

Спосіб, що пропонується, відноситься до галузі медицини, а точніше до терапії і таких її розділів, як ендокринологія та кардіологія.

Відомий спосіб діагностики метаболічного синдрому Х (МСХ) ґрунтується на встановленні абдомінального ожиріння, як основи інсулінорезистентності (ІР) - головної ланки патогенезу МСХ (індекс маси тіла (ІМТ) понад 25кг/м^2 в жінок і понад 27кг/м^2 в чоловіків, та/або відношення окружності талії (ОТ) до окружності стегон (ОС) понад 0,85 в жінок і понад 0,95 в чоловіків, або ОТ понад 100см, дисліпідемії (гіпертригліцеридемія понад $2,2\text{ммоль/л}$ або холестерин ліпопротеїнів високої густини (ХСЛПВГ) менше $1,0\text{ммоль/л}$) та порушення вуглеводного обміну (гіперглікемія натще понад $5,5\text{ммоль/л}$, глікемія через 2 години після прийому всередину 75г глюкози понад $7,8\text{ммоль/л}$) [1].

Інший спосіб діагностики МСХ оснований на встановленні спадкової схильності до ожиріння, цукрового діабету (ЦД), ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії (АГ), встановленні абдомінального ожиріння, визначенні рівнів тригліцеридів, ХСЛПВГ і холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХСЛПНГ), аполіпопротеїну В, глюкози крові натще та за показниками проведення перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ), інсуліну крові натще, проведенні ЕКГ-дослідження та моніторингу артеріального тиску (АТ) [2].

Недоліками відомих способів діагностики МСХ є те, що встановлюється не кількість інтраабдомінальної жирової тканини - основного підґрунтя інсулінорезистентності, а прояв, зумовлений збитком інтраабдомінальної жирової тканини - абдомінальне ожиріння. Недоліками цих способів є також і те, що при визначенні порушень вуглеводного обміну враховують лише діагностичні критерії ВООЗ - порушення толерантності до глюкози (ПТГ) та ЦД, які є пізніми наслідками ІР та пізніми складовими МСХ. До недоліків відомих способів діагностики МСХ відноситься також й те, що з метою діагностики атеросклерозу визначаються концентрації в плазмі тригліцеридів, ХСЛПВГ і ХСЛПНГ - біохімічних наслідків порушення транспорту ненасичених жирних кислот - основної причини атеросклерозу [3]. Тобто відбувається діагностика наслідків, а не першопричини. До недоліків цих методів діагностики МСХ можна віднести також і те, що з метою діагностики ІР визначається концентрація інсуліну в плазмі натще, однак це вартісна методика і на Україні виконується лише в 2-х наукових установах Києва і Харкова. Суттєвими недоліками відомих способів також є те, що не визначається активність процесів перекисного окислення ліпідів - ранньої ознаки атерогенезу і стан пуринового обміну - ще однієї складової МСХ [4].

Найближчим прототипом способу, що пропонується, є спосіб діагностики МСХ шляхом встановлення абдомінального ожиріння за антропометричними даними, гіпер- і дисліпідемії за рівнями ХС, тригліцеридів, ХСЛПВГ і ХСЛПНГ плазми, ІР за відношенням концентрації глюкози крові натще до концентрації інсуліну крові натще, порушень вуглеводного обміну - непрямой ознаки ІР - за дослідженням концентрації глюкози натще та за результатами ПТТГ, наявності АГ за 2-3-х кратним вимірюванням АТ в спокої [5].

Недоліками відомого способу діагностики МСХ, обраного за прототип, є те, що ІР за прямою ознакою визначається за допомогою кошовної методики шляхом визначення концентрації інсуліну плазми, яка на Україні виконується лише в 2-х наукових установах Києва і Харкова, а за непрямой ознакою - за наявності абдомінального ожиріння, як слідства кількості інтраабдомінальної жирової тканини - основного підґрунтя ІР. Недоліками цього способу є також і те, що при визначенні порушень вуглеводного обміну враховують лише діагностичні критерії ВООЗ - порушення толерантності до глюкози (ПТГ) та ЦД, які є пізніми наслідками ІР та пізніми складовими МСХ. До недоліків цього способу також відноситься те, що з метою діагностики атеросклерозу визначаються концентрації в плазмі тригліцеридів, ХСЛПВГ і ХСЛПНГ - біохімічних наслідків порушення транспорту ненасичених жирних кислот - основної причини атеросклерозу [3]. Тобто відбувається діагностика наслідків, а не першопричини. Суттєвими недоліками способу діагностики МСХ, обраного за прототип, також є те, що не визначається активність процесів перекисного окислення ліпідів - ранньої ознаки атерогенезу і стан пуринового обміну - ще однієї складової МСХ [4]. До недоліків обраного за прототип способу є ще й те, що наявності АГ встановлюється шляхом визначення "офісного" а не дійсного АТ [5].

В основу винаходу поставлена задача шляхом усунення недоліків прототипу забезпечити якісну ранню діагностику МСХ з метою первинної і вторинної профілактики складових цього синдрому.

Суть винаходу в способі діагностики МСХ, при якому встановлюються наявності причини і ранніх ознак цього синдрому, досягається тим, що чітко визначені шляхи діагностики причини і ранніх складових МСХ.

Порівняння технічного рішення, яке заявляється, із прототипом дозволяє зробити висновок, що спосіб діагностики МСХ, який заявляється, відрізняється тим, що чітко визначені діагностичні критерії причини і ранніх проявів цього синдрому за допомогою сучасних не кошовних методик, які можуть бути виконані в практично будь-якій лікувально-профілактичній установі України.

Спосіб діагностики МСХ, який заявляється, реалізується таким чином:

1. Діагностика ІР за прямою ознакою здійснюється за модифікованою проби Лацаруса-Фолька. Після визначення глікемії натще обстежуємому вводиться внутрішньовенне) 30мл 40%-го розчину глюкози, а через 30 хвилин інсулін короткої дії внутрішньом'язево (з розрахунку $0,1\text{ ОД}$ на 1кг маси тіла). Через 75, 90, 120 хвилин визначається рівень глікемії. У осіб з нормальною чутливістю до інсуліну рівень глікемії повертається до вихідного рівня через 75 хвилин після введення глюкози, при інсулінорезистентності - через 90 і більше, що і є достовірним її свідченням, як провідної ланки патогенезу метаболічного синдрому Х.

2. Діагностика ІР за непрямой ознакою здійснюється шляхом встановлення наявності абдомінального ожиріння і товщини інтраабдомінальної жирової тканини, як безпосередньої причини цього ожиріння. При ожирінні (індекс маси тіла понад 25кг/м^2) вимірюється ОТ гнучкою сантиметровою смугою на середині відстані між пупком та мечоподібним відростком та вимірюється товщина підшкірного жиру на животі за допомогою ультразвукового дослідження в проекції черевця правого прямого м'язу на рівні пупка. Якщо коло талії становить понад 90 см, а товщина підшкірного жиру на животі не перевищує 5 см, то робиться висновок про абдомінальний тип ожиріння з переважним накопиченням жиру в інтраабдомінальній клітковині. Це є свідченням про наявність ІР, оскільки в адипоцитах інтраабдомінальної жирової клітковини, внаслідок їх більш крупних розмірів і підвищеної чутливості до катехоламінів, інтенсивніше відбувається перебіг процесів ліполізу. Це призводить до підвищення рівня вільних жирних кислот в крові, ІР та до компенсаторного гіперінсулінізму.

3. Діагностика ранніх проявів порушення вуглеводного обміну, непрямой ознаки ІР при ожирінні, здійснюється шляхом проведення ПТТГ і визначення вмісту в плазмі глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) та фруктозаміну (ФА). За рекомендаціями ВООЗ ПТТГ проводиться наступним чином. Після забору крові на аналіз рівня глюкози натще пацієнт приймає 75г глюкози, розчиненої в 100-200 мл води. Кров забирається через 2 години після прийому глюкози. Діагностичні критерії ПТТГ наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Діагностичні критерії ПТТГ (ВООЗ, 1991)

| Термін визначення | Концентрація глюкози в цільній капілярній крові (ммоль/л) | | |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------|------------|
| | В нормі | ПТГ | ЦД |
| Натще | 3,3-5,5 | 5,5-6,7 | понад 6,7 |
| Через 2 години після навантаження глюкозою | 3,3-5,5 | 7,8-11,1 | понад 11,1 |

