



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **59928** (13) **U**
(51) МПК (2011.01)
A61B 5/02 (2006.01)
A61B 8/00
G01N 33/48 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ АРИТМІЙ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТОНІЮ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

1

2

(21) u201012250

(22) 18.10.2010

(24) 10.06.2011

(46) 10.06.2011, Бюл.№ 11, 2011 р.

(72) КОВАЛЬ СЕРГІЙ МИКОЛАЙОВИЧ, СТАРЧЕНКО ТЕТЯНА ГРИГОРІВНА, ПЕРШИНА КАТЕРИНА СЕРГІЇВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМ. Л.Т. МАЛОЇ АМН УКРАЇНИ"

(57) 1. Спосіб прогнозування ризику розвитку аритмій у хворих на артеріальну гіпертонію з цукровим діабетом 2-го типу, який включає проведення стандартних клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження, визначення ехокардіографічних структурно-функціональних показників лівого шлуночка (ЛШ) серця, концентрації трансформуючого фактора росту - $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) у сироватці крові як прогностичний критерій, що характеризує процеси фіброзу міокарда, який

відрізняється тим, що додатково оцінюють наявність дилатації порожнини лівого передсердя (ЛП) за його кінцево-діастолічним розміром (КДР) та наявність мікроальбумінурії за змінами екскреції альбуміну із сечею, здійснюють сумісну оцінку прогностичних критеріїв, і, якщо визначена гіпертрофія ЛШ, концентрація ТФР- $\beta 1$ у сироватці крові, у порівнянні з встановленою нормою, підвищена не менше, ніж у 2 рази, КДР ЛП перевищує нормативне значення та визначена наявність мікроальбумінурії, прогнозують високий ризик виникнення порушень ритму серця.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що про мікроальбумінурію роблять висновок, якщо екскреція альбуміну із сечею знаходиться у межах 30-300 мг/доб., а про дилатацію порожнини ЛП роблять висновок, якщо його КДР перевищує нормативне значення, яке становить 40 мм.

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до кардіології, використовується у стаціонарних умовах для визначення категорії хворих з високим ризиком формування порушень ритму серця та може використовуватися у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями або при наявності їх факторів ризику (артеріальна гіпертонія, цукровий діабет, ожиріння, дисліпопротеїнемія).

Небезпечність підвищеного артеріального тиску (АТ) полягає у тому, що не завжди проявляючи себе клінічно, воно призводить до розвитку серцево-судинних ускладнень. Епідеміологічні прогностичні дослідження та впровадження нових методів діагностики примусили клініцистів сформувати принципово новий погляд щодо розуміння суті структурно-функціональних змін серцево-судинної системи при артеріальній гіпертонії (АГ). Ремодельовання серця при АГ, з однієї сторони, є компенсаторною реакцією, що надає можливість серцю працювати в умовах підвищеного АТ. З іншої, remodelювання - один з етапів прогресування змін

серця, наслідком якого є формування дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), розвиток серцевої недостатності (СН), виникнення аритмій, що призводить до серцево-судинної смертності.

Поєднання АГ з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу підвищує несприятливий перебіг серцево-судинних захворювань, через що виникає потреба у визначенні значимості різних патогенетичних факторів для об'єктивної оцінки структурного ураження серця, як одного з органів-мішеней, розробки нових способів прогнозування та відбору пацієнтів з високим ризиком формування порушень ритму серця серед у цієї категорії хворих.

Відомий спосіб оцінки особливостей структурно-функціонального ремоделювання міокарда та прогнозування аритмій у хворих на артеріальну гіпертонію, який базується на дослідженні типів ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) та визначенні їх зв'язку з порушеннями ритму серця. Визначено, що фібриляція передсердь домінує у хворих на АГ з ексцентричною гіпертрофією ЛШ.

(13) **U**

(11) **59928**

(19) **UA**

Ризик розвитку фібриляції передсердь підвищується у 1,8 разів при збільшенні розмірів лівого передсердя (ЛП). У пацієнтів з концентричним ремоделюванням та концентричною гіпертрофією ЛШ перевагу має наявність екстрасистолії шлуночків. Збільшення значень індексу маси міокарду ЛШ призводить до троекратного підвищення ризику розвитку екстрасистолії шлуночків та двохкратного - при зростанні значення відносної товщини стінки ЛШ (Н.Г. Потешкина, П.Х.Джанашия. Структурно - функціональное ремоделирование миокарда та прогнозирование аритмий у больных артериальной гипертензией (Артериальная гипертензия Т.11, №4, 2005)

Здійснення у способі поглибленої оцінки особливостей структурно-функціонального ремоделювання міокарда, а саме з урахуванням структурного стану ЛП, дозволяє більш вірогідно прогнозувати порушення ритму серця. Але недоліком є те, що спосіб призначений для прогнозування аритмій у хворих на АГ, що не поєднана з ЦД.

