



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **81445** (13) **U**
(51) МПК
A61B 5/0205 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2013 01818	(72) Винахідник(и):	Соколова Любов Костянтинівна (UA)
(22) Дата подання заявки:	14.02.2013	(73) Власник(и):	ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ІМ. В.П. КОМІСАРЕНКА НАМН УКРАЇНИ", вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.06.2013		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.06.2013, Бюл.№ 12		

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ І ПРОГРЕСУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування розвитку і прогресування ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу включає визначення прозапального інтерлейкіну-6 і інсулінорезистентності як факторів ризику прогресування ІХС. При цьому додатково визначають рівень прозапального С-реактивного білка, показники ліпідного, вуглеводного обміну, виявляють рівень лептину, враховують вік хворого, наявність або відсутність інсулінотерапії, отримують за допомогою дискримінантного аналізу формулу для виявлення ризику та формулу прогресування ТХС зі стандартизованими коефіцієнтами найбільш інформативних показників, прораховують отримані показники факторів конкретного пацієнта за обома формулами і визначають ризик розвитку або ж прогресування ІХС за найбільшим значенням, отриманим в тій чи іншій формулі.

UA 81445 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а зокрема - кардіології та ендокринології і може застосовуватись для прогнозування розвитку і прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу.

Кардіоваскулярна патологія при ЦД стає основним об'єктом уваги для клінічної медицини. Наявність ЦД в 3-4 рази збільшує ризик серцево-судинних захворювань, які є основною причиною смерті пацієнтів. На сьогоднішній день не існує точного та достовірного способу прогнозування ризику розвитку та прогресування ІХС у хворих на ЦД 2 типу.

Відомий ряд способів прогнозування розвитку ІХС, які полягають у застосуванні емпіричним шляхом підібраних факторів ризику у складі крові [Пат. № 50185 U Україна, МПК G01N 33/53, A61B 5/026, опубл. 25.05.2010]; шляхом холтеровського моніторингу електрокардіограми [Пат. № 71587 U Україна, МПК A61B 5/02, опубл. 25.07.2012; Пат. № 67002 U Україна, МПК A61B 5/0402, опубл. 25.01.2012]; визначенням незалежних предикторів дестабілізації перебігу ІХС та на цій основі розробки прогностичної шкали визначення подальшого перебігу [Пат. №49652 U Україна, МПК A61B 5/00, G01N 33/48, опубл. 11.05.2010].

Дані способи дозволяють підвищити прогнозування розвитку ІХС, проте не враховують наявність ЦД 2 типу та його вплив на розвиток та перебіг цього захворювання.

Відомі і способи прогнозування розвитку та перебігу ІХС на тлі ЦД 2 типу, за фазовим картографуванням зразка крові людини та оцінкою змін координатної структури фазових зображень [Пат. № 54105 U Україна, МПК G01N 33/92, A61B 5/00, опубл. 25.10.2010]; шляхом визначення та оцінки показників, що характеризують стан ліпідного обміну та реологічних властивостей крові [Ефимов А.С. Влияние сахарного диабета на течение ишемической болезни сердца / А.С. Ефимов, Л.К. Соколова, М.Ю. Соколов // Журнал АМН України.-2002. - Т. 8, № 2. - С. 355-365]; шляхом оцінки порушень показників систолічно-діастолічної функції серця [Корсак Ю.В. Порушення функції серця при ЦД 2 типу у поєднанні з різними формами ІХС // Буковинський мед. Вісник.-2006. - Т. 10, № 1. - С. 41-42]

Проте і ці способи мають недоліки, оскільки не враховують комплекс факторів ризику, що призводять до розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД, що знижує їх прогностичне значення. Відомо, що у хворих на ЦД 2 типу саме поєднання декількох факторів має важливе значення для розвитку кардіальної патології.

Як найближчий аналог авторами взятий спосіб прогнозування ІХС в поєднанні з ЦД 2 типу за визначенням порушення активності ліпоцитокінів - фактора некрозу пухлин - а (ФНП-а) та прозапального інтерлейкіну -6 (ІЛ-6), які утворюються в жировій тканині і відіграють одну з ключових ролей у патогенезі ЦД 2 типу і його судинних ускладнень та виявленням інсулінорезистентності [Балаболкин М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений: руководство для врачей / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремнинская. - М.: Медицина, 2005.-512 с.].

Проте, і в даному способі беруть до уваги тільки окремі фактори в розвитку ІХС у хворих на ЦД 2 типу, що знижує його як інформативність, так і достовірність, та не дозволяє свідчити щодо прогресування ІХС у хворих на ЦД 2 типу.

