ЦД 2 типу, середнього ступеню тяжкості, субкомпенсований.

Скарги: на задуху, напади за грудного болю при ході в спокійному темпі на 500 м, підйомі сходами на 2-3-й поверхи, що проходять у спокої; на головний біль при підвищенні артеріального тиску (АТ), набряки гомілок, стоп, загальну слабкість.

Анамнез захворювання: вважає себе хворим з 1995 р., коли почали турбувати напади за грудного болю при фізичному навантаженні, головний біль при періодичному підвищенні АТ, почуття сухості у ротовій порожнині.

Лікувався періодично (діуретики, еналаприл короткими курсами 1-2 місяці). У 2008 р. переніс задній Q-позитивний інфаркт міокарду, після чого з'явилися скарги на задуху при навантаженні, періодичні набряки гомілок, стоп.

Об'єктивні дані: Загальний стан відносно задовільний. Набряки стоп, гомілок. У легенях везикулярне дихання, у нижніх відділах по обидва боки пневмосклеротичні хрипи. Межі відносної серцевої тупості розширені вліво на 1,5 см. Аускультативно тони серця приглушені, ритмічні, тахікардія, частота серцевих скорочень (ЧСС) 98 уд./хв. АТ=150/90 мм. рт. ст.

Результати біохімічних досліджень.

Оцінено ліпідний спектр сироватки крові: знижена концентрація ХС ЛПВЩ 0,83 ммоль/л (менш ніж 0,9 ммоль/л у чоловіків), підвищений рівень ТГ - 3,07 ммоль/л (більш ніж 1,7 ммоль/л).

У хворого визначено нормальний рівень фібриногену - 3 г/л (норма 2-4 г/л) та підвищення концентрації глюкози крові - 6,75 ммоль/л (більш ніж 5,6 ммоль/л).

Ультразвукове дослідження: ФВ 50,95 % - встановлено збережену систолічну функцію міокарду.

Згідно з корисною моделлю, додатково визначають та оцінюють в сироватці крові активність хімази та її інгібітору α -2-МГ відомими методами (див. п. 3 опису).

Результати біохімічних досліджень:

Активність хімази - $6,86 E \times 10^{-3}$, що більш за контрольний рівень (5,01±0,51) в 1,37 разів; активність α -2-МГ - 0,1 г/л год., що менш за контрольний

рівень ($0,28 \pm 0,01$) в 2,7 разів.

У порівнянні з оціночними критеріями, активність хімази зростає менш, ніж в 1,5 рази, а α -2-МГ знижується менш, ніж в 4,5 рази, тому свідчать про відсутність активації АПФ- незалежних шляхів утворення АІІ, відповідно - відсутність розвитку вазоконстрикції і, як наслідок, відсутність прогресування СН при ІХС та ЦД 2-го типу.

Призначають стандартну терапію: еналаприл 5 мг 2 рази/добу, бісопролол 5 мг 1 раз/добу, аспекард 100 мг/добу, гіпотіазид 12,5 мг/добу зранку, аторис 20 мг/добу, метформін 500 мг 2 рази/добу.

Приклад 2.

Хвора 56 років, історія хвороби № 657.

Госпіталізована до відділення ІХС ДУ «Інститут терапії імені Л. Т. Малої АМН України» з діагнозом ІХС, стабільна стенокардія напруги ІІІ ф.к. Постінфарктний (2005 р.) кардіосклероз. Екстрасистолічна аритмія. ГХ ІІІ ст. СНІІБ стадії із збереженою систолічною функцією ЛШ, ІІІ ф.к., ЦД 2 типу, середнього ступеня тяжкості, субкомпенсований.

Скарги: на задуху, напади за грудного болю при ході в повільному темпі на 150-300 м, підйомі сходами, що проходять у спокої; на задуху у горизонтальному положенні, з-за чого вимушена спати на високій подушці; на головний біль при підвищенні АТ, набряки нижніх кінцівок, важкість у правому підбер'ї, загальну слабкість, свербіж та сухість шкіри.