Відомий спосіб прогнозування ризику формування аритмій у пацієнтів з ЦД 2-го типу у поєднанні з есенціальною АГ, у якому визначено, що гіпертрофічні типи ремоделювання ЛШ (концентрична та ексцентрична гіпертрофія) є прогностично несприятливими по відношенню до екстрасистол ЛШ високих градацій у всіх групах, що обстежували, а також по відношенню надшлуночкових аритмій (у тому числі пароксизмальної фібриляції передсердь). При збільшенні розміру ЛП від 37 до 40мм ризик розвитку надшлуночкових порушень ритму підвищується у 3,1 рази у хворих з ЦД 2-го типу у поєднанні з есенціальною АГ та у 1,4 рази у хворих на АГ. (П. Х. Джанашия, П. А. Могутова, Н. Г. Потешкина, М. С. Аракелян Ремоделирование сердца и его роль в формировании аритмий у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией (Российский кардиологический журнал №6, 2008).

Недоліком відомого способу є те, що прогноз базується на оцінці даних про структурно-функціональне ремоделювання міокарда у хворих з ЦД 2-го типу у поєднанні з АГ, але лише у її есенціальній формі. При цьому, прогноз не враховує роль процесу фіброзування в механізмах ремоделювання міокарда, що знижує вірогідність прогнозу при поєднаній патології.

Відомий також «Процес прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби в умовах її поєднання з цукровим діабетом 2-го типу» [див. патент України №26839и; МПК G01N 33/49; Опубл. 18. 05. 2007, Бюл.2], обраний за прототип, який включає проведення ехокардіографічного дослідження серця з визначенням відносної товщини стінок ЛШ (ВТС ЛШ) та індексу маси міокарду ЛШ. За змінами значень ехокардіографічних параметрів визначають гіпертрофічні типи ремоделювання ЛШ (концентричну або ексцентричну гіпертрофію). Проводять біохімічні дослідження крові та визначають у якості прогностичного критерію, що характеризує процеси фіброзу міокарда, концентрацію у сироватці

крові трансформуючого фактору росту - β_1 (ТФР- β_1). За сумісною оцінкою прогностичних критеріїв

роблять висновок про те, що структурно-функціональних зміни ЛШ супроводжуються процесом формування фіброзу міокарда і прогнозують тяжкість перебігу поєднаної патології з ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень.

Недоліком прототипу є те, що при оцінці перебігу поєднаної патології не враховується структурний стан лівого передсердя як патогенетичного фактору, що негативно впливає на ремоделювання міокарда, що знижує об'єктивність прогнозу.

Задача корисної моделі - здійснити вибір додаткових прогностичних критеріїв для комплексної оцінки структурно-функціонального ремоделювання та процесу фіброзу міокарда, що дозволить підвищити об'єктивність прогнозу, своєчасно виявляти хворих з ризиком виникнення

порушень ритму серця у хворих на АГ з ЦД 2-го типу та оптимізувати терапевтичну тактику по запобіганню цього небезпечного ускладнення.

Задача вирішується у запропонованій корисній моделі, яка включає проведення стандартних клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження, визначення ехокардіографічних структурно-функціональних показників лівого шлуночка (ЛШ) серця та концентрації трансформуючо-

го фактору росту - β_1 (ТФР- β_1) у сироватці крові як прогностичний критерій, що характеризує процеси фіброзу міокарда. Ознаками, що відрізняють корисну модель від прототипу, є:

- додатково оцінюють наявність дилатації порожнини лівого передсердя (ЛП) за його кінцево-діастолічним розміром (КДР) та наявність мікроальбумінурії за змінами екскреції альбуміну із сечею;

- здійснюють сумісну оцінку прогностичних критеріїв;

- і, якщо визначена гіпертрофія ЛШ, концентрація ТФР- β_1 у сироватці крові, у порівнянні з встановленою нормою, підвищена не менш, ніж у 2 рази, КДР ЛП перевищує нормативне значення та визначена наявність мікроальбумінурії, прогнозують високий ризик виникнення порушень ритму серця.

