



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **82395** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
G01N 33/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 03171	(72) Винахідник(и): Трифорова Наталія Сергіївна (UA), Біловол Олександр Миколайович (UA), Кравчун Павло Григорович (UA)
(22) Дата подання заявки: 15.03.2013	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.07.2013	(74) Представник: Євтушенко Тамара Григорівна
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2013, Бюл.№ 14	

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ПІДВИЩЕННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ ІЗ СУКУПНИМ ПЕРЕБІГОМ НЕСТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ І ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики підвищення кардіоваскулярного ризику у хворих із сукупним перебігом нестабільної стенокардії і цукрового діабету 2 типу включає біохімічні дослідження. Визначають вміