



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 78303

(13) U

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2012 11585**

(22) Дата подання заявки: **08.10.2012**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **11.03.2013**

(46) Публікація відомостей **11.03.2013, Бюл.№ 5**
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Сокольнікова Неля Володимирівна (UA),
Журавльова Лариса Володимирівна
(UA),
Котовщикова Наталя Миколаївна (UA),
Александрова Надія Костянтинівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)**

(74) Представник:

Свтушенко Тамара Григорівна

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

(57) Реферат:

Спосіб діагностики розвитку діабетичної кардіоміопатії у хворих на цукровий діабет типу 2 з підвищеною масою тіла та ожирінням включає визначення рівня прозапальних інтерлейкінів ІЛ-6 та ІЛ-1 β . У хворих на цукровий діабет 2 типу з підвищеною масою тіла та ожирінням рівень цих інтерлейкінів визначають в сироватці крові хворого імуноферментним методом за допомогою набору реактивів "Вектор-Бест" і діабетичну кардіоміопатію діагностують у хворих з підвищеною масою тіла при рівні ІЛ-1 β 11,34 \pm 0,25 пг/мл, а ІЛ-6 - 10,7 \pm 0,27 пг/мл; у хворих з ожирінням діабетичну кардіоміопатію діагностують при рівні ІЛ-1 β 14,76 \pm 0,28 пг/мл та рівні ІЛ-6 - 13,28 \pm 0,27 пг/мл.

UA 78303 U

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

Діабетична кардіоміопатія - це патологія серцевого м'яза у хворих на цукровий діабет, непов'язана з віком, артеріальною гіпертензією, клапанними пороками серця, гіперліпідемією і патологією коронарних судин, що проявляється широким спектром біохімічних, а також структурних порушень, які приводять згодом до систолічної і діастолічної дисфункції, а в завершенні - до застійної серцевої недостатності. Таким чином, цукровий діабет є незалежною причиною ураження серцевого м'яза - діабетичної кардіоміопатії [Rijzewijk L.J. Altered Myocardial Substrate Metabolism and Decreased Diastolic Function in Nonischemic Human Diabetic Cardiomyopathy / Rijzewijk L.J., van der Meer R.W., Lamb H.J., et al. // J. Am. Coll. Cardiol.-2009. - Vol. 54, № 16. - P. 1524-32].

Цукровий діабет типу 2 - це метаболічне захворювання, яке характеризується хронічною гіперглікемією, яка розвивається в результаті порушення секреції інсуліну або механізмів його взаємодії з клітинами тканин. При ЦД-2 погіршується стан як коронарних артерій, так і міокарда внаслідок розвитку специфічних для діабету мікроангіопатії, макроангіопатії, метаболічних порушень та діабетичної автономної нейропатії [Radermecker R.P. Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Results of ACCORD, ADVANCE and VA-Diabetes trials / Radermecker R.P., Philips J.C., Jandrian B. et al. // Rev. Med. Liege.-2008. - Vol. 63 (7-8). - P. 511-518].

Значну роль у розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД-2 відіграє також надмірна вага тіла. Роль абдомінального ожиріння в розвитку кардіоміопатії у хворих на ЦД-2 визначається зміною метаболізму вісцеральної жирової тканини, в результаті чого підвищується рівень чинників, що посилюють ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. До цих чинників належить перенавантаження об'ємом, збільшенням відкладанням жирової тканини під епікардом обох шлуночків і у поверхневих шарах міокарда, що з часом приводить до атрофії кардіоміоцитів та заміщення їх жировою та сполучною тканиною, що й призводить до діастолічної дисфункції, 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 [Сергієнко В.О. Патогенез діабетичної кардіоміопатії / В.О. Сергієнко, О.О. Сергієнко, Єфімов А.С. // Журн. АМН України.-2010. - Т. 16, №2. - С. 225-244; Дедов І.І. Инсулиновая резистентность и роль гормонов жировой ткани в развитии сахарного диабета. Пособие для врачей / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин, Г.Г. Мамаева и др. -2005. - С. 7-34].