Анамнез захворювання: вважає себе хворою з 2004 р., коли перенесла передньо-перегородково-боковий Q-позитивний інфаркт міокарду. У 2005 році діагностовано ЦД 2 типу. Погіршення стану на протязі останніх двох місяців, коли прогресивно стала знижуватись толерантність до фізичного навантаження, з'явилися нічні приступи задухи, поновились периферійні набряки.

Об'єктивні дані: Загальний стан середнього ступеня важкості. Набряки стоп, гомілок. У легенях ослаблений везикулярний подих, у нижніх відділах по обидва боки дрібнопузирчасті хрипи. Межі відносної серцевої тупості розширені вліво на 2 см. Аускультативно тони серця приглушені, аритмічні за рахунок поодиноких екстрасистол, тахікардія, ЧСС 100 уд./хв., АТ 160/95 мм. рт. ст.

Результати біохімічних досліджень

Оцінено ліпідний спектр сироватки крові: нормальна концентрація ХС ЛПВЩ 1,31 ммоль/л (більш ніж 1,1 ммоль/л у жінок), нормальний рівень ТГ - 1,51 ммоль/л (менш ніж 1,7 ммоль/л).

У хворі визначено нормальний рівень фібри-

ногену - 2,5 г/л (норма 2-4 г/л) та нормальний рівень глюкози крові - 5,45 ммоль/л (менш ніж 5,6 ммоль/л).

Ультразвукове дослідження: ФВ 49,85 % - встановлено збережену систолічну функцію міокарду.

Згідно з корисною моделлю, додатково визначають та оцінюють в сироватці крові активність хімази та її інгібітору α -2-МГ відомими методами (див. п. 3 опису).

Активність хімази - $7,76 \text{ Е} \times 10^{-3}$ підвищена, у порівнянні з контрольним рівнем ($5,01 \pm 0,51$), в 1,55 рази, не менш, ніж в 1,5 рази; активність α -2-МГ - 0,06 г/л год, знижена у порівнянні з контрольним рівнем ($0,28 \pm 0,01$), в 4,66 рази, не менш, ніж в 4,5 рази.

У порівнянні з оціночними критеріями, активність хімази зростає більш ніж в 1,5 рази, а α -2-МГ знижується більш, ніж в 4,5 рази, тому свідчать про активацію АПФ- незалежних шляхів утворення пептиду АІІ, розвиток вазоконстрикції і, як наслідок, прогресування СН при ІХС та ЦД 2-го типу.

Додатково до стандартної терапії (еналаприл 10 мг 2 рази/добу, бісопролол 10 мг 1 раз/добу, аспекард 100 мг/добу, гіпотіазид 12,5 мг/добу зранку, вазиліп 20 мг/добу, верашпірон 25 мг/добу, фурасемід 40 мг/добу, метформін 850 мг 2 рази/добу) призначають антагоніст рецепторів АІІ - вазар 40 мг/добу.

Загальні висновки: Клінічні приклади підтверджують можливість контролю за прогресуванням СН, обумовленої ІХС, при ЦД 2-го типу, у хворих як із порушеним обміном ліпідів, глюкози та фібриногену (приклад 1), так і у хворих із нормальним рівнем цих біохімічних показників (приклад 2), що досягається завдяки додатковій оцінці розвитку вазоконстрикторних змін і є неможливим при звичайному підході.

Технічний результат.

Використання корисної моделі у медичній практиці, у порівнянні з прототипом, завдяки додатковій оцінці особливостей розвитку порушень коронарної гемодинаміки у хворих з СН, обумовленою ІХС та ЦД 2-го типу, що пов'язані з вазоконстрикторними процесами, досягається можливість більш ефективно контролювати за прогресуванням СН, своєчасно призначати патогенетично обґрунтовану терапію та гальмувати прогресування захворювання у цілому.