



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **45564** (13) **U**
(51) **МПК (2009)**
G01N 33/00
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 ДІАГНОСТИКИ ТИПУ ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ПОМІРНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

1

2

(21) u200907490

(22) 17.07.2009

(24) 10.11.2009

(46) 10.11.2009, Бюл.№ 21, 2009 р.

(72) КРАВЧУН ПАВЛО ГРИГОРОВИЧ, ІБРАГІМ
МУСА МАНІК, БАБАДЖАН ВОЛОДИМИР ДАНИ-
ЛОВИЧ, КУДРИК СВІТЛАНА ОЛЕКСІЇВНА

(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб діагностики типу гіпертрофії лівого
шлуночка серця, що включає визначення рівнів
матриксних металопротеїназ, трансформуючого
(МПП) фактора росту β_1 (ТРФ- β_1) та активності

продукції оксиду азоту, який **відрізняється** тим,
що у хворих на помірну артеріальну гіпертензію
визначають рівень про-металопротеїнази-1 (про-
МПП-1), тканинного інгібітору металопротеїнази-1
(ТІМП-1) та ферменту еНО-синтази, причому кон-
центричну гіпертрофію лівого шлуночка діагносту-
ють за рівнем про-МПП-1 $6,15 \pm 0,21$ пг/мл, ТІМП-1
 $371,83 \pm 11,78$ пг/мл, ТРФ- β_1 $18,44 \pm 0,50$ пг/мл, еНО-
синтази $0,85 \pm 0,09$ нмоль/л, а ексцентричну гіпер-
трофію лівого шлуночка діагностують за рівнем
про-МПП-1 $9,81 \pm 0,18$ пг/мл, ТІМП-1 $526,81 \pm 11,29$
пг/мл, ТРФ- β_1 $13,18 \pm 0,35$ пг/мл, еНО-синтази
 $1,44 \pm 0,10$ нмоль/л.

Корисна модель відноситься до медицини, а
саме до кардіології, і може бути використаною для
діагностики типу гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ)
серця у хворих помірною артеріальною гіпертензі-
єю.

Епідеміологічні дослідження переконливо про-
демонстрували, що гіпертрофія лівого шлуночка є
незалежним чинником ризику розвитку серцево-
судинних ускладнень, своєрідним маркером під-
вищеної летальності. Розвиток гіпертрофії лівого
шлуночка (ГЛШ) супроводжується морфологічни-
ми, структурно-функціональними і цито-
біохімічними змінами в міокарді [Kannel W.B. Left
ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hy-
pertension // Eur. Heart. J. -1996. - Vol.13. - P.82-88].

Розрізняють два типи структурно-
геометричних змін ЛШ: концентричний та ексцент-
ричний.

Поширеним способом діагностики типу гіпер-
трофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну
гіпертензію є Ехо-кардіографія, яка досліджує
морфо-функціональні показники міокарда лівого
шлуночка. Типи структурно-геометричних змін лі-
вого шлуночка визначають за співвідношенням
індексу маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) та
відносної товщини стінок міокарда (ВТМ) за кла-
сифікацією A. Ganau (1992) [Ganau A., Devereux
R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular

hypertrophy and geometric remodelling in essential
hypertension.// J. Amer. Coll. Cardiology. -1992. -
Vol.19. - P.1550-1558].

Біохімічні зміни є передвісником морфологіч-
них та структурних функціональних змін міокарда
ЛШ, що обумовлює необхідність їх оцінки для уто-
чнення діагнозу типу ГЛШ серця.

В останні роки встановлена причетність мат-
риксних металопротеїназ (ММП), трансформуючо-
го фактора росту- β_1 (ТРФ- β_1 і продукції оксиду азо-
ту (NO) до процесів ремоделювання міокарда
[Spinale F.G., Coker M.L., Krombach S.R. et al.
Matrix metalloproteinase inhibition during the
development of congestive heart failure: effects on
the left ventricular dimensions and functions //Circ.
Res. -1999. - Vol.85. - P.364-376.] і сполучної тка-
нини [Woessner Jr. J.F. Matrix metalloproteinases
and their inhibitors in connective tissue remodeling //
FASEB J. -1991. - Vol.5. - P.2145-2154; Massague J.
TGF-b signal transduction // Annu. Rev. Biochem. -
1998. - Vol.67. - P.753-779; Koyanagi M, Egashira K,
Kubo-Inoue M et al. Role of Transforming Growth
Factor- β_1 in Cardiovascular Inflammatory Changes
Induced by Chronic Inhibition of Nitric Oxide Synthe-
sis. // Hypertension. - 2000. - Vol.35. - P.86.].