В основу даної корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб прогнозування розвитку і прогресування ІХС у хворих на ЦД 2 типу шляхом визначення факторів ризику та дослідження їх із застосуванням дискримінантного аналізу, що дозволить отримати достовірні дані щодо розвитку кардіальної патології, точності прогнозування (85 %) прогресування ІХС у хворих на ЦД 2 типу, надасть можливість своєчасно призначити патогенетично об'ґрунтовану терапію, яка гальмуватиме прогресування захворювання.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі, що включає визначення прозапального інтерлейкіну-6 і інсулінорезистентності як факторів ризику прогресування ІХС, згідно з корисною моделлю, додатково визначають рівень прозапального С-реактивного білка, показники ліпідного, вуглеводного обміну, виявляють рівень лептину, враховують вік хворого, наявність або відсутність інсулінотерапії, отримують за допомогою дискримінантного аналізу формулу для виявлення ризику та формулу прогресування ІХС зі стандартизованими коефіцієнтами найбільш інформативних показників:

$$Фр=0,17 \times ІЛ6-1,31 \times ЛПНЩ+6,59 \times НбА1С+10,88 \times інсулінотерапія+62,62 \times ЛПВЩ+1,68 \times СРБ+1,11 \times вік+3,75 \times Т-0,14 \times лептин - 175,91;$$

$$Фп=0,28 \times ІЛ6-1,17 \times ЛПНЩ+7,06 \times НбА1С+9,97 \times інсулінотерапія+59,84 \times ЛПВЩ+1,92 \times СРБ+1,18 \times вік+4,6 \times ТГ-0,16 \times лептин - 187,03,$$

де $Фр$ - величина ризику розвитку ІХС, $Фп$ - величина прогресування, ІЛ-6 прозапальний інтерлейкін-6, ЛПНЩ - ліпопротеїди низької щільності, ЛПВЩ - ліпопротеїди високої щільності, НбА1С - глікозильований гемоглобін, СРБ - С - реактивний білок, ТГ - тригліцериди; прораховують отримані показники факторів конкретного пацієнта за обома формулами і

визначають ризик розвитку або ж прогресування ІХС за найбільшим значенням отриманим в тій чи іншій формулі.

До даного рішення автори прийшли, обстежуючи хворих на ЦД 2 типу, а також на ЦД 2 типу та ІХС. Виявлено, що найбільш вірогідними факторами ризику розвитку ІХС можуть бути:

5 вуглеводний обмін (HbA1C); ліпідний обмін (ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ); рівень лептину; прозапальні фактори (ІЛ-6, СРБ); вік хворого і відсутність або наявність інсулінотерапії. За допомогою дискримінантного аналізу цих факторів отримані формули зі стандартизованими коефіцієнтами найбільш інформативних показників.

10 Підставляючи у формули показники факторів конкретного пацієнта, визначають ризик розвитку або ж прогресування ІХС при ЦД2 типу.

За даним способом обстежено 148 хворих на ЦД 2 типу. Серед них 42 особи після розрахунку показників факторів ризику за формулами дискримінантного аналізу потрапили в групу ризику розвитку ІХС для подальшого спостереження. 106 хворих віднесені до групи прогресування ІХС. Хворим проведено відповідне лікування для гальмування прогресування

15 ІХС. Можливість здійснення запропонованого способу підтверджується клінічними прикладами.

Приклад 1.

Хвора М., 52 роки. Госпіталізована в діабетологічне відділення клініки ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМІ України" з діагнозом "Цукровий

20 діабет 2 типу, стан декомпенсації". Знаходиться на пероральній цукрознижувачій терапії. Пацієнтці за розробленим способом призначено дослідження - вуглеводного обміну (HbA1C); ліпідного обміну (ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ); рівню лептину; прозапальних факторів (ІЛ-6, СРБ); Виявлено: ЛПНЩ 3,4 ммоль/л, ЛПВЩ 1,0 ммоль/л, тригліцериди 1,3 ммоль/л. HbA1C 9,0 %, С-реактивний білок 2,3 мг/л, ІЛ-6 1,0 пг/мл, лептин 11,8 нг/мл.

