



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76795** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
G01N 33/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 09269	(72) Винахідник(и): Сокольнікова Неля Володимирівна (UA), Журавльова Лариса Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 30.07.2012	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.01.2013	(74) Представник: Євтушенко Тамара Григорівна
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2013, Бюл.№ 1	

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ РОЗВИТКУ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2 З ПІДВИЩЕНОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики розвитку діастолічної дисфункції включає порівняння змін відношення максимальної швидкості в піку Е до максимальної швидкості в піку А (Е/А) і часу уповільнення раннього діастолічного потоку при ехокардіографії трансмітрального кровотоку. Додатково в сироватці крові хворого імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів "DRG" визначають вміст лептину, діагностують розвиток діастолічної дисфункції; додатково в сироватці крові імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів "BioVendor" визначають вміст резистину, діагностують розвиток діастолічної дисфункції.

UA 76795 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до внутрішньої медицини, і може бути використаною для діагностики розвитку діастолічної дисфункції у хворих на цукровий діабет типу 2 (ЦД 2) з підвищеною масою тіла та ожирінням.

Відомі способи діагностики розвитку діастолічної дисфункції у хворих на ЦД 2 полягають в оцінюванні даних ехокардіографії (ЕхоКГ).

Так, наприклад, ЕхоКГ дозволяє визначити параметри трансмітрального кровотоку, найбільш важливими з яких є час ізоволюмічного (ізоволюметричного) розслаблення лівого шлуночка (IVRT, ms), час уповільнення раннього діастолічного потоку (DT, ms), максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення (максимальна швидкість у піку Е) (Е, cm/s), максимальна швидкість діастолічного наповнення в систолу передсердь (максимальна швидкість у піку А) (А, cm/s), відношення максимальної швидкості в піку Е до максимальної швидкості в піку А (відношення Е/А) та які дозволяють оцінити стан діастолічної функції пацієнта. IVRT визначається швидкістю релаксації міокарда лівого шлуночка (ЛШ). При однаковій швидкості релаксації IVRT зростає при підвищенні тиску в аорті й зменшується при зростанні тиску в лівому передсерді (ЛП). Контур хвилі Е (пік Е) трансмітрального спектра відбиває зміни градієнта тисків між ЛП і ЛШ у період раннього діастолічного наповнення ЛШ. Низькі значення піка Е обумовлені як зниженням тиску в ЛП, так і порушенням розслаблення ЛШ, що приводить до вповільнення зниження тиску в ЛШ у ранню діастолу. Навпаки, зростання піка Е свідчить як про підвищення тиску в ЛП, так і про прискорення процесу релаксації (наприклад, під дією катехоламінів). Уповільнення міокардіальної релаксації приводить до недозаповнення порожнини ЛШ у ранню діастолу, що обумовлює повільне зростання тиску в ЛШ і відповідно подовження DT. Навпаки, при збільшенні жорсткості міокарда тиск у порожнині ЛШ швидко зростає й DT коротшає. Приблизно до середини діастолічного відбувається вирівнювання тисків у ЛП і ЛШ (фаза діастазису), і кровотік через мітральний клапан практично відсутній аж до систоли передсердь (піка А). Величина піка А залежить від переднавантаження ЛП і жорсткості міокарда ЛШ. При зниженні рівня Е/А, підвищенні рівня IVRT і DT роблять висновок про розвиток захворювання і прогнозування подальшого розвитку діастолічної дисфункції [Коваленко В.Н. Руководство по кардиологии / В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2008. – С. 80-84].

Даний спосіб діагностики розвитку діастолічної дисфункції є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

Основним недоліком способу-прототипу є те, що дотепер немає єдиної думки про величину критеріїв, за якими диференціюються типи трансмітрального кровотоку. Параметри трансмітрального кровотоку істотно залежать не тільки від переднавантаження й числа серцевих скорочень, але й від віку, а також від супутньої патології. Відсутність єдиних критеріїв є однією із причин значної розбіжності даних про частоту й характер діастолічної дисфункції. Звичайно не викликає утруднень діагностика типу порушеної релаксації й рестриктивного трансмітрального кровотоку. Труднощі виникають при диференціальній діагностиці нормального й псевдонормального типів діастолічної дисфункції. Існують кілька способів, що дозволяють розмежувати ці два спектри кровотоку. Найбільш часто із цією метою використовується проба Вальсальви. Зменшення венозного повернення до серця на висоті проби переводить псевдонормальний тип трансмітрального кровотоку в тип уповільненої релаксації (відношення $E/A > 1$ до проби трансформується на висоті проби Вальсальви в $E/A < 1$). Сумніви в ефективності проби Вальсальви для розмежування нормального й псевдонормального кровотоку висловлюють багато авторів [Барац С.С. Диастолическая функция сердца по показателям трансмитрального кровотока и потока в легочных венах: дискуссионные вопросы патогенеза, терминологии и классификации. / С.С. Барац, А.Г. Закроева // Кардиология. - 1998. - № 5. - С. 69-76; Овчинников А.Г. Методические аспекты применения доплерэхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка. / А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. - 2000. - № 2. - С. 66-70].

