



УКРАЇНА

(19) UA (11) 16476 (13) U
(51) МПК (2006)
G01N 33/48МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

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

1

2

(21) u200600945

(22) 02.02.2006

(24) 15.08.2006

(46) 15.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Кочуєва Марина Миколаївна, Лінська Ганна Володимирівна, Радзішевська Євгенія Борисівна

(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

(57) Спосіб діагностики типу діастолічної дисфункції при хронічній серцевій недостатності у хворих на саркоїдоз, що містить дослідження показників крові та математичну обробку отриманих результатів, який відрізняється тим, що визначають концентрацію інтерлейкінів 1, 4, 6 і ФНП α , з використанням класифікаційних правил проводять обчислення за формулами:
$$A = -65,6392 + (ІЛ - 1) \times (-0,52258) + (ІЛ - 4) \times$$
$$\times (1,043334) + (ІЛ - 6) \times (-0,42276) + (ФНП\alpha) \times$$
$$\times 1,019565,$$
$$B = (-54,7662) + (ІЛ - 1) \times (-0,18457) + (ІЛ - 4) \times$$
$$\times (0,83762) + (ІЛ - 6) \times (-0,52212) + (ФНП\alpha) \times$$
$$\times 1,019565,$$

де А – І тип діастолічної дисфункції, В – II тип діастолічної дисфункції,

ІЛ – 1 - концентрація у крові інтерлейкіну-1,

ІЛ – 4 - концентрація у крові інтерлейкіну-4,

ІЛ – 6 - концентрація у крові інтерлейкіну-6,

ФНП α - концентрація у крові фактора некрозу пухлини α ,

(-65,6392) - Constanta для I-го типу,

(-0,52258), 1,043334, (-0,4227) і 1,019565 - коефіцієнти для I-го типу,

(-54,7662) - Constanta для II-го типу,

(-0,18457), 0,83764, (-0,52212) і 0,760485 - коефіцієнти для II-го типу, тип діастолічної дисфункції визначають по більшому з отриманих значень.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до кардіології і може бути застосована для діагностики типу діастолічної дисфункції при хронічній серцевій недостатності у хворих на саркоїдоз.

Переважає порушення діастолічної функції лівого шлуночка серця при збереженій на ранніх стадіях розвитку захворювання систолічної функції властиво синдрому рестриктивної кардіоміопатії, що спостерігається при таких самостійних захворюваннях, як саркоїдоз (СЗ). Дані літератури про функціональний стан серця при цьому захворюванні представлені одиничними публікаціями про спостереження за нечисленними групами хворих. Даних про індивідуальні підходи до фармакологічної корекції діастолічної дисфункції лівого шлуночка серця в хворих саркоїдозом у доступній літературі знайти не удалось.

В даний час відзначається ріст захворюваності саркоїдозом і більш важкий перебіг хвороби з прогресуванням у кожному десятому випадку і смертельному результаті в 9% хворих. Так, на XI конгресі Всесвітньої асоціації по саркоїдозу (1988р.) було відзначено, що в молодих хворих, що здаються клінічне здоровими, спостерігається підвищення частоти саркоїдозу серця, що нерідко приводить до раптової смерті. У 15-17% випадків раптова смерть може стати першим клінічним проявом саркоїдозу, особливо в молодих людей. При цьому в раптово померлих хворих саркоїдозом (65-67,7%) на автопсії звичайно виявляється саркоїдоз міокарда: епітеліоїдногігантоклітинні гранульоми, інфільтрати, гіпертрофія кардіоміоцитів, інтерстиціальний фіброз, заміщення м'язової тканини рубцевою. Ці зміни міокарда при житті не розпізнаються в більшості хворих саркоїдозом і, як

(13) U

(11) 16476

(19) UA

правило, стають морфологічним субстратом неминучого прогресування порушень функціонального стану серця.