Але в рекомендації ВООЗ не визначені порушення вуглеводного обміну за даними ПТТГ, які вписуються в рівні глікемії після навантаження глюкозою 5,5-7,8ммоль/л. Саме ці рівні глікемії необхідно трактувати як порушену постпрандіальну глікемію, яке і є ранніми порушеннями вуглеводного обміну, зумовленими ІР за абдомінального ожиріння. HbA_{1c} - глікований гемоглобін, до складу якого включена глюкоза неферментативним шляхом, тобто за осмотичним градієнтом, ФА - глікований альбумін, до складу якого включена глюкоза неферментативним шляхом. Вони свідчать про стан вуглеводного обміну за останні 110-120 і 10 діб відповідно, оскільки термін життя еритроциту становить 110-120 діб, а альбуміну - біля 10 діб. Порушення вуглеводного обміну, зумовлені ІР, за вказані терміни призводять до підвищення концентрації в крові вказаних глікованих протеїнів. HbA_{1c} визначається фотокалориметрично за E.V. Subramanian et al. [8], а ФА - фотокалориметрично за L. Cruschelli, [9]. Збільшення концентрації HbA_{1c} понад 7% і ФА понад 0,27ммоль/л свідчать про початкові порушення вуглеводного обміну, як прояв ІР.

4. Діагностика ранніх ознак атеросклерозу здійснюється за визначенням співвідношення арахідонової кислоти ЛПВГ і ЛПНГ. Вміст арахідонової кислоти у ЛПВГ та ЛПНГ визначається методом газової хроматографії [10, 11], далі розраховується співвідношення арахідонової кислоти у ЛПВГ і арахідонової кислоти у ЛПНГ, і при підвищенні отриманого показника вище 0,9 діагностуються ранні ознаки атеросклерозу [3]- складової МСХ.

5. Діагностика ранніх ознак атеросклерозу здійснюється за встановленням активності процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в рідинних середовищах і мембранних структурах організму шляхом визначення концентрації малонового альдегіду плазми і еритроцитів (МДАП і МДАЕ відповідно) [6, 7, 12]. МДАП визначається фотокалориметричним методом в реакції з тіобарбітуровою кислотою, МДАЕ також визначається фотокалориметричним методом в реакції з тіобарбітуровою кислотою з попереднім лізуванням еритроцитів в дистильованій воді. Рівні МДАП понад 1,5ммоль/л і МДАЕ понад 8,0ммоль/л свідчать про активацію ПОЛ, і, таким чином, про підвищення атерогенезу плазми крові.

6. Діагностика порушень пуринового обміну, як ранньої складової МСХ, здійснюється шляхом визначення концентрації в плазмі сечової кислоти. Збільшення концентрації сечової кислоти в плазмі понад 0,4ммоль/л вважається ранньою складовою (ознакою) МСХ.

7. Діагностика ранніх ступенів АГ здійснюється за даними добового моніторингу АТ (ДМАТ) з урахуванням середньодобового АТ, середнього за добу гемодинамічного тиску та основних індексів моніторингу (пульсового тиску, стандартного відхилення, добового індексу, індексу часу, величини і швидкості ранкового підйому АТ). Ранні ознаки АГ встановлюються при нормальних рівнях середньодобового АТ (до 135/85мм рт. ст.), середнього за добу гемодинамічного тиску (100-109мм рт. ст.) при відхиленні 2-х і більше основних індексів моніторингу (збільшені середньодобового пульсового тиску понад 45мм рт. ст., збільшені стандартного відхилення для систолічного АТ понад 15/15мм рт. ст. (день/ніч) і діастолічного АТ понад 14/12мм рт. ст. (день/ніч), зменшені добового індексу (DI) менше 10%, збільшені індексу часу для систолічного АТ понад 20% і для діастолічного АТ понад 15%, збільшені величини понад 56,5мм рт. ст. та/або швидкості понад 10мм рт. ст./год. ранкового підйому АТ).