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі поставлена задача розширення арсеналу способів підвищення точності діагностики розвитку діастолічної дисфункції у хворих на цукровий діабет типу 2 з підвищеною масою тіла та ожирінням шляхом додатково до параметрів трансмітрального кровотоку визначення незалежних чинників розвитку серцево-судинних захворювань.

Задача корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі діагностики розвитку діастолічної дисфункції, який включає порівняння змін Е/А і DT при ЕхоКГ трансмітрального кровотоку, згідно з корисною моделлю, у хворих на цукровий діабет типу 2 з підвищеною масою тіла та ожирінням, коли показник Е/А знаходиться в границях норми або підвищений до

попереднього, додатково в сироватці крові хворого імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів "DRG" визначають вміст лептину, і при відхиленні вмісту лептину від контрольних значень та при підвищенні рівня DT, діагностують розвиток діастолічної дисфункції; коли показник DT знаходиться в границях норми або знижений до попереднього, додатково в сироватці крові імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів "BioVendor" визначають вміст резистину і при відхиленні вмісту резистину від контрольних значень та зниженні рівня E/A діагностують розвиток діастолічної дисфункції.

Технічний ефект способу обумовлений тим, що додаткове визначення рівнів лептину та резистину в сумнівних випадках дозволяє уточнити прогноз. Це можливо у зв'язку з тим, що більшість хворих на ЦД 2 страждають ожирінням або підвищеною масою тіла, що в свою чергу, веде до метаболічних порушень у міокарді. На розвиток діастолічної дисфункції у таких хворих впливає не тільки рівень глікемії і інсулінорезистентність, а й інші фактори: вік хворих, артеріальний тиск, підвищена вага тіла, дисліпідемія. Вищеназвані порушення реалізуються не тільки за рахунок глюкозотоксичності, а й за рахунок перенавантаження об'ємом, збільшенням відкладанням жирової тканини під епікардом обох шлуночків і у поверхневих шарах міокарда, що з часом приводить до атрофії кардіоміоцитів та заміщенням їх жировою та сполучною тканиною. В подальшому це призводить не тільки до діастолічної дисфункції, а й до гіпертрофії міокарда, підвищенню артеріального тиску, систолічної дисфункції, серцевої недостатності. У таких хворих високий ризик приєднання ішемічної хвороби серця, перебіг якої особливо агресивний і тяжкий. Тому важливо своєчасно діагностувати та прогнозувати розвиток органічних порушень міокарда і починати відповідну терапію.

Спосіб виконують наступним чином.

У хворих на цукровий діабет типу 2 з підвищеною масою тіла та ожирінням порівнюють зміни E/A і DT при ЕхоКГ трансмітрального кровотоку. Коли показник E/A знаходиться в границях норми або підвищений до попереднього, додатково в сироватці крові хворого імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів "DRG" визначають вміст лептину. При відхиленні вмісту лептину від контрольних значень та при підвищенні рівня DT діагностують розвиток діастолічної дисфункції. Коли показник DT знаходиться в границях норми або знижений до попереднього, додатково в сироватці крові імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів "BioVendor" визначають вміст резистину. При відхиленні вмісту резистину від контрольних значень та зниженні рівня E/A діагностують розвиток діастолічної дисфункції.

Технічний ефект способу, що заявляється, підтверджений експериментально. Було обстежено 102 хворих на ЦД 2 з давністю діабету від 1 до 9 років, середньої тяжкості, без тяжких діабетичних ускладнень, серед яких були особи віком від 35 до 65 років з підвищеною масою тіла та ожирінням. Індекс маси тіла ($IMT \geq 28,5 \text{ кг/см}^2$ (100 %)). До контрольної групи було включено 20 практично здорових осіб відповідного віку ($n=20$).

Вміст лептину визначали імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів "DRG", вміст резистину визначали імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів "BioVendor". Крім того, ехокардіографічним способом за загальноовизнаною методикою відповідно до рекомендацій Американського кардіографічного товариства визначали максимальний пік діастолічного наповнення під час швидкого наповнення лівого шлуночка (МК, м/с E), максимальний пік діастолічного наповнення лівого шлуночка під час систоли лівого передсердя (МК, м/с A), відношення E/A, тривалість фази ізоволюмічного розслаблення міокарда (IVRT), час уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення (DT).

Обстежені хворі на ЦД 2 методами природної класифікації (методами кластерного аналізу) були розділені на дві групи відносно до ступеня ризику розвитку діастолічної дисфункції: з помірним (група 1, $n=38$) та підвищеним (група 2, $n=64$) ризиком.