Діастолічна дисфункція лівого шлуночка серця в міру прогресування проходить кілька стадій, кожна з яких документується визначенням типу трансмітрального кровотока, що виявляється за допомогою ультразвукового доплерівського дослідження. Найбільш ранні порушення діастолічного наповнення лівого шлуночка серця виявляються змінами трансмітрального кровотока по типу порушення релаксації (I тип). При прогресуванні діастолічної дисфункції виявляється псевдонормальний характер трансмітрального кровотока (II тип). Найбільш важкі діастолічні розлади демонструються рестриктивним типом трансмітрального 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. Для верифікації типу діастолічного наповнення необхідне проведення малодоступного і дорогого методу ультразвукової діагностики - доплерографії [Клінічний посібник з ультразвукової діагностики / під ред. В.В. Митькова, В.А. Сандрикова, Т. №5. - М.: Видар, 1998. - 360 с.].

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 у хворих на саркоїдоз, 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 типу діастолічної дисфункції при хронічній серцевій недостатності у хворих на саркоїдоз, що містить дослідження показників

крові та математичну обробку отриманих результатів, згідно з корисною моделлю, визначають концентрацію інтерлейкінів 1, 4, 6 і ФНП α , з використанням класифікаційних правил проводять обчислення за формулами

$$A = -65,6392 + (ІП - 1) \times (-0,52258) + (ІП - 4) \times (1,043334) + (ІП - 6) \times (-0,42276) + (ФНП\alpha) \times 1,019565 \quad (1),$$

$$B = (-54,7662) + (ІП - 1) \times (-0,18457) + (ІП - 4) \times (0,83762) + (ІП - 6) \times (-0,52212) + (ФНП\alpha) \times 1,019565 \quad (2),$$

Де A-I - тип діастолічної дисфункції, B-II тип діастолічної дисфункції,

ІП-1 - концентрація у крові інтерлейкіну-1,

ІП-4 - концентрація у крові інтерлейкіну-4,

ІП-6 - концентрація у крові інтерлейкіну-6,

ФНП α - концентрація у крові фактора некрозу пухлини α

(-65,6392) - Constanta для I-го типу;

(-0,52258), 1,043334, (-0,4227) і 1,019565 коефіцієнти для I-го типу;

(-54,7662) - Constanta для II-го типу;

(-0,18457), 0,83764, (-0,52212) і 0,760485 коефіцієнти для II-го типу, тип діастолічної дисфункції визначають по більшому з отриманих значень.

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 визначають прозапальні цитокіни (ЦТ), одним з індукторів синтезу яких є активація моноцитів і макрофагів у плазмі і міжтканинної рідини. Основними ефектами прозапальних ЦТ є негативна іотропна дія, ремоделювання серця, порушення ендотеліальної дилатації артерій, посилення процесів апоптозу кардіоміоцитів і кліток периферичної мускулатури, розвиток серцевої кахексії.

Процеси ремоделювання міокарда тісно зв'язані із системою ЦТ, якій призначають центральну роль у патогенезі ХСН, а, тому що підвищення рівня цитокінів виявляють при серцевій недостатності різної етіології, припускають, що це - загальний механізм розвитку ХСН, що не залежить від етіології. Більшість учених вважають, що зміни цитокінової ланки імунної системи є причиною серцевої недостатності, а не її наслідком. Визнання ведучої ролі цитокінової активації в патогенезі ХСН припускає можливість використання в клінічній практиці інгібіторів синтезу (веснаринону, пентоксифіліну) чи функціональної активності ЦТ (етанерцепту).

Прозапальні цитокіни ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНО α 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 що робить імуносупресивну дію. Установлено посилення

продукції ІЛ-4 при завершенні запального процесу і перевазі автоімунних реакцій, а також здатність ІЛ-4 інгібувати продукцію ІЛ-1, ІЛ-6, ФНО α у моноцитах і зменшувати цитотоксичні реакції.

У зв'язку з перерахованим вище було почате дослідження стану діастолічної функції ЛШ серця й імунологічного статусу в хворих саркоїдозом внутрігрудних лімфовузлів і легень II рентгенологічної стадії, для якого найбільш характерним є поразка міокарда, а також вивчення взаємозв'язків показників ультразвукового й імунологічного методів дослідження.

Для здійснення способу були проведені такі заходи.