Додаткові ознаки:

- про мікроальбумінурію роблять висновок, якщо екскреція альбуміну із сечею знаходиться у межах 30-300мг/доб, а про дилатацію порожнини лівого передсердя роблять висновок, якщо його розмір перевищує нормативне значення КДР ЛП, яке становить 40мм.

Додатковий вибір та сумісна оцінка прогностичних критеріїв дозволили (за власними даними оригінальних досліджень), у порівнянні з відомим рівнем розвитку проблеми, виявити суттєву роль

ТФР- β_1 у розвитку гіпертрофії ЛШ у хворих на АГ з ЦД 2-го типу, при цьому найбільш значимий його вклад визначений при наявності мікроальбумінурії, коли поряд з ремоделюванням ЛШ спостерігається збільшення розміру ЛП. На цій підставі забезпечується об'єктивність прогнозу, своєчасне виявлення у хворих на АГ з ЦД 2-го типу високого ризику виникнення порушень ритму серця та оптимізувати

терапевтичну тактику по запобіганню цього небезпечного ускладнення.

Дослідження за запропонованою корисною моделлю проведені у відділенні гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України». Обстежено 34 хворих на АГ (18 жінок, 14 чоловіків), середній вік (59 ± 4) роки та 48 хворих на АГ + ЦД 2-го типу (22 жінок, 26 чоловіків) середній вік ($62 \pm 3,2$) роки. До контрольної групи включено 13 практично здорових осіб (6 жінок, 7 чоловіків), середній вік яких був ($49,9 \pm 6,4$ роки). Серед 48 обстежених хворих на АГ + ЦД 2-го типу було виявлено 35 хворих (18 чоловіків (37,5 %) і 17 жінок (35,4 %) з високим ризиком розвитку аритмій. Статистичну обробку даних проведено на персональному комп'ютері методами варіаційної статистики з використанням пакетів програм «Statistica», «Microsoft Excel». Вірогідність різниць оцінювали за критерієм t-Ст'юдента. Взаємозв'язок між показниками встановлювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона.

Ступінь відтворюваності корисної моделі при використанні у медичній практиці - 95-97 %.

Запропоновану корисну модель здійснюють таким чином:

1. При надходженні хворого у стаціонар здійснюють оцінку його клінічного стану за скаргами, даними фізикального обстеження, уточнюють анамнез хвороби. Проводять стандартні клініко-лабораторні та інструментальні дослідження. На підставі оцінки даних досліджень з урахуванням критеріїв ВООЗ та рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2003) підтверджують діагноз АГ та ЦД 2 типу.

2. Для оцінки особливостей структурно-функціонального ремоделювання міокарда та його впливу на формування порушень ритму серця у цієї категорії хворих проводять ехокардіографічне дослідження серця (ЕхоКГ) в М-режимі з парастернального доступу за стандартною методикою на апараті „LOGIQ-5" (США). Визначають відносну товщину стінок лівого шлуночка (ВТС ЛШ) у сантиметрах. Обчислюють масу міокарда ЛШ (ММЛШ) за відомою формулою R.B. Devereux. Індекс маси міокарду ЛШ (ІММ ЛШ) визначають як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла (у мм на 1 м^2). За зміними значеннями ВТС ЛШ та ІММ ЛШ визначають гіпертрофічні типи ремоделювання ЛШ (концентричну або ексцентричну гіпертрофію). Роблять висновок про гіпертрофію ЛШ (ГЛШ) при підвищенні ІММ ЛШ понад 125 г/м^2 у чоловіків і понад 100 г/м^2 у жінок. За результатами біохімічних досліджень крові, у якості прогностичного критерію розвитку фіброзу міокарду, визначають концентрацію у сироватці крові ТФР- β за допомогою стандартної тест-системи для імуноферментного аналізу (DRG Instruments GmbH" (Німеччина)). Процедуру аналізу проводять відповідно вимогам інструкції, що надається до набору. Встановлена лабораторна норма ($7,5 \pm 0,86$) нг/мл.

4. Згідно з корисною моделлю, за показниками ЕхоКГ додатково оцінюють наявність дилатації порожнини лівого передсердя (ЛП) за його кінцево-діастолічним розміром (КДР). Про дилатацію порожнини ЛП роблять висновок, якщо його розмір

перевищує нормативне значення (40 мм). За результатами біохімічного дослідження сечі додатково оцінюють наявність мікроальбумінурії. Для цього у добовій сечі імуноферментним методом («Альбумін - ІФА», Україна) визначають екскреції альбуміну. Про наявність мікроальбумінурії роблять висновок, якщо екскреція альбуміну із сечею знаходиться у межах 30 – 300 мг/доб.

5. Здійснюють сумісну оцінку прогностичних критеріїв. 6.1, якщо визначена гіпертрофія ЛШ,

концентрація ТФР- β 1 у сироватці крові, у порівнянні з встановленою нормою, підвищена не менш, ніж у 2 рази, КДР ЛП перевищує нормативне значення (40мм) та визначена наявність мікроальбумінурії, у хворих на АГ з ЦД 2 типу прогноують високий ризик виникнення порушень ритму серця.

Можливість здійснення корисної моделі у практиці підтверджується клінічними прикладами:

Приклад 1.

Хворий М., 64 років

Потрапив до клініки ДУ "Інститут терапії ім. Л. Т. Малої АМН України" зі скаргами на головні болі, головокружіння, болі у грудній клітині зліва, серцебиття.

Анамнез: страждає на АГ 14 років. Максимальний артеріальний тиск (АТ) підвищується до 210/110 мм рт. ст. Протягом 5 років страждає ЦД 2-го типу. Об'єктивно: Перкуторно над легенями - легеневий звук. Аускультативно везикулярне дихання. Межі відносної серцевої тупості розширені вліво. ЧСС 82 ударів за хвилину. АТ - 195/105 мм рт. ст. Діяльність серця ритмічна, тони приглушені, акцент 2 тона над легеневою артерією.

Основний діагноз: Гіпертонічна хвороба II стадія, ступень 3, ризик серцево-судинних ускладнень - високий. ІХС. Дифузний кардіосклероз. Ускладнення: СН II А ст. зі збереженою систолічною функцією ЛШ. Гіпертонічна дисциркуляторна енцефалопатія II ст. Супутній діагноз: ЦД 2-го типу, середньої тяжкості, компенсований. Проводять стандартні інструментальні та лабораторні дослідження крові та сечі.

За результатами ехокардіографічного дослідження визначають та оцінюють структурні показники ЛШ серця та додатково, згідно корисній моделі, стан ЛП:

ТМШП - 1,2 см, ТЗСЛШ - 1,2 см, КДР ЛШ - 5,4 см, зріст - 168 см, вага - 83 кг. ММ ЛШ - 316 г. ІММ ЛШ 160 г/м^2 , що більш за норму для чоловіків - 125 г/м^2 . ВТС ЛШ - 0,44, що менше за норму (0,45). Оцінюють тип ремоделювання ЛШ за класифікацією Ganau A, який визначений як ексцентрична гіпертрофія ЛШ серця.

КДР ЛП - 41мм. Перевищує нормативне значення (40мм), що вказує на дилатацію порожнини ЛП.

За результатами біохімічного досліджень крові та сечі у якості прогностичних критеріїв оцінюють наявність або відсутність фіброзу

міокарда ЛШ (зміни значень ТФР - β 1) та додатково, згідно корисній моделі, наявність або відсутність мікроальбумінурії (зміни рівня екскреції альбуміну з сечею):

Концентрація ТФР - β 1 в сироватці крові хворого - 15,3 нг/мл. Підвищена більш, ніж у 2 рази, в порівнянні з встановленою нормою (7,5+0,86), що вказує на розвиток фіброзу міокарду ЛШ.

Рівень добової екскреції альбуміну - 82 мг/добу (знаходиться у межах 30-300мг/добу). Роблять висновок про наявність мікроальбумінурії як інтегрального показника субклінічного ураження органів-мішеней.

Зважаючи на тяжкий перебіг захворювання (АТ - 195/105 мм рт. ст., високий ризик серцево-судинних ускладнень, наявність ЦД 2-го типу), при виявленні у хворого гіпертрофії ЛШ, дилатації порожнини ЛП, наявності фіброзу міокарда ЛШ на тлі мікроальбумінурії прогнозують високий ризик виникнення порушень ритму серця. Приклад 2. Хвора В., 59 років

Потрапила до клініки ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т.Малої АМН України" зі скаргами на болі у грудній клітині зліва, перебої у роботі серця, набряки нижніх кінцівок.

Анамнез: страждає на АГ 25 років. Максимальний АТ до 210 /110 мм рт. ст. Протягом 10 років страждає цукровим діабетом

Об'єктивно: Перкуторно над легеньми - легеневий звук. Аускультативно везикулярне дихання. Межі відносної серцевої тупості розширені вліво. ЧСС 76 ударів за хвилину. АТ 200/110 мм рт. ст. Діяльність серця ритмічна, тони приглушені, акцент 2 тона над легеневою артерією.

Основний діагноз: Гіпертонічна хвороба II стадія, ступінь 3. ІХС. Стабільна стенокардія напруги, II ФК. ризик серцево-судинних ускладнень - високий. Ускладнення: СН II А ст. зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночку. Гіпертонічна дисциркуляторна енцефалопатія II ст.

Супутній діагноз: Цукровий діабет 2-го типу, середньої тяжкості, субкомпенсований.

За результатами ехокардіографічного дослідження визначають та оцінюють структурні показники ЛШ серця та додатково, згідно корисній моделі, стан ЛП:

ТМШП - 1,2 см, ТЗСЛШ - 1,2 см, КДР ЛШ - 4,9 см, зріст - 170 см, вага - 80 кг. ММЛШ - 268 г. ІММЛШ становить 138 г/м², що більш за норму для жінок - ПО г/м². ВТС ЛШ - 0,49, що більш за норму (0,45). Оцінюють тип ремоделювання ЛШ за класифікацією Gannau A, який визначений як концентрична гіпертрофія.

КДР ЛП- 42мм. Перевищує нормативне значення (40мм), що вказує на дилатацію порожнини ЛП.

За результатами біохімічного досліджень крові та сечі у якості прогностичних критеріїв оцінюють наявність або відсутність фіброзу міокарда ЛШ

(зміни значень ТФР - β 1) та додатково, згідно корисній моделі, наявність або відсутність мікроальбумінурії (зміни рівня екскреції альбуміну з сечею):

Концентрація ТФР - β 1 у сироватці крові хворого - (16,9 нг/мл). Підвищена у 2 рази у в порівнянні з встановленою нормою (7,5+0,86) і вказує на розвиток фіброзу міокарду ЛШ.

Рівень добової екскреції альбуміну - 86 мг/сут. (знаходиться у межах 30-300мг/добу). Роблять висновок про наявність мікроальбумінурії як інтегрального показника субклінічного ураження органів-мішеней.

Зважаючи на тяжкий перебіг захворювання (АТ 200/110 мм рт. ст., високий ризик серцево-судинних ускладнень, наявність ЦД 2-го типу), при виявленні у хворої гіпертрофії ЛШ, дилатації порожнини ЛП, наявності фіброзу міокарда ЛШ на тлі мікроальбумінурії прогнозують високий ризик виникнення порушень ритму серця.

Заключення: У клінічних прикладах підтверджується, що наявність ЦД 2-го типу у хворих на АГ високого ризику, з ІХС та АТ >130/80мм рт.ст.

(180/90мм рт. ст. (приклад 1) та 200/110мм рт.ст.(приклад 2) обумовлює обтяжувальний перебіг захворювання. Більш поглиблена оцінка структурного ураження серця, як одного з органів-мішеней, а саме оцінка не тільки геометрії ЛШ, але й геометрії ЛП на тлі наявності фіброзу міокарда та мікроальбінурії дозволила визначити їх взаємозв'язок з високим ризиком порушень ритму серця, що обумовлює необхідність контролю та корекції багатьох параметрів і потребує вдумливого підходу до лікування.

Для досягнення цільових рівнів АТ, поліпшення структурно-функціонального стану серця, зме-

ншення екскреції альбуміну і рівня ТФР- β 1 хворій слід призначати комбіновану антигіпертензивну терапію з нефропротекторними ефектами (інгібітори АПФ або антагоністи рецепторів до ангіотензину II з високо селективним бета - блокатором з NO-активністю). Технічний результат.

Використання корисної моделі у медичній практиці, у порівнянні з прототипом, на підставі комплексної оцінки взаємозв'язку структурно-функціональних змін ЛШ, ЛП та процесу формування фіброзу міокарда на тлі наявності мікроальбумінурії, дозволить підвищити об'єктивність прогнозу, своєчасно виявляти хворих з високим ризиком виникнення порушень ритму серця серед хворих на АГ з ЦД 2-го типу та оптимізувати терапевтичну тактику щодо запобігання цього небезпечного ускладнення.