



УКРАЇНА

(19) UA (11) 16477 (13) U  
(51) МПК (2006)  
G01N 33/48МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

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

1

2

(21) u200600947

(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 ПІСЛЯ-ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

(57) Спосіб діагностики типу діастолічної дисфункції при хронічній серцевій недостатності у хворих на системну склеродермію, що включає дослідження показників крові та математичну обробку отриманих результатів, який відрізняється тим, що визначають концентрацію інтерлейкінів ІЛ-4,

ІЛ-6 і циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), на підставі значень цих показників методом багатомірного регресійного аналізу по формулі розраховують середній тиск у легеневій артерії

$$\text{ТЛА} = -85,7759 + 0,326018 \times (\text{ІЛ} - 4) + 0,156452 \times (\text{ІЛ} - 6) + 0,469544 \times (\text{ЦІК})$$

де ТЛА - середній тиск у легеневій артерії,

-85,7759 - константа,

0,326018; 0,156452; 0,469544 - коефіцієнти, і при його значенні &gt;20 мм. рт. ст. діагностують псевдонормальний тип діастолічної дисфункції лівого шлуночка серця.

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 системну склеродермію.

ХСН розглядається як синдром, що розвивається в результаті різних патологічних змін серця, порушень нейроендокринної регуляції, що представляє собою комплекс циркуляторних реакцій унаслідок систолічної чи діастолічної кардіальних дисфункцій.

Переважає порушення діастолічної функції лівого шлуночка серця при збереженій на ранніх стадіях розвитку захворювання систолічної функції властиве синдрому рестриктивної кардіоміопатії, що спостерігається при таких самостійних захворюваннях, як системна склеродермія (ССД). Дані літератури про функціональний стан серця при цьому захворюванні представлені одиничними публікаціями про спостереження за нечисленними групами хворих. Поразки серця при ССД на автопсії виявляються значно частіше, ніж клінічно. З введенням у клінічну практику ехокардіографії відсоток виявлення субклінічних форм поразки серця при ССД значно виріс, однак досліджень, присвячених вивченню діастолічної функції серця при ССД за допомогою доплер-ехокардіографії, надзвичайно мало. Даних про індивідуальні підхо-

ди до фармакологічної корекції діастолічної дисфункції лівого шлуночка серця в хворих системною склеродермією в доступній літературі знайти не удалося.

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).

В оцінці ДФ ЛЖ вирішальну роль грає ехокардіографія з використанням М-модального, двомірного, імпульсно-хвильового доплеровського режимів і тканинної доплер-ехокардіографії.

Діастолічна дисфункція лівого шлуночка серця в міру прогресування проходить кілька стадій, кожна з яких документується визначенням типом трансмітрального кровотока, що виявляється за допомогою ультразвукового доплеровського 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

(13) U

(11) 16477

(19) UA

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.

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 у балах. Для шкірного показника математичним шляхом розраховують діагностичні коефіцієнти. Після цього розраховують діагностичні індекси, для чого середнє значення ознаки множать на діагностичний коефіцієнт. Після математичної обробки отримують діагностичні індекси для сумірування. 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 в хворих на системну склеродермію, у 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 системну склеродермію, що містить дослідження показників крові та математичну обробку отриманих результатів, згідно з корисною моделлю, визначають концентрацію інтерлейкінів ІЛ-4, ІЛ-6 і циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), на підставі значень цих показників методом багатомірного регресійного аналізу по формулі розраховують середній тиск у легеневій артерії

$$ТЛА = -85,7759 + 0,326018 \times (ІЛ-4) + 0,156452 \times (ІЛ-6) + 0,469544 \times (ЦІК),$$
 де

ТЛА - середній тиск у легеневій артерії,  
-85,7759 - константа,

0,326018; 0,156452; 0,469544 - коефіцієнти, і при його значенні >20 мм. рт. ст. діагностують псевдонормальний тип діастолічної дисфункції лівого шлуночка серця.

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 міжкислинній рідині. Основними ефектами прозапальних ЦТ є негативна інотропна дія, ремоделювання серця, порушення ендотеліозалежної дилатації артерій, посилення процесів апоптозу кардіоміоцитів і кліток периферичної мускулатури, розвиток серцевої кахексії.

Прозапальний цитокін ІЛ-6 відноситься до інтерлейкінів першого покоління, так названим монокінам, і забезпечують в організмі запальні реакції. Важлива роль у протизапальних реакціях належить ІЛ-4, який інгібує активацію макрофагів і що 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-6 у моноцитах і зменшувати цитотоксичні реакції.