Даний спосіб діагностики типу гіпертрофії ліво-
го шлуночка серця у хворих на артеріальну гіпер-
тензію є найбільш близьким до того, що заявля-

(13) **U**

(11) **45564**

(19) **UA**

ється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано за прототип.

Основним недоліком способу є відсутність даних про ступінь виразності вищеперерахованих факторів в залежності від типу ГЛШ та виразності гіпертонії, що впливає на точність постановки діагнозу.

В основу корисної моделі покладено задачу підвищення точності діагностики типу гіпертрофії лівого шлуночка серця у хворих помірно артеріальною гіпертензією.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі діагностики типу гіпертрофії лівого шлуночка серця, що включає визначення рівнів матриксних металопротеїназ, трансформуючого фактору росту β_1 (ТРФ- β_1) та активності продукції оксиду азоту, згідно з корисною моделлю, у хворих помірно артеріальною гіпертензією визначають рівень про-металопротеїнази-1 (про-МПП-1), тканинного інгібітору металопротеїнази-1 (ТІМП-1) та ферменту еНО-синтази, при цьому концентричну гіпертрофію лівого шлуночка діагностують за рівнем про-МПП-1 $6,15 \pm 0,21$ нг/мл, ТІМП-1 $371,83 \pm 11,78$ нг/мл, ТРФ- β_1 $18,44 \pm 0,50$ нг/мл, еНО-синтази $0,85 \pm 0,09$ нмоль/л, а ексцентричну гіпертрофію лівого шлуночка діагностують за рівнем про-МПП-1 $9,81 \pm 0,18$ нг/мл, ТІМП-1 $526,81 \pm 11,29$ нг/мл, ТРФ- β_1 $13,18 \pm 0,35$ нг/мл, еНО-синтази $1,44 \pm 0,10$ нмоль/л.

Технічний ефект корисної моделі, а саме підвищення точності діагностики типу ГЛШ серця, обумовлений тим, що встановлені якісні та кількісні значення факторів, які впливають на процеси ремоделювання міокарда та сполучної тканини для хворих помірно АГ.

Значення діагностичних показників встановлені експериментально.

В дослідження були включені 100 хворих гіпертонічною хворобою (ГХ) із помірно артеріальною гіпертензією (АГ), середній вік - (50 ± 4) років. Обстеження хворих проводилося в кардіологічному відділенні. В групу контролю ($n=11$) увійшли здорові особи, обстежені після клініко-лабораторного виключення соматичної патології.

За рівнем артеріального тиску (АТ) усі хворі були віднесені в групу з помірно АГ, тривалість захворювання склала $(16,2 \pm 2,8)$ років. Ішемічна хвороба серця (ІХС) спостерігалася в 73% хворих. Серед них у 41% хворих діагностовано стабільну стенокардію напруги Іф.кл.; у 59% стабільна стенокардія напруги ІІф.кл. Перенесений інфаркт міокарда в анамнезі зареєстрований у 4% хворих. Явища хронічної серцевої недостатності (СН) І ф.к. за класифікацією NYHA спостерігалася в 20% випадків, ІІ ф.к. - у 50%.

Дослідження морфо-функціональних показників міокарда лівого шлуночка серця проводили методом двомірної Ехо-кардіографії за допомогою ультразвукового діагностичного комплексу „Радмир” (Україна) з використанням стандартних формул [Мухарлямов Н.М. Клиническая ультразвуковая диагностика. - Т.1.- М.: Медицина, 1987.- 327с]. Визначали масу міокарда лівого шлуночка серця (ММЛШ), відносну товщину стінок міокарда лівого

шлуночка (ВТМ) [Шляхто, А.О.Конрали, А.В.Захаров, О.Г.Рудоманов Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью. //Кардиология. - 1999. - №2. - С.49-55.].