25 Отримані дані (факторів ризику) пацієнтки підставлені та прораховані за двома формулами:

$$Fr=0,17 \times 1,0 - 1,31 \times 3,4 + 6,59 \times 9,0 + 62,62 \times 1,0 + 1,68 \times 2,3 + 1,11 \times 52 + 3,75 \times 1,3 - 0,14 \times 11,8 - 175,91;$$

Fr=6,6.

$$Fp=0,28 \times 1,0 - 1,17 \times 3,4 + 7,06 \times 9,0 + 59,84 \times 1,0 + 1,92 \times 2,3 + 1,18 \times 52 + 3 - 0,16 \times 11,8 - 187,03; Fp=1,3.$$

Оскільки, показник Fr більший показника Fp у хворої немає високого ризику розвитку

30 серцево-судинної патології. Хвора віднесена до групи ризику розвитку ІХС для подальшого спостереження.

Приклад 2.

Хворий Л., 60 років. Знаходиться на лікуванні в діабетологічному відділенні клініки ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМІ України" з діагнозом

35 "Цукровий діабет 2 типу, стан субкомпенсації". Хворий на інсулінотерапії протягом 5 років.

При обстеженні за розробленим способом: ЛПНЩ 5,0 ммоль/л, ЛПВЩ 1,0 ммоль/л, ТГ 2,3 ммоль/л., HbA1C 7,0 %, СРБ 7,3 мг/л, ІЛ-6 2,0 пг/мл, лептин 11,1 нг/мл. Отримані дані (факторів ризику) пацієнта підставлені та прораховані за двома формулами:

$$Fr=0,17 \times 2,0 - 1,31 \times 5,0 + 6,59 \times 7,0 + 10,88 \times \text{інсулінотерапія} + 62,62 \times 1,0 + 1,68 \times 7,3 + 1,11 \times 60 + 3,75 \times 2,3 - 0,14 \times 11,1 - 175,91; Fr=13,4.$$

$$Fp=0,28 \times 2,0 - 1,17 \times 5,0 + 7,06 \times 7,0 + 9,97 \times \text{інсулінотерапія} + 59,84 \times 1,0 + 1,92 \times 7,3 + 1,18 \times 60 + 4,6 \times 2,3 - 0,16 \times 11,1 - 187,03; Fp=20,3.$$

В даному випадку, показник Fr менший показника Fp. Тобто, у хворого існує високий ризик

45 прогресування гострих серцево-судинних ускладнень. Призначена відповідна серцево-судинна терапія для гальмування прогресування ІХС.

Таким чином, спосіб прогнозування розвитку і прогресування ІХС у хворих на ЦД 2 типу є ефективним і рекомендується для використання в клінічній практиці.

50 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування розвитку і прогресування ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу, що включає визначення прозапального інтерлейкіну-6 і інсулінорезистентності як факторів ризику прогресування ІХС, який **відрізняється** тим, що додатково визначають рівень

55 прозапального С-реактивного білка, показники ліпідного, вуглеводного обміну, виявляють рівень лептину, враховують вік хворого, наявність або відсутність інсулінотерапії, отримують за допомогою дискримінантного аналізу формулу для виявлення ризику та формулу прогресування ІХС зі стандартизованими коефіцієнтами найбільш інформативних показників:

$\Phi p = 0,17 \times \text{ІЛ-6} -$

$1,31 \times \text{ЛПНЩ} + 6,59 \times \text{HbA1C} + 10,88 \times \text{інсулінотерапія} + 62,62 \times \text{ЛПВЩ} + 1,68 \times \text{СРБ} + 1,11 \times \text{вік} + 3,75 \times \text{ТГ} -$
 $0,14 \times \text{лептин} - 175,91;$

$\Phi п = 0,28 \times \text{ІЛ-6} -$

5 $1,17 \times \text{ЛПНЩ} + 7,06 \times \text{HbA1C} + 9,97 \times \text{інсулінотерапія} + 59,84 \times \text{ЛПВЩ} + 1,92 \times \text{СРБ} + 1,18 \times \text{вік} + 4,6 \times \text{ТГ} -$
 $0,16 \times \text{лептин} - 187,03,$

де Φp - величина ризику розвитку ІХС, $\Phi п$ - величина прогресування, ІЛ-6 - прозапальний інтерлейкін-6, ЛПНЩ - ліпопротеїди низької щільності, ЛПВЩ - ліпопротеїди високої щільності, HbA1C - глікозильований гемоглобін, СРБ - прозапальний С-реактивний білок, ТГ -

10 тригліцериди; прораховують отримані показники факторів конкретного пацієнта за обома формулами і визначають ризик розвитку або ж прогресування ІХС за найбільшим значенням отриманим в тій чи іншій формулі.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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