



УКРАЇНА

(19) UA (11) 16475 (13) U
(51) МПК (2006)
G01N 33/48

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ТИПУ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІХС

1

2

(21) u200600944

(22) 02.02.2006

(24) 15.08.2006

(46) 15.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Кочуєва Марина Миколаївна, Кочуєв Геннадій Іванович, Радзішевська Євгенія Борисівна

(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

(57) Спосіб діагностики типу діастолічної дисфункції при хронічній серцевій недостатності у хворих на ІХС, що включає дослідження показників крові та математичну обробку отриманих результатів, який відрізняється тим, що визначають концентрацію інтерлейкінів 4, 6 і кількість фагоцитуючих

нейтрофілів (ФН), розраховують за формулами тип діастолічної дисфункції

$$A = -98,4987 + (ІЛ-4) \times 0,529787 + (ІЛ-6) \times (-0,28254) + (ФН) \times 1,755389 \quad (1)$$

$$B = (-68,3777) + (ІЛ-4) \times 0,227081 + (ІЛ-6) \times (-0,03977) + 9ФН \times 1,401253 \quad (2)$$

де А - І тип діастолічної дисфункції, В- ІІ тип діастолічної дисфункції,

ІЛ-4 - концентрація у крові інтерлейкіну-4,

ІЛ-6- концентрація у крові інтерлейкіну-6,

ФН- концентрація у крові фагоцитуючих нейтрофілів,

(-98,4987) та (-68,3777) - константи;

тип діастолічної дисфункції визначають за більшим з отриманих значень.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до кардіології і може бути застосована для визначення типу діастолічної дисфункції при хронічній серцевій недостатності.

В даний час хронічна серцева недостатність (ХСН) розглядається як синдром, що розвивається в результаті різних патологічних змін серця, порушень нейроендокринної регуляції і комплекс, що представляє собою, циркуляторних реакцій унаслідок систолічної і/чи діастолічної кардіальних дисфункцій.

Відомо, що в 30-40% хворих із клінічними ознаками серцевої недостатності скорочувальна функція лівого шлуночка (ЛШ) залишається нормальною, а розвиток кардіальної симптоматики зв'язаний з порушенням кровонаповнення ЛШ, тобто з його діастолічною дисфункцією (ДД). Діагностика і патогенетичне лікування серцевої недостатності, зв'язаної з діастолічною дисфункцією (ДФ) міокарда, є одним з перспективних напрямків сучасної кардіології.

В оцінці ДД ЛШ вирішальну роль грає ехокардіографія з використанням М-модального, двомірного, імпульсно-хвильового доплерівського ре-

жимів і доплер-ехокардіографії. У більшості пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда, на ранніх стадіях серцевої недостатності в основі її появи і прогресування лежить діастолічна дисфункція лівого шлуночка серця, у міру розвитку якої зростає роль контрактильної недостатності міокарда. У хворих ІХС, у тому числі в пацієнтів без інфаркту міокарда в анамнезі, при відсутності змін систолічної функції лівого шлуночка серця, виявляють зниження швидкості й обсягу раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка.

Діастолічна дисфункція лівого шлуночка серця в міру прогресування проходить кілька стадій, кожна з яких документується визначеним типом трансмітрального кровотоку, що виявляється за допомогою ультразвукового доплерівського дослідження. Найбільш ранні порушення діастолічного наповнення лівого шлуночка серця виявляються змінами трансмітрального кровотоку по типу порушення релаксації (І тип). При прогресуванні діастолічної дисфункції виявляється псевдонормальний характер трансмітрального кровотоку (ІІ тип). Найбільш важкі діастолічні розлади демонструються рестриктивним типом трансмітрального

(19) UA (11) 16475 (13) U

наповнення лівого шлуночка (III тип). Перші два типи діастолічного наповнення зустрічаються на ранніх стадіях розвитку ХСН, тобто в хворих з I-II ФК. Виявлення їх при доплерівському дослідженні в хворих зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка серця дозволяє ідентифікувати діастолічний варіант ХСН і проводити медикаментозну корекцію діастолічної дисфункції ЛШ серця з метою попередження її прогресування і подальшого розвитку систолічної дисфункції серця. При прогресуванні діастолічної дисфункції ЛШ серця в хворих ІХС до порушень релаксації лівого шлуночка приєднується зниження його піддатливості, що може бути наслідком розвитку постінфарктного кардіосклерозу, гібернації, «еректильного» ефекту коронарних судин за рахунок розвинутого колатерального судинного русла (заповнене кров'ю коронарне русло може обмежувати діастолічне наповнення лівого шлуночка). Для верифікації типу порушеного діастолічного наповнення ЛШ серця необхідне проведення малодоступного і дорогого методу ультразвукової діагностики – доплерографії [Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / под ред. В.В. Миткова, В.А. Сандрикова. Т. №5. - М: Видар, 1998. - 360с.]

Найбільш близьким та обраним за найближчий аналог є спосіб оцінки початкових стадій тяжкості серцевої недостатності, який містить оцінку клінічних параметрів, параметрів, які оказують вплив на скоротливість міокарда, дослідження показників крові [Пат RU №2223030]. Всього вивчають 16 показників. Кожний показник оцінюють в балах. Для кожного показника математичним шляхом розраховують діагностичні коефіцієнти. Після цього розраховують діагностичні індекси, для чого середнє значення признака множать на діагностичний коефіцієнт. Після математичної обробки отримують діагностичні індекси для підсумовування. По величині сумарного діагностичного індексу діагностують стадії тяжкості хронічної серцевої недостатності.

Недоліки способу полягають у великій кількості обстежень, які необхідно зробити для постановки діагнозу, та складності їх обробки.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу діагностики типу діастолічної дисфункції при хронічній серцевій недостатності у хворих на ІХС, в якому за рахунок зміни досліджуваних показників досягається визначення маркерів високого кардіоваскулярного ризику і несприятливого прогнозу захворювання, за рахунок чого отримують тип діастолічної дисфункції.

Поставлена задача вирішується в способі діагностики функціонального типу діастолічної дисфункції при хронічній серцевій недостатності у хворих на ІХС, що містить дослідження показників крові та математичну обробку отриманих результатів, згідно з корисною моделлю, визначають концентрацію інтерлейкінів 4, 6 і кількість фагоцитуючих нейтрофілів (ФН), розраховують за формулами тип діастолічної дисфункції:

$$A = -98,4987 + (IL-4) \times 0,529787 + (IL-6) \times (-0,28254) + (ФН) \times 1,755389 \quad (1),$$

$$B = (-68,3777) + (IL-4) \times 0,227081 + (IL-6) \times (-0,03977) + 9(ФН) \times 1,401253 \quad (2),$$

де А-I тип діастолічної дисфункції, В-II тип ді-

столічної дисфункції,

ІЛ-4 - концентрація у крові інтерлейкіну-4,

ІЛ-6- концентрація у крові інтерлейкіну-6,

ФН- концентрація у крові фагоцитуючих нейтрофілів,

(-98,4987) та (-68,3777) - константи; тип діастолічної дисфункції визначають за більшим з отриманих значень.

Методом дискримінантного аналізу з усієї сукупності досліджуваних показників були відібрані такі, котрі дозволили досить адекватно відтворити типи діастолічної дисфункції без ультразвукового визначення тиску легеневої артерії (ДЛА) і побудувати відповідні класифікаційні правила. Такими показниками з'явилися концентрації інтерлейкіну - 4 (ІЛ-4), інтерлейкіну - 6 (ІЛ-6) і кількість фагоцитуючих нейтрофілів (ФН). Коректність добору показників підтверджувалася кореляційним аналізом, при якому були отримані статистичне значимі сильні кореляції між рівнем ДЛА і концентраціями в крові ІЛ-4, ІЛ-6 і кількістю фагоцитуючих нейтрофілів.

На думку більшості дослідників, в основі сучасної теорії прогресування серцевої недостатності лежить представлення про активацію імунної системи і системному запаленні як маркерах високого кардіоваскулярного ризику і несприятливого прогнозу. При цьому еволюцію дисфункції ЛШ багато в чому визначає система цитокінів (ЦТ), одним з індукторів синтезу яких є активація моноцитів і макрофагів у плазмі і міжканинної рідини. Основними ефектами прозапальних ЦТ є негативна інотропна дія, ремоделювання серця, порушення ендотеліальної дилатації артерій, посилення процесів апоптозу кардіоміоцитів і клітин периферичної мускулатури, розвиток серцевої хахексії.

Відомо про тісний зв'язок процесів ремоделювання міокарда із системою ЦТ, якій призначають центральну роль у патогенезі ХСН, тому що підвищення рівня цитокінів виявляють при серцевій недостатності різної етіології, припускають, що це - загальний механізм розвитку ХСН, що не залежить від етіології. Значення активності ЦТ у патогенезі ХСН не зовсім ясно, як і залишаються поки не уточненими причини активації системи ЦТ при ХСН. Більшість учених вважають, що зміни цитокінові ланки імунної системи є причиною серцевої недостатності, а не її наслідком.

З огляду на наявність запальних механізмів у розвитку атеросклерозу, при якому спостерігаються всі етапи запального процесу дуже актуальними є дослідження ролі імунзапальних механізмів у розвитку і прогресуванні атеросклерозу.

Прозапальні цитокіни ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНП відносяться до інтерлейкінів першого покоління, так називаним монокінам, і забезпечують в організмі запальні реакції. Важлива роль у протизапальних реакціях належить ІЛ-4, який інгібує активацію макрофагів і робить імуносупресивну дію. Описано факти, що підтверджують зростання активності ІЛ-4 при завершенні запального процесу і перевазі аутоімунних реакцій, а також здатність ІЛ-4 інгібувати продукцію ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП у моноцитах і зменшувати цитотоксичні реакції.

Для виконання способу були здійснені такі до-

слідження.

Групу хворих ішемічною хворобою серця з постінфарктним кардіосклерозом склали 42 чоловіки у віці від 39 до 63 років, медіана віку - 53 року. Спостереження за хворими починалося через 6 тижнів від моменту встановлення діагнозу і продовжувалося протягом 10 тижнів. 12 (28,6%) хворих мали клінічні ознаки ХСН I ФК, 30 (71,4%) хворих - ознаки ХСН II ФК. Усі хворі мали збережену систолічну функцію ЛШ серця і його діастолічну дисфункцію. По типі діастолічної дисфункції ЛШ серця хворі були розділені на 2 групи - у першу ввійшли 15 (35,7%) хворих з порушенням ДФ ЛШ по типі псевдонормалізації, другу склали 27 (64,3%) хворих з порушенням релаксації ЛШ серця. Розподіл хворих по типах діастолічної дисфункції проводився за допомогою доплер-ехокардіографії (імпульснохвильовий доплерівський режим) на підставі оцінки показників діастолічної функції ЛШ серця і підрахунку середнього тиску в легеневій артерії (ДЛА) по таблиці, відповідно до якої кожному значенню відносини часу прискорення потоку крові в тракці, що виносить, правого шлуночка (АТ) до часу викиду (ЕТ) відповідає визначене значення середнього тиску в легеневій артерії. У нормі відношення АТ/ЕТ дорівнює 0,40-0,45, що відповідає нормальному середньому тиску в легеневій артерії (13-19мм.рт.ст.). [Клінічний посібник з ультразвукової діагностики / під ред. В.В. Митькова, В.А. Сандрикова. Т. №5. - М: Видар, 1998. - 360с]. При збільшенні ДЛА більш 20мм.рт.ст. реєструвалася діастолічна дисфункція ЛШ серця по типі псевдонормалізації (I тип), при нормальному ДЛА - по типі порушеної релаксації (II тип). Усім хворим досліджувалися показники клітинного, гуморального і цитокінового ланок імунної системи.

Методом дискримінантного аналізу з усієї сукупності досліджуваних показників були відібрані такі, котрі дозволили досить адекватно відтворити типи діастолічної дисфункції без ультразвукового визначення ДЛА і побудувати відповідні класифікаційні правила. Такими показниками з'явилися концентрації інтерлейкіну - 4 (ІЛ-4), інтерлейкіну - 6 (ІЛ-6) і кількість фагоцитуючих нейтрофілів (ФН). Коректність добору показників підтверджувалася кореляційним аналізом, при якому були отримані статистичне значимі сильні кореляції між рівнем ДЛА і концентраціями в крові ІЛ-4, ІЛ-6 і кількістю фагоцитуючих нейтрофілів. З використанням класифікаційних правил проводилися обчислення в наступному порядку:

додавання константи (-98,4987) з результатами множення концентрацій ІЛ-4, ІЛ-6 і ФН на 0,529787, -0,28254 і 1,755389 відповідно,

додавання константи (-68,3777) з результатами множення концентрацій ІЛ-4, ІЛ-6 і ФН на 0,227081, -0,03977 і 1,401253 відповідно,

визначення типу діастолічної дисфункції по більшому з отриманих значень.

Приклад №1.

Хворий Л., 53 років надійшов у відділення реабілітації кардіологічного санаторію 25.07.02 зі скаргами на болі, що давають, в області серця, що виникають при емоційній напрузі, які купіруються самостійно, на задишку при ходьбі по сходах, підвищення цифр АТ до 180/110мм.рт.ст. З анамнезу:

у 1993 році переніс інфаркт міокарда, повторний ІМ - 21.06.02, плин гострого періоду ІМ без ускладнень; у плин 3-4 років страждає гіпертонічною хворобою. Спадковість не обтяжена, багато років курив, протягом місяця не курить. Об'єктивно: стан відносно задовільний, шкірні покриви, видимі слизуваті, кістково-м'язова система без особливостей, ліва границя відносної тупості серця розширена вліво на 0,5см, права і верхня границі відносної тупості серця в нормі, ЧСС 70°у хв., АТ°120/80мм.рт.ст, у легенях везикулярний подих, у нижніх відділах із твердим відтінком, ЧДД°18°у хв., діяльність серця аритмічна - 1-2 екстрасистоли у хв., систолічний шум над верхівкою серця, акцент 2 тони над аортою, печінка на 1см нижче реберної дуги, живіт м'який, при пальпації безболісний, периферичних набряків не виявлено. На ЕКГ синусний ритм порушений одиничними шлуночковими екстрасистолами, ЧСС 86 у хв., відхилення ел. осі серця вправо, рубцеві зміни міокарда передне-бічних відділів лівого шлуночка, ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. Тест із 6-хвилинною ходьбою - 310 метрів. За даними ультразвукового дослідження серця показники систолічної функції лівого шлуночка в межах норми, показники діастолічної функції свідчать про наявність діастолічної дисфункції по типу порушення релаксації: Е/А - 0,8, ВЗПРН - 168мс, ВІР - 84мс, ДЛА - 14мм.рт.ст. (відповідає 2 типу діастолічної дисфункції). За даними імунологічного дослідження концентрації в крові ІЛ -4, ІЛ - 6 і ФН складають 77пг/мол, 135пг/мол і 72% відповідно.

Використовуючи класифікаційні правила, визначаємо тип діастолічної дисфункції:

	ТИП 1 p=,35714	ТИП 2 p=,64286
ІЛ 4	0,529787×77	0,227081×77
ІЛ 6	-0,28254×135	-0,03977×135
ФН	1,755389×72	1,401253×72
Constant	-98,4987	-68,3777

Проводимо обчислення:

$$1. (0,529787 \times 77) + (-0,28254 \times 135) + (1,755389 \times 72) + (-98,4987) = 40,7869 - 38,1429 + 126,388 - 98,4987 = 30,5333.$$

$$2. (0,227081 \times 77) + (-0,03977 \times 135) + (1,401253 \times 72) + (-68,3777) = 17,485237 - 5,36895 + 100,89021 - 68,3777 = 44,62879.$$

Одержуємо більший результат у колонці 2 типу, що свідчить про наявність 2 типу діастолічної дисфункції в даного хворого.

Приклад №2.

Хворий Ш., 57 років надійшов у відділення реабілітації кардіологічного санаторію 14.08.02 зі скаргами на за груди́нні болі, що виникають при емоційній і фізичній напрузі (підйом на 3 поверх), який купірують нітратами, на задишку при ходьбі. З анамнезу: у липні 2002 року переніс інфаркт міокарда, плин гострого періоду ІМ без ускладнень; спадковість не обтяжена, курить близько 30 років. Об'єктивно: стан відносно задовільний, шкірні покриви, видимі слизуваті, кістково-м'язова система без особливостей, ліва границя відносної тупості серця розширена вліво на 1см, права і верхня границі відносної тупості серця в нормі, ЧСС 64 у хв., АТ°120/80мм.рт.ст, у легенях везикулярний подих, у нижніх відділах із твердим відтінком, ЧДД 18 у

хв., діяльність серця ритмічна, систолічний шум над верхівкою серця, акцент 2 тони над аортою, печінка на 2 див нижче реберні дуги, живіт м'який, при пальпації безболісний, периферійних набряків не виявлено. На ЕКГ синусний ритм ЧСС 70 у хв., нормальне положення ел. осі серця, рубцеві зміни міокарда передньо-перегородочно-верхівкових відділів лівого шлуночка, ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. Тест із 6-хвилинною ходьбою - 345 метрів. За даними ультразвукового дослідження серця показники систолічної функції лівого шлуночка в межах норми, показники діастолічної функції свідчать про наявність діастолічної дисфункції по типу псевдонормалізації: E/A - 1,04, ВЗПРН - 183мс, ВІР -76мс, ДЛА - 28мм.рт.ст. (відповідає 1 типу діастолічної дисфункції). За даними імунологічного дослідження концентрації в крові МУЛ-4, МУЛ-6 і ФН складають 140пг/мол, 124пг/мол і 92% відповідно.

Використовуючи класифікаційні правила, визначаємо тип діастолічної дисфункції:

	ТИП 1	ТИП 2
	p=,35714	p=,64286
ІЛ 4	0,529787x77	0,227081x77
ІЛ 6	-0,28254x135	-0,03977x135
ФН	1,755389x721	1,401253x79
Constant	-98,4987	-68,3777

Проводимо обчислення:

1. $(0,529787 \times 140) + (-0,28254 \times 124) + (1,755389 \times 92) + (-98,4987) = 74,17018 - 35,03496 + 161,49578 - 98,4987 = 102,1323$.
2. $(0,227081 \times 140) + (-0,03977 \times 124) + (1,401253 \times 92) + (-68,3777) = 31,79134 - 4,93148 + 128,91527 - 68,3777 = 87,39743$.

Одержуємо більший результат у колонці 1 типу, що свідчить про наявність 1 типу діастолічної дисфункції в даного хворого.

Таким чином, запропонований спосіб діагностики дозволяє без використання визначення тиску в легеневій артерії визначити тип діастолічної дисфункції в хворих з хронічною серцевою недостатністю.