Відомо, що регуляцію основних функцій організму в нормі і при патологічних станах разом з іншими системами здійснює численна група цитокінів, зокрема інтерлейкіни. До групи прозапальних інтерлейкінів, що беруть безпосередню участь у патогенезі серцево-судинних захворювань за рахунок цитотоксичної дії на міокард, належать інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6). Згідно з даними експериментальних досліджень, ІЛ-1 β пригнічує скорочувальну здатність міокарда *in vitro* у моделях ізольованого серця і в культурі кардіоміоцитів, індукує апоптоз кардіоміоцитів, порушує функцію серцевого м'яза при серцевій недостатності. ІЛ-1 β здатний швидко пригнічувати потенціал-залежний кальцієвий канал в кардіоміоцитах шлуночка щурів і скорочувальну функцію міокарда. ІЛ-6 - це прозапальний цитокін, який виробляється багатьма типами клітин: фібробластами, ендотеліоцитами, моноцитами, адипоцитами тощо. У мишей, які споживають багато жирів, підвищена продукція ІЛ-6 жировою тканиною спричиняє інсулінорезистентність у печінці. Експериментальні дані були підтверджені клінічними дослідженнями. У пацієнтів з підвищеною вагою середня концентрація ІЛ-6 у портальній вені була на 50 % вище, ніж у променевій артерії; а концентрація ІЛ-6 у портальній вені мала прямий кореляційний зв'язок з рівнем С-реактивного білка у крові. Ці дані свідчать, що вісцеральна жирова тканина є важливим джерелом ІЛ-6, а також вказують на потенційний зв'язок між вісцеральним жиром, запаленням та інсулінорезистентністю. Таким чином, визначення рівня прозапальних інтерлейкінів є специфічним діагностичним заходом в прогнозуванні розвитку серцево-судинних захворювань, в тому числі у хворих на ЦД-2 [Ковалева О.Н. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова, СВ. Демьянец // X., 2007. - С. 4-90; Гирін В.В. / Участь цитокінового механізму у формуванні цукрового діабету 1 типу / В.В. Гирін // Клінічна медицина.-2009. - № 1 - С. 28-30].

Даний спосіб діагностики розвитку діабетичної кардіоміопатії у хворих на ЦД є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

В основу корисної моделі поставлено задачу розширення арсеналу способів діагностики розвитку діабетичної кардіоміопатії у хворих на ЦД-2 з підвищеною масою тіла та ожирінням.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі діагностики розвитку діабетичної кардіоміопатії, який включає визначення рівня прозапальних інтерлейкінів ІЛ-6 та ІЛ-1 β , згідно з корисною моделлю, у хворих на цукровий діабет 2 типу з підвищеною масою тіла та ожирінням рівень цих інтерлейкінів визначають в сироватці крові хворого імуноферментним методом за допомогою набору реактивів "Вектор-Бест" і діабетичну кардіоміопатію діагностують у хворих з підвищеною масою тіла при рівні ІЛ-1 β 11,34 \pm 0,25 пг/мл, а ІЛ-6-10,7 \pm 0,27 пг/мл; у хворих з ожирінням діабетичну кардіоміопатію діагностують при рівні ІЛ-1 β 14,76 \pm 0,28 пг/мл та рівні ІЛ-6-13,28 \pm 0,27 пг/мл.

Технічний ефект способу обумовлений тим, що в регуляції функцій організму хворих на ЦД-2 з підвищеною масою тіла та ожирінням разом з іншими системами беруть участь інтерлейкіни, зокрема ІЛ-6 та ІЛ-1 β .

Спосіб виконують наступним чином.

У хворих на цукровий діабет 2 типу з підвищеною масою тіла та ожирінням рівень інтерлейкінів ІЛ-6 та ІЛ-1 β визначають в сироватці крові хворого імуноферментним методом за допомогою набору реактивів "Вектор-Бест". У хворих з підвищеною масою тіла діабетичну кардіоміопатію діагностують при рівні ІЛ-1 β 11,34 \pm 0,25 пг/мл, а ІЛ-6-10,7 \pm 0,27 пг/мл. У хворих з ожирінням діабетичну кардіоміопатію діагностують при рівні ІЛ-1 β 14,76 \pm 0,28 пг/мл та рівні ІЛ-6-13,28 \pm 0,27 пг/мл.

Якісні та кількісні критерії способу, що заявляється, встановлені експериментально.

Було обстежено 102 хворих на ЦД-2 з давністю діабету від 1 до 9 років середньої тяжкості без тяжких діабетичних ускладнень. До контрольної групи було включено 20 практично здорових осіб, порівняних за віком і статтю.

Найбільш інформативним показником для віднесення хворого на ЦД-2 до помірної або підвищеної групи ризику є значення індексу маси тіла (ІМТ). У обстежуваних хворих ІМТ визначали за формулою: $ІМТ (кг/м^2) = \text{маса (кг)}/\text{зріст (м)}^2$, для чого були виміряні маса тіла, зріст, окружність талії та стегон кожного хворого. При значеннях ІМТ менше 28,5 кг/м² і середньогемодинамічного артеріального тиску (СГАТ) менше 97,38 мм рт. ст. хворих відносили до помірної групи ризику. До групи підвищеного ризику відносили хворих з ІМТ більше 28,5 кг/м² і СГАТ більше 97,38 мм рт. ст.