8. Діагностика ранніх стадій АГ здійснюється за ЕхоКГ шляхом ремоделювання геометрії лівого шлуночка (ЛШ). Розраховуються індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) та відносна товщина стінки ЛШ (ВТСЛШ) за формулами:

$$\text{ІММЛШ} = 1,04 \times ((\text{КДР} + \text{ТЗСЛШ} + \text{ТМШП})^3 - \text{КДР}^3) - 13,6 / S \quad [13], \text{ де}$$

КДР - кінцево-діастолічний розмір ЛШ (см)

S - площа поверхні тіла (м²).

Площа поверхні тіла (S) розраховується за однією з формул [14-16], де для розрахунків вага вноситься в кг, а зріст - в см:

$$S = 71,84 \times \text{Вага}^{0,425} \times \text{Зріст}^{0,725} \quad (\text{за Du Bois і Du Bois})$$

$$S = 0,0235 \times \text{Вага}^{0,51456} \times \text{Зріст}^{0,42246} \quad (\text{за Gehan і George})$$

$$S = 0,024265 \times \text{Вага}^{0,5378} \times \text{Зріст}^{0,3964} \quad (\text{за Haycock})$$

ВТСЛШ = 2 × ТЗСЛШ / КДР [13]. далі на підставі розрахункових показників здійснюється ремоделювання геометрії ЛШ (таблиця 2).

Таблиця 3

Типи геометрії ЛШ

при розвитку його гіпертрофії за АГ

| | |
|----------------------------|----------------------------|
| Концентричне ремоделювання | Концентрична гіпертрофія |
| ІММЛШ <125г/м ² | ІММЛШ >125г/м ² |
| ВТСЛШ >0,45 | ВТСЛШ >0,45 |
| Нормальна геометрія ЛШ | Ексцентрична гіпертрофія |
| ІММЛШ <125г/м ² | ІММЛШ >125г/м ² |
| ВТСЛШ <0,45 | ВТСЛШ <0,45 |

Концентричне ремоделювання - рання ознака зміни геометрії ЛШ за АГ.

9. Шляхом присудження балів за діагностичною значимістю кожному наведеному вище діагностичному критерію МСХ розроблений діагностичний алгоритм (таблиця 3). Якщо, встановлюється сума балів 12 і більше, то діагностується МСХ.

Таблиця 3

Діагностичний алгоритм МСХ

| № п/п | Діагностичний показник | Рівні діагностичного показника | Діагно- стична значимість (бали) |
|----------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 1 | ІР за модифікованою пробєю Лацаруса-Фолька | Гіперглікемія повертається до норми більше ніж через 75 хвилин | 3 |
| 2 | ІР за збільшенням кількості інтраабдомінальної жирової клітковини | ІМТ>25кг/м ² , ОТ понад 90см, товщина підшкірного жиру па животі понад 5см | 3 |
| 3 | Порушена постпрандіальна глікемія за результатами ПТТГ | Глікемія 5,6-7,8ммоль/л через 2год. після прийому 75г глюкози | 2 |
| 4 | HbA _{1c} | Понад 7% | 2 |
| 5 | ФА | Понад 0,27ммоль/л | 2 |
| 6 | Співвідношення арахідонової кислоти у ЛПВГ і арахідонової кислоти у ЛПНТ | >0,9 | 2 |
| 7 | МДАП | >1,5ммоль/л | 1 |
| 8 | МДАЕ | >8,0мкмоль/л | 1 |
| 9 | Сечова кислота плазми | Понад 0,4ммоль/л | 1 |
| 10 | АГ за результатами ДМАТ | Рівні середньодобового АТ (до 135/ тиску (100-109 мм рт. ст.) при відхиленні 2-х і більше основних індексів моніторингу (збільшені середньодобового пульсового тиску понад 45мм рт. ст., збільшені стандартного відхилення для систолічного АТ понад 15/15мм рт. ст. (день/ніч) і діастолічного АТ понад 14/12мм рт. ст. (день/ніч), зменшені добового індексу (D1) менше 10%, збільшені індексу часу для систолічного АТ понад 20% і для діастолічного АТ понад 15%, збільшені величини понад 56,5мм рт. ст. та/або швидкості понад 10мм рт. ст./год. ранкового підйому АТ) | 2 |
| 11 | Гіпертрофія ЛШ за результатами ремоделювання геометрії ЛШ | Концентричне ремоделювання: ІММЛШ<125г/м ² ВТСЛШ >0,45 | 1 |
| | | Концентрична гіпертрофія ІММЛШ >125г/м ² ВТСЛШ >0,45 | 2 |