Групу хворих саркоїдозом склали 21 жінка і 11 чоловіків у віці від 18 до 62 років, медіана віку - 46 років. Спостереження за хворими продовжувалося протягом 18 тижнів. 7 (21,9%) хворих мали клінічні ознаки ХСН I ФК, 25 (78,1%) хворих - ХСН II ФК. Усі хворі мали збережену систолічну функцію ЛШ серця і його діастолічну дисфункцію. По типу діастолічної дисфункції ЛШ серця хворі були розділені на 2 групи - у першу увійшли 25 (78,1%) хворих з порушенням ДФ ЛШ по типу псевдонормалізації, другу склали 7 (21,9%) хворих з порушенням релаксації ЛШ серця. Розподіл хворих по типах діастолічної дисфункції проводився за допомогою доплер-ехокардіографії (імпульснохвильовий доплеровський режим) на підставі оцінки показників діастолічної функції ЛШ серця і розрахунку середнього тиску в легеневій артерії (ТЛА) по таблиці, відповідно до якої кожному значенню відносини часу прискорення потоку крові в тракті, 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 (13-19 мм рт. ст.). [Клінічний посібник з ультразвукової діагностики / під ред. В.В. Миткова, В.А. Сандрикова. Т. №5. - М.: Видар, 1998. - 360 с.]. При ТЛА більш 20 мм рт. ст. реєструвався псевдонормальний тип (I тип) діастолічного наповнення ЛШ, при нормальному ТЛА - тип порушеної релаксації (II тип). Усім хворим досліджувалися показники клітинної, гуморальної і цитокінової 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 ТЛА і побудувати відповідні класифікаційні правила. Такими показниками з'явилися концентрації інтерлейкіну - 1 (ІЛ-1), інтерлейкіну - 4 (ІЛ-4), інтерлейкіну - 6 (ІЛ-6) і фактора некрозу пухлин - альфа (ФНП α). Коректність добору показників підтверджувалася кореляційним аналізом, при якому були отримані статистичне значимі сильні кореляції між рівнем ТЛА і концентраціями в крові ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6 і ФНО α .

3 використанням класифікаційних правил

проводилися обчислення в наступному порядку:

- додавання константи (-65,6392) з результатами множення концентрацій ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6 і ФНО α на (-0,52258), 1,043334, (-0,4227) і 1,019565 відповідно,

- додавання константи (-54,7662) з результатами множення концентрацій ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6 і ФНО α на (-0,18457), 0,83764, (-0,52212) і 0,760485 відповідно,

- визначення типу діастолічної дисфункції по більшому з отриманих значень.

Класифікаційні правила

	ТИП 1	ТИП 2
	p=,78125	p=,21875
ІЛ_4	1,043334	0,83764
ІЛ_6	-0,4227	-0,52212
ФНО	1,019565	0,760485
ІЛ_1	-0,52258	-0,18457
Constanta	-65,6392	-54,7662

Таким чином, за даними чотирьох параметрів імунологічного дослідження (ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ФНО α) представляється можливим визначення типу діастолічної дисфункції лівого шлуночка серця і рівня середнього тиску в легеневій артерії в хворих саркоїдозом внутрігрудних лімфовузлів і легень з початковими стадіями розвитку ХСН (I-II ФК) і збереженою систолічною функцією лівого шлуночка серця.

Приклад №1. Хвора Т., 32 років надійшла в протитуберкульозний диспансер 12.10.01 зі скаргами на слабкість, пітливість, підвищення температури тіла до 37,3°, сухий кашель, задишку при ходьбі, серцебиття. З анамнезу: часто хворіє гострими респіраторними захворюваннями, спадковість не обтяжена, не курить. Об'єктивно: стан відносно задовільне, шкірні покриви, видимі слизуваті, кістково-м'язова система без особливостей, границі відносної тупості серця в нормі, ЧСС 90 у хв., АТ 125/80 мм рт. ст., у легенях твердий подих, ЧДД 18 у хв., діяльність серця ритмічна, печінка і селезінка не пальпуються, живіт м'який, при пальпації безболісний, периферичних набряків не виявлено. Рентгенологічно-гіперплазія паратрахеальних, трахеобронхіальних, біуркаційних і бронхопультмональних лімфатичних вузлів; у середньо-нижніх відділах легень посилення, деформація легеневого малюнка, множинні вузелкові тіні. На ЕКГ - синусова тахікардія ЧСС до 90 у хв., відхилення ел. осі серця вліво, порушення внутрішлуночкової провідності. Тест із 6-хвилинною ходьбою - 350 метрів. За даними імунологічного дослідження концентрації в крові ІЛ-4, ІЛ-6, ФНО і ІЛ-1 складають 95 пг/мл, 59 пг/мл, 126 пг/мл і 128 пг/мл відповідно.