Типи структурно-геометричних змін ЛШ визначали по співвідношенню індексу ММЛШ і відносною товщини стінок міокарда (ВТМ) за класифікацією А. Ganau (1992 р.). У подальше дослідження включалися хворі АГ, що мали концентричний чи ексцентричний тип ГЛШ. Хворі з помірно АГ, що мали концентричну ГЛШ склали І клінічну групу, хворі з помірно АГ, що мали ексцентричну ГЛШ склали ІІ клінічну групу.

Активність еНО-синтази в плазмі крові визначали спектрофотометричним методом на фотометрі СФ-46 [Marzining M., Nussler A., Stadler J. Improved methods end products of nitric oxide in biological fluids: nitrites, nitrates and S-nitrosotriols//Nitric oxidc-1997.-V.1.-P.177-189.].

Кількісне визначення ТРФ- β_1 у плазмі крові імуноферментним методом проводилося за допомогою наборів реактивів фірми DRG (США). Кількісне визначення активності про-МПП-1 у плазмі крові проводилося імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів фірми R&D Systems, Inc. (США), ТІМП-1 - за допомогою наборів реактивів фірми Invitrogen Corporation (США). Хід визначення біохімічних показників проводився відповідно до інструкцій фірм-виробників.

Гуморальні показники визначали в базальних умовах у першу добу після надходження хворих у клініку. Отримані дані аналізували методами варіаційної статистики і кореляційного аналізу, розрахунки здійснювали з використанням програми для статистичної обробки даних Excel.

В групі хворих помірно АГ були виявлені достовірні відмінності від нормативу за всіма показниками, які досліджувалися. Вони полягали у збільшенні вмісту в плазмі крові про-МПП-1 на 312% ($p<0,001$); ТІМП-1 на 57,3% ($p<0,001$), ТРФ- β_1 на 62,9% ($p<0,001$), еНО-синтази на 92% ($p<0,001$).

Дослідження показали, що у хворих з концентричною ГЛШ відзначається достовірне підвищення в порівнянні з контролем рівня про-МПП-1 на 158% ($p<0,001$), ТІМП-1 на 11% ($p<0,01$), ТРФ- β_1 на 127% ($p<0,001$). Вміст еНО-синтази виявив лише тенденцію до збільшення на 13,3% ($p>0,05$) у порівнянні з групою контролю.

У хворих помірно АГ з ексцентричною ГЛШ також виявлені достовірні відмінності гуморальних показників у порівнянні з групою контролю. У хворих з ексцентричною ГЛШ у порівнянні з контролем спостерігалася збільшення вмісту про-МПП-1 на 312% ($p<0,001$), ТІМП-1 на 57,3% ($p<0,001$), ТРФ- β_1 на 61,7% ($p<0,001$), еНО-синтази на 92% ($p<0,001$).

Ці результати свідчать про те, що спрямованість порушень співвідношень гуморальних факторів у загальному збігається в хворих з концентричною й ексцентричною ГЛШ. Для встановлення можливих їхніх розходжень у зазначених групах було проведено зіставлення значень розглянутих показників.

Одержані дані представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Значення гуморальних показників у хворих помірною артеріальною гіпертензією в залежності від типу гіпертрофії лівого шлуночка серця (M±m)

Показники	Контроль	Концентрична ГЛШ	Ексцентрична ГЛШ
Про-металопротеїназа-1 пг/мл	2,38±0,04	6,15±0,21**	9,81±0,18** ¹
Тканинний інгібітор металопротеїнази-1, пг/мл	335,17±1,73	371,83±11,78*	526,81±11,29** ¹
Трансформуючий фактор росту-β ₁ , пг/мл	8,11±0,10	18,44±0,50**	13,18±0,35** ¹
eNO-синтаза, нмоль/л	0,75±0,01	0,85±0,09	1,44±0,10** ¹

Примітка: * - вірогідність розходження середніх величин при порівнянні таких між групою хворих помірною артеріальною гіпертензією і контролем, при якій $p < 0,01$, ** - вірогідність розходження середніх величин у тих же групах, при якій $p < 0,001$, ¹ - вірогідність розходжень середніх величин у групах з концентричною й ексцентричною ГЛШ, при якій $p < 0,001$.

Дані таблиці 1 свідчать, що за всіма параметрами відзначені достовірні відмінності між групами хворих помірною АГ з концентричною й ексцентричною ГЛШ. Вони полягають у більш високому у хворих з ексцентричною ГЛШ вмісті: про-ММП-1 на 59,5% ($p < 0,001$), ТІМП-1 на 41,4% ($p < 0,001$), eNO-синтази на 69,4% ($p < 0,001$) і зниженні в порівнянні з хворими з концентричною ГЛШ рівня ТРФ-β₁ на 28,3% ($p < 0,001$).