Таким чином, всі обстежені хворі були розділені на групи: 1 група (n=38)
- хворі з помірним ризиком розвитку діабетичної кардіоміопатії, 2 група (n=64)
- хворі з підвищеним ризиком розвитку діабетичної кардіоміопатії.

Ехокардіографічним способом за загальноновизнаною методикою відповідно до рекомендацій Американського кардіографічного товариства у всіх обстежуваних визначали показники діастолічної функції: максимальний пік діастолічного наповнення під час швидкого наповнення лівого шлуночка Е, максимальний пік діастолічного наповнення лівого шлуночка під час систоли лівого передсердя А, відношення Е/А, тривалість фази ізовольомічного розслаблення міокарда ІVRT, час уповільнення кровотоку раннього діастолічного наповнення DT.

Порівнюючи дані ехокардіографічних показників діастолічної функції Е/А, ІVRT, DT в трьох групах встановили, що середні цих показників достовірно відрізнялись у всіх трьох групах між собою: рівень Е/А в групі контролю склав 1,4 \pm 0,075, у 1 групі - 0,93 \pm 0,04, в 2 групі - 0,82 \pm 0,022; рівень ІVRT (мс) в групі контролю становив 79,75 \pm 1,73, у 1 групі - 102,84 \pm 1,47, в 2 групі - 106,44 \pm 0,94. Середній рівень DT (мс) склав в групі контролю 182,2 \pm 3,68, у 1 групі - 232,47 \pm 3,54, в 2 групі - 239,75 \pm 2,25.

Вміст ІЛ-1 β та ІЛ-6 визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів "Вектор-Бест".

При обстеженні хворих рівень ІЛ-1 β (пг/мл) склав в 1 групі 11,34 \pm 0,25, в 2 групі - 14,76 \pm 0,28; рівень ІЛ-6 (пг/мл) в 1 групі склав 10,7 \pm 0,27, в 2 групі - 13,28 \pm 0,27. Порівняння середніх ІЛ-1 β й ІЛ-6 у досліджуваних групах вказує на достовірність відмінностей у цих групах (таблиця).

Середні значення досліджуваних інтерлейкінів у групах

Досліджувані показники	Група контролю (n=20)	Група 1 (n=38)	Група 2 (n=64)
ІЛ-1 β , пг/мл	8,12 \pm 0,24	11,34 \pm 0,25*	14,76 \pm 0,28*/**
ІЛ-6, пг/мл	8,83 \pm 0,22	10,7 \pm 0,27*	13,28 \pm 0,27*/**

Примітка:

* - достовірно ($p < 0,05$) відрізняється від групи контролю

*/** - достовірно ($p < 0,05$) відрізняється від 1 групи і групи контролю.

- 5 Було виявлено, що у хворих 1 групи помірно підвищуються рівні ІЛ-1 β та ІЛ-6 у порівнянні до контролю. У хворих 2 групи рівні прозапальних інтерлейкінів продовжували підвищуватися. Встановлено, що у хворих на ЦД-2 з ІМТ більше 28,5 кг/м² та СГАТ більше 97,38 додатковим чинником розвитку діабетичної кардіоміопатії є підвищення вмісту ІЛ-1 β і ІЛ-6.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 Спосіб діагностики розвитку діабетичної кардіоміопатії у хворих на цукровий діабет типу 2 з підвищеною масою тіла та ожирінням, який включає визначення рівня прозапальних інтерлейкінів ІЛ-6 та ІЛ-1 β , який **відрізняється** тим, що у хворих на цукровий діабет 2 типу з підвищеною масою тіла та ожирінням рівень цих інтерлейкінів визначають в сироватці крові хворого імуноферментним методом за допомогою набору реактивів "Вектор-Бест" і діабетичну
- 15 кардіоміопатію діагностують у хворих з підвищеною масою тіла при рівні ІЛ-1 β 11,34 \pm 0,25 пг/мл, а ІЛ-6 - 10,7 \pm 0,27 пг/мл; у хворих з ожирінням діабетичну кардіоміопатію діагностують при рівні ІЛ-1 β 14,76 \pm 0,28 пг/мл та рівні ІЛ-6 - 13,28 \pm 0,27 пг/мл.

Комп'ютерна верстка Л.Литвиненко

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