Літературні дані свідчать про розлади імунної відповіді в хворих системною склеродермією у виді підвищення активності гуморальної ланки імунної системи (збільшення кількості імунoglobulinів, що циркулюють імунних комплексів), дефіциту її Т-клітинної ланки (зниження в периферичній крові кількості лейкоцитів, Т-лімфоцитів, моноцитів), активації системи цитокінів.

У зв'язку з перерахованим вище було почате дослідження стану діастолічної функції ЛШ серця й імунологічного статусу в хворих дифузійною формою системної склеродермії, а також вивчення взаємозв'язків показників ультразвукового й імунологічного методів дослідження.

Для цього були проведені наступні дослідження.

Групу хворих системною склеродермією склали 20 жінок і 2 чоловіки у віці від 18 до 62 років. Спостереження за хворими продовжувалося протягом 16-18 тижнів. 2 (8,3%) хворих мали клінічні ознаки ХСН I ФК, 22 (91,7%) хворих - ХСН II ФК. Усі хворі мали збережену систолічну функцію ЛШ серця і його діастолічну дисфункцію. 22 (91,7%) хворих групи спостереження мали порушення ДФ ЛШ по типу псевдонормалізації, 2 (8,3%) хворих по типу порушення релаксації ЛШ серця. Визначення типу діастолічної дисфункції проводили за допомогою доплер-ехокардіографії (імпульснохвильовий доплерівський 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. Митькова, В.А. Сандрикова. Т. № 5.- М.: Видар, 1998.- 360 с.]. При збільшенні ТЛА реєструвався тип псевдонормалізації (I тип), при нормальному ТЛА-тип порушеної релаксації (II тип). Усім хворим досліджувалися показники клітинної, гуморальної і цитокінової ланок імунної системи.

При аналізі результатів дослідження були виявлені найбільш інформативні у визначенні рівня ТЛА показники. Такими з'явилися показники концентрацій у сироватці крові хворих системною склеродермією ІЛ-4, ІЛ-6 і циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). На підставі значень цих показників методом багатомірного регресійного аналізу була отримана формула для математичного обчислення ТЛА в хворих системною склеродермією:

$$\text{ТЛА} = -85,7759 + 0,326018 \times (\text{ІЛ-4}) + 0,156452 \times (\text{ІЛ-6}) + 0,469544 \times (\text{ЦІК})$$

Regression Summary for Dependent Variable: ДАР

R= ,81444846 RI= ,66332629 Adjusted RI= ,61282523

F(3,20)=13,135 p< ,00006 Std.Error of estimate: 6,5564

N=24	BETA	St. Err. of BETA	B	St. Err. of B	t(20)	p-level
Intercept			-85,7759	27,01286	-3,17537	0,004756
ІЛ 4	0,291488	0,305801	0,326018	0,342027	0,953194	0,351871
ІЛ 6	0,16133	0,275822	0,156452	0,267483	0,584907	0,565151
ЦІК	0,436548	0,190641	0,469544	0,205051	2,289892	0,033032

ІЛ-4	ІЛ-6	ЦІК	ТЛА	ТЛА(розрах.)
92	45	159	23	26,51
100	53	169	44	35,13
88	41	150	24	20,32
90	43	169	24	30,23
103	56	170	44	37,07
95	46	152	23	24,37
99	54	164	53	32,61
93	43	158	28	26,05
97	44	160	26	28,47
97	50	175	34	36,48
98	50	170	30	34,46
101	52	172	41	36,71
94	42	169	24	31,39
108	53	160	30	33,54
118	74	178	47	48,66
113	71	175	44	45,12
115	68	172	41	43,89
110	66	170	38	40,98
116	72	182	44	49,56
114	69	175	47	45,13
103	70	172	36	40,25
106	50	165	30	34,75
88	49	150	17	21,6
90	51	144	15	19,76

Таким чином, за даними трьох параметрів імунологічного дослідження (ІЛ-4, ІЛ-6, ЦІК) представляється можливим визначення з достатнім ступенем вірогідності рівня середнього тиску в легеневій артерії в хворих системною склеродермією з початковими стадіями розвитку ХСН (І-ІІ ФК) і збереженою систолічною функцією лівого шлуночка серця.

ПРИКЛАД № 1. Хвора К., 48 років надійшла в ревматологічне відділення 29.11.00 р. зі скаргами на м'язову слабкість, болі і скутість у м'язах, почуття стягування шкіри обличчя, мерзлякуватість і посиніння на холоді кистей, серцебиття, задишку при ходьбі, головні болі. З анамнезу: діагноз системної склеродермії встановлений у 1996 році, спадковість не обтяжена, не курить. Об'єктивно: стан відносно задовільний, шкіра кистей холодна на дотик, ущільнена, риси обличчя згладжені, слизувата ротової порожнини з ознаками атрофії, граніці відносно тупості серця в нормі, ЧСС 80хв., АТ 95/70мм. 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 ви-

явлено. Рентгенологічне - посилення легеневого малюнка. На ЕКГ - синусовий ритм із ЧСС до 75 у хв., відхилення ел. осі серця вліво, порушення внутрішлуночкової провідності. Тест із 6-хвилинною ходьбою - 316 метрів

За даними імунологічного дослідження концентрації в крові ІЛ-4, ІЛ-6 і ЦІК складають 103пг/мл, 56пг/мл і 170у.о. відповідно.