Спосіб виконують наступним чином.

Діагностики типу гіпертрофії лівого шлуночка серця включає визначення рівнів матриксних металопротеїназ, трансформуючого фактору росту β₁ (ТРФ-β₁) та активності продукції оксиду азоту. У хворих помірною артеріальною гіпертензією визначають рівень про-металопротеїнази-1 (про-ММП-1), тканинного інгібітору металопротеїнази-1 (ТІМП-1) та ферменту eNO-синтази. При цьому концентричну гіпертрофію лівого шлуночка діагностують за рівнем про-ММП-1 6,15±0,21 пг/мл, ТІМП-1 371,83±11,78 пг/мл, ТРФ-β₁ 18,44±0,50 пг/мл, eNO-синтази 0,85±0,09 нмоль/л. Ексцентричну гіпертрофію лівого шлуночка діагностують за рівнем про-ММП-1 9,81±0,18 пг/мл, ТІМП-1 526,81±11,29 пг/мл, ТРФ-β₁ 13,18±0,35 пг/мл, eNO-синтази 1,44±0,10 нмоль/л.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади.

Приклад 1. Хвора К., 50 років, надійшла в кардіологічне відділення міської клінічної лікарні з приводу лікування артеріальної гіпертензії. Хвора страждає гіпертонічною хворобою протягом 7 років з max АТ 170/100 мм.рт.ст. Приймає предуктал MR, періодично енап. Погіршення стану біля тижня, коли з'явилися головні болі, болі в лівій половині грудної клітини стискаючого, пекучого характеру, що виникають на тлі підвищення цифр АТ до 160/100 мм.рт.ст., що супроводжуються запамороженням, нудотою, високою загальною слабкістю, підвищеною пітливістю, швидкою втомою. Болі в лівій половині грудної клітини купіруються прийомом 1-2 табл. валідолу.

В анамнезі життя відзначає простудні захворювання, хронічний аднексит близько 20 років, хронічний пієлонефрит. Туберкульоз, хворобу Бот-

кіна, венеричні хвороби заперечує. Алергоанамнез не обтяжений.

Об'єктивно: стан хворої відносно задовільний. Свідомість ясна, положення активне. Підвищеного харчування. Шкіра чиста. Периферичні лімфовузли не збільшені. Щитоподібна залоза не збільшена. Молочні залози пальпуються без осередкових ущільнень. Над легеньми: перкуторно - легеневий звук, аускультативно - везикулярне дихання. Частота дихальних рухів (ЧДР) - 18 у 1хв. Границі відносної серцевої тупості розширені вліво на 1,0 см. Тони серця трохи приглушені, ритмічні, систолічний шум і акцент I тону на аорті. АТ_{dex} 170/106 мм рт.ст., АТ_{sin} 165/104 мм рт.ст. Частота серцевих скорочень (ЧСС) 89 у 1хв. PS=89 у 1хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка в краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний по обидва боки. Набряків немає. Випорожнення, сечовипускання без особливостей.

Клінічний аналіз крові: еритроцити - $4,2 \times 10^{12}/л$; гемоглобін - 108 г/л; ЦП - 0,77; лейкоцити - $5,6 \times 10^9/л$; еозинофіли - 1%; паличкоядерні - 4%; сегментоядерні - 36%; лімфоцити - 56%; моноцити - 3%; ШОЕ - 5 мм/годину.

Клінічний аналіз сечі: кількість - 100 мл; колір - жовтий; реакція - слабо кисла; питома вага - 1015 г/л; білок - немає; цукор - немає; епітеліальні клітини міхура - місцями; лейкоцити - 1 - 3 у полі зору; слиз - небагато.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок - 75 г/л; β-ЛП - 70 опт. од.; АСТ - 0,21 мкмоль/л; АЛТ - 0,37 мкмоль/л; сечовина - 7,0 ммоль/л; креатинін - 0,078 ммоль/л.

Додаткові методи обстеження:

Аналіз крові на ММП, ТРФ-β₁ і NO: про-ММП-1 6,35 пг/мл, ТІМП-1 364,05 пг/мл, ТРФ-β₁ 18,25 пг/мл, eNO-синтаза 0,84 нмоль/л.