В період з листопада 2001 року по червень 2002 року у стаціонарному сертифікаційному і реабілітаційному відділенні Державного медичного і сертифікаційного центру цивільної авіації України запропонованим способом діагностовано МСХ у 57 осіб чоловічої статі. При повторному обстеженні них через 1,5-2 роки в 48 осіб було діагностовано класичний метаболічний синдром Х з притаманними йому складовими: абдомінальним ожирінням, порушенням толерантності до глюкози чи явним цукровим діабетом, атерогенною дисліпідемією, артеріальною гіпертензією II стадії.

Таким чином, даний спосіб досить точний для ранньої діагностики МСХ та зручний і дешевий в користуванні.

Підвищення ефективності застосування способу діагностики МСХ, який заявляється, у порівнянні з прототипом, полягає в тому, що визначені діагностичні критерії, саме, причини і ранніх проявів цього синдрому за

допомогою сучасних не коштовних методик, які можуть бути виконані в практично будь-якій лікувально-профілактичній установі України, що дозволить ефективно здійснювати первинну і вторинну профілактику небезпечних складових МСХ.

Джерела інформації

1. Шубина А.Т., Демидова И.Ю., Чернова Н.А., Карпов Ю.А. Метаболический синдром: возможности применения метформина // Русский мед. журнал. -2001. -Т.9, №2. - С.77-82 (аналог).
2. Бурова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Русский мед. журнал. - 2001. - Т. 9, № 2. - С. 56-62 (аналог).
3. Деклараційний патент України на винахід №2001053526, кл. G01N33/48, 2001. Опубл. Бюл. №9, 2001.
4. Мадянов И.В. Связь урекемии с некоторыми клиническими и метаболическими ассоциациями сахарного диабета на стадиях его развития: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Самара, 1992. -23с.
5. Перова Н.В., Метельская В.А., Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Методы раннего выявления и коррекции метаболического синдрома // Профилактика заболеваний и укрепления здоровья. -2001. -№4(1). -С.18-31(прототип).
6. Науменко В.Г. Жирнокислотный спектр и перекисное окисление липидов в эритроцитах больных сахарным диабетом и диабетическими микроангиопатиями: Автореф. дис.... канд. мед. наук. - К., 1986. -23с.
7. Приступок А.М. Клиническое значение показателей перекисного окисления липидов у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мод. наук. - К., 1984. -22с.
8. Subramanian E.V. Photometric detemination of glycozilation of hemoglobin in diabetes mellitus // Clin. Chem. - 1980. - Vol. 26, N 12. - P.1683-1687.
9. Cmselli L., Clerico A, Penno G. et al. Colorimetric versus radioimmunological measurement of glycatedand non-glycated serum albumin after affinity chromatography // Acta Diabetologica Latina. - 1990. - Vol. 27, N 4. - P. 349-363.
10. Амосова Е.Н., Лыховский О.И., Брюзгина Т.С. Анализ жирнокислотного состава липидов и липопротеидов у больных хроническим гепатитом и циррозом печени // Врачебное дело. - 1999. - №2. - С.47-49.
11. Титов В.Н. Атеросклероз - патология полиеновых жирных кислот (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. - 2001. -№1.-С.3-9.
12. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В. Меньшикова. -М.: Медицина, 1987. - 187 с.
13. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія 2002: Посібник для лікарів. - К.: "Моріон", 2002р.- 204с.
14. Du Bois D., Du Bois E. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known // Nutrition. - 1989. - №5. - P.303-311.
15. Gehan E., George S. Estimation of human body surface area from height and weight // Cancer Chemother Reports. - 1970. - №54. Part I. - P. 225-235.
16. Haycock G., Chir B., Schwartz G., Wisotsky D. Geometric method for measuring body surface area: A height-weight formula validated in infants, children, and adults // J Pediatr. - 1978. -№93. - P.62-66.