Порівняння середніх у виділених групах вказує на вірогідність відмінностей у цих групах. При порівнянні рівня лептину в 1, 2 і контрольній групах виявлено, що рівень лептину достовірно відрізнявся в усіх трьох групах (в групі контролю $7,59 \pm 0,35$ ($p < 0,05$); у 1 групі $12,68 \pm 0,7$ ($p < 0,05$); в 2 групі $22,65 \pm 0,49$ ($p < 0,05$)). При порівнянні рівня резистину в досліджуваних групах було виявлено, що рівень цього адипокіну в 2 групі ($13,19 \pm 0,18$ ($p < 0,05$)) достовірно відрізнявся від рівня цього показника в 1 і контрольній групах ($10,51 \pm 0,25$ і $10,06 \pm 0,35$ відповідно), проте рівень резистину в 1 і контрольній групах між собою достовірно не відрізнявся. Порівнюючи дані ехокардіографічних показників E/A, IVRT, DT в трьох групах відзначили, що середні цих показників достовірно відрізнялись у всіх трьох групах між собою: рівень E/A в групі контролю склав $1,4 \pm 0,075$ ($p < 0,05$), у 1 групі - $0,93 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), в 2 групі - $0,82 \pm 0,022$ ($p < 0,05$); рівень IVRT в групі контролю був рівний $79,75 \pm 1,73$ ($p < 0,05$), у 1 групі - $102,84 \pm 1,47$ ($p < 0,05$), в 2 групі -

106,44±0,94 ($p<0,05$). Середній рівень DT склав в групі контролю 182,2±3,68 ($p<0,05$), у 1 групі - 232,47±3,54 ($p<0,05$), в 2 групі - 239,75±2,25 ($p<0,05$).

2 група хворих визначалася як група з підвищеним ступенем ризику розвитку діастолічної дисфункції. Дослідження кореляційних залежностей у цій групі між показниками діастолічної функції, такими як E/A, IVRT, DT та IMT, лептином і резистином показало наявність достовірного негативного зв'язку між E/A і зазначеними показниками (наприклад, коефіцієнт Спірмена між E/A і лептином дорівнює -0,25 ($p<0,05$), а коефіцієнт Спірмена між E/A і резистином - -0,24 ($p<0,05$)), і достовірного позитивного зв'язку між IVRT, DT і зазначеними показниками (наприклад, коефіцієнт Спірмена між DT і лептином дорівнює 0,3 ($p<0,05$), а між DT і резистином - 0,256 ($p<0,05$)).

Однак значення коефіцієнтів кореляції були малими ($R<0,4$), що за шкалою Чеддока відповідає слабкому зв'язку. Тому в дослідженні використана множинна кореляція - множинна регресія.

Результати множинної регресії можна привести у вигляді рівняння регресії і коефіцієнта детермінації R^2 , який відображає ступінь адекватності регресійної моделі. Як показники діастолічної функції були вибрані E/A і DT. Відповідно рівняння регресії для них мають вигляд:

$$E/A = 1,53 - 0,0055 \text{ "Вік"} - 0,007 \text{ "Лептин"} - 0,33 \text{ "ОТ/ОС"}$$

$$DT = 162,9 + 0,329 \text{ "Резистин"} + 0,63 \text{ "Вік"} + 0,49 \text{ "ХС ЛПНЩ"}$$

При цьому коефіцієнт детермінації R^2 в першому випадку дорівнював 0,62, і в другому - 0,65. Це вказує на гарну адекватність регресійної моделі, тобто 62 % і 65 % змін у залежних змінних (E/A та DT) обумовлені впливом показників лептину та резистину.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики розвитку діастолічної дисфункції у хворих на цукровий діабет типу 2 з підвищеною масою тіла та ожирінням, який включає порівняння змін відношення максимальної швидкості в піку Е до максимальної швидкості в піку А (E/A) і часу уповільнення раннього діастолічного потоку (DT) при ехокардіографії трансмітрального кровотоку, який **відрізняється** тим, що у хворих на цукровий діабет типу 2 з підвищеною масою тіла та ожирінням, коли показник E/A знаходиться в границях норми або підвищений до попереднього, додатково в сироватці крові хворого імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів "DRG" визначають вміст лептину і, при відхиленні вмісту лептину від контрольних значень та при підвищенні рівня DT, діагностують розвиток діастолічної дисфункції; коли показник DT знаходиться в границях норми або знижений до попереднього, додатково в сироватці крові імуноферментним сендвіч-методом за допомогою набору реактивів "BioVendor" визначають вміст резистину і при відхиленні вмісту резистину від контрольних значень та зниженні рівня E/A діагностують розвиток діастолічної дисфункції.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601