Підставляючи значення концентрацій зазначених показників у відому формулу, одержуємо значення середнього тиску в легеневій артерії:

$$\text{ДЛА} = -85,7759 + 0,326018 \times (\text{ІЛ-4}) + 0,156452 \times (\text{ІЛ-6}) + 0,469544 \times (\text{ЦІК})$$

$$\text{ДЛА} = -85,7759 + 0,326018 \times 103 + 0,156452 \times 56 + 0,469544 \times 170 = -85,7759 + 33,579854 + 8,761312 + 79,82248 = 36,4 \text{ (мм рт. ст.)}$$

За даними ультразвукового дослідження серця показники систолічної функції лівого шлуночка в межах норми, показники діастолічної функції свідчать про наявність діастолічної дисфункції 1 типу (псевдонормалізації): Е/А - 1,25, ВЗПРН - 160мс, ВІР - 70мс, ТЛА - 42мм рт. ст.

Різниця розрахованого значення ТЛА і значення, отриманого при УЗД серця, складає лише 5,6мм рт. ст., є несуттєвою і вказує на доцільність пропонованого способу визначення середнього тиску в легеневій артерії.

ПРИКЛАД № 2. Хвора К., 36 років надійшла в кардіоревматологічний диспансер 15.05.01 р. зі скаргами на м'язову слабкість, болі і скутість у м'язах і суглобах, мерзлякуватість і посиніння на холоді кистей, серцебиття, задишку при ходьбі, головні болі. З анамнезу: діагноз системної склеродермії встановлений у 1998 році, спадковість не обтяжена, не курить, часто хворіє ОРЗ, ангінами, страждає псоріазом протягом 4-5 років. Об'єктивно: стан відносно задовільний, шкіра суха, бліда, гіпотермія і ціаноз пальців кистей, риси обличчя згладжені, намічається «кисет» навколо рота, слизувата ротової порожнини з ознаками атрофії, деформація пальців кистей, обмеження рухів у кистях, границі відносної тупості серця в нормі, ЧСС 80хв., АТ 145/90мм. рт. ст, у легенях везикулярний подих, ЧДД 18 у хв., діяльність серця ритмічна, печінка + 2см нижче р/дуги, селезінка не пальпується, живіт м'який, при пальпації безболісний, периферичних набряків не виявлено. Рентгенологічно - посилення легеневого малюнка. На ЕКГ - синусовий ритм із ЧСС до 80 у хв., нормальне положення ел. осі серця, порушення внутріш-луночкової провідності. Тест із 6-хвилинною ходьбою - 344 метрів. За даними ультразвукового дослідження серця показники систолічної функції

лівого шлуночка в межах норми, показники діастолічної функції свідчать про наявність діастолічної дисфункції 1 типу (псевдонормалізації): Е/А - 1,3, ВЗПРН - 215мс, ВІР - 80мс, ТЛА - 30мм рт. ст. За даними імунологічного дослідження концентрації в крові ІЛ-4, ІЛ-6 і ЦТК складають 108пг/мл, 53пг/мл і 160у.о. відповідно.

Підставляючи значення концентрацій зазначених показників у відому формулу, одержуємо значення середнього тиску в легеневій артерії:

$$ДЛА = -85,7759 + 0,326018 \times (ІЛ-4) + 0,156452 \times (ІЛ-6) + 0,469544 \times (ЦТК)$$

$$ДЛА = -85,7759 + 0,326018 \times 108 + 0,156452 \times 53 + 0,469544 \times 160 = -85,7759 + 35,209944 + 8,291956 + 75,1270 = 32,9 \text{ (мм рт. ст.)}$$

Різниця розрахованого значення ТЛА і значення, отриманого при УЗД серця, складає лише 2,9мм рт. ст., є несуттєвою і вказує на доцільність пропонованого способу визначення середнього тиску в легеневій артерії.

Таким чином, запропонований спосіб діагностики ДД ЛШ дозволяє без проведення доплер-ехокардіографічного дослідження серця визначити тип ДД ЛШ. Підходи до лікуванню хворих з різними типами діастолічної дисфункції мають різницю. Виявлення типу діастолічної дисфункції ЛШ серця буде сприяти ранньому початку і оптимізації лікування зазначеного контингенту хворих.