Попередній діагноз: гіпертрофія лівого шлуночка серця по концентричному типу.

ЕКГ Висновок: Ритм синусовий. Осередкові порушення внутрішньошлуночкової провідності. Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. Дифузійне порушення процесів реполяризації.

УЗД серця: Лівий шлуночок: КДД - 4,12 см, КДО - 75,08 см³, КСД - 2,98 см, КСО - 34,43 см³, ТМШП - 1,55 см; ТЗСЛШ - 1,55 см; зони гіпо/акінезії не вияв-

лені. Аорта - 3,02см. УО-40,65см³, МО-3,62см³, ММЛШ-298,17г, КОТМ-0,75. Пульс 89уд/хв. Ліве передсердя - 3,63см; Мітральний клапан - без особливостей. Правий шлуночок - без особливостей. Трикуспідальний клапан - без особливостей. Клапан легеневої артерії - без особливостей. Фракція викиду - 54,14%.

Висновок: Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, по концентричному типу.

Приклад 2. Хворий Б., 65 років, надійшов в кардіологічне відділення з приводу лікування артеріальної гіпертензії. Хворий страждає гіпертонічною хворобою протягом 3 років з max АТ 190/120мм.рт.ст. Інфаркти міокарда заперечує. Амбулаторно нерегулярно приймає адельфан. Погіршення стану близько 5 днів, коли з'явилися головні болі, запаморочення, мелькання «мушок» перед очима, загальна слабкість.

Об'єктивно: стан відносно задовільний. Свідомість ясна. Положення активне. Шкіра чиста. Над легеньми: перкуторно - легеневий звук, аускультативно - везикулярне дихання. ЧДД-18 у 1хв. Границі відносної серцевої тупості розширені вліво на 0,5см. Тони серця приглушені, ритмічні, акцент II тону на аорті. АТ_{dex} 186/102мм рт.ст. АТ_{sin} 180/100мм рт.ст. ЧСС 88 у 1хв. PS=88 у 1хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка в краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний по обидва боки. Периферичних набряків немає. Випорожнення, сечовипускання без особливостей.

Клінічний аналіз крові: еритроцити - 4,6 x 10¹²/л; гемоглобін - 133г/л; ЦП - 0,86; лейкоцити - 11,6 x 10⁹/л; еозинофіли - 2%; паличкоядерні - 2%;

сегментоядерні - 60%; лімфоцити - 33%; моноцити - 3%; ШОЕ - 6мм/година.

Клінічний аналіз сечі: кількість - 100мл; колір - жовтий; реакція - слабо кисла; питома вага - 1027г/л; білок - немає; цукор - немає; епітеліальні клітини міхура - місцями; лейкоцити - 3 - 4 у полі зору; слиз - збільшена кількість.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок - 85г/л; Р-ЛП - 64 опт. од.; АСТ- 1,24мкмоль/л; АЛТ- 1,51мкмоль/л; сечовина - 9,0ммоль/л; креатинін - 0,152 ммоль/л.

Додаткові методи обстеження:

Аналіз крові на ММП, ТРФ-β₁ і NO: про-ММП-1 9,66пг/мл, ТІМП-1 538,1,0пг/мл, ТРФ-β₁ 12,83пг/мл, еНО-синтаза 1,43 нмоль/л.

Попередній діагноз: гіпертрофія лівого шлуночка серця по ексцентричному типу.

ЕКГ: синусова тахікардія. Помірна гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. Блокада передньої лівої області пучка Гіса.

УЗД серця: Лівий шлуночок: КДД - 5,61см, КДО - 154,30см³, КСД - 3,88см, КСО - 65,11см³, ТМШП - 1,20см; ТЗСЛШ - 1,20см; зони гіпо/акінезії не виявлені. Аорта - 3,02см. УО - 89,19см³, МО - 7,85см³, ММЛШ - 286,92г, КОТМ - 0,43. Пульс 88уд/хв. Ліве передсердя - 3,63см. Мітральний клапан - без особливостей. Правий шлуночок - без особливостей. Трикуспідальний клапан - без особливостей. Клапан легеневої артерії - без особливостей. Фракція викиду - 57,80%.

Висновок: Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, по ексцентричному типу.