Використовуючи класифікаційні правила, визначаємо тип діастолічної дисфункції: проводимо обчислення (множимо коефіцієнти на показники концентрацій ІЛ-4, ІЛ-6, ФНО і ІЛ-1 і складаємо результати і константу)

	ТИП 1	ТИП 2
	$p=,78125$	$p=,21875$
ІЛ-4	$1,043334 \times 95 = 99,11673+$	$0,83764 \times 95 = 79,5758$
ІЛ-6	$-0,4227 \times 59 = -24,9393+$	$-0,52212 \times 59 = -30,80508$
ФНО	$1,019565 \times 126 = 128,46519+$	$0,760485 \times 126 = 95,82111$
ІЛ-1	$-0,52258 \times 128 = -66,89024+$	$-0,18457 \times 128 = -23,62496$
Constanta	$+(-65,6392)$	$+(-59,6453)$
Результат	205,86556	182,28844

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

Для перевірки отриманого результату хворому проведено ультразвукове дослідження серця. Показники систолічної функції лівого шлуночка в межах норми, показники діастолічної функції свідчать про наявність діастолічної дисфункції 1 типу (псевдонормалізації): ТЛА - 30мм рт.ст.

Приклад №2. Хворий Ч., 18 років надійшов у протитуберкульозний диспансер 12.04.02 без скарг. З анамнезу: часто хворіє гострими респіраторними захворюваннями, у 1984 році переніс вірусний менінгіт, спадковість не обтяжена, не курить. Об'єктивно: стан відносно задовільний, шкірні покриви, видимі слизуваті, кістково-м'язова система без особливостей, границі відносної тупості серця в нормі, ЧСС 70 у хв., АТ 110/80мм рт. ст., у легенях везикулярний

подих, ЧДД 18 у хв., діяльність серця ритмічна, печінка і селезінка не пальпуються, живіт м'який, при пальпації безболісний, периферичних набряків не виявлено. Рентгенологічно гіперплазія бронхопальмональних лімфовузлів; у середніх відділах легень збагачення, деформація легеневого малюнка. На ЕКГ синусовий ритм ЧСС 80 у хв., відхилення ел. осі серця вправо, порушення внутрішлуночкової провідності. Тест із 6-хвилинною ходьбою - 530 метрів. За даними ультразвукового дослідження серця За даними імунологічного дослідження концентрації в крові ІЛ-4, ІЛ-6, ФНО і ІЛ-1 складають 72пг/мл, 39пг/мл, 100пг/мл і 116пг/мл відповідно.

Використовуючи класифікаційні правила, визначаємо тип діастолічної дисфункції: проводимо обчислення (множимо коефіцієнти на показники концентрацій ІЛ-4, ІЛ-6, ФНО і ІЛ-1 і складаємо результати і константу)

	ТИП 1	ТИП 2
	$p=,78125$	$p=,21875$
ІЛ-4	$1,043334 \times 72 = 75,120048+$	$0,83764 \times 72 = 60,31008$
ІЛ-6	$-0,4227 \times 39 = -16,4853+$	$-0,52212 \times 39 = -20,36268$
ФНО	$1,019565 \times 100 = 101,9565+$	$0,760485 \times 100 = 76,0485$
ІЛ-1	$-0,52258 \times 116 = -60,61928+$	$-0,18457 \times 116 = -21,41012$
Constanta	$+(-65,6392)$	$+(-59,6453)$
Результат	34,33276	34,6453

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

Для перевірки отриманого результату хворому проведено ультразвукове дослідження серця, показники систолічної функції лівого шлуночка в межах норми, показники діастолічної функції

свідчать про наявність діастолічної дисфункції 2 типу (порушення релаксації): ДЛА - 15мм рт.

Таким чином, запропонований спосіб діагностики типу діастолічної дисфункції у хворих на саркоїдоз дозволяє без використання ультразвукового дослідження визначити тип діастолічної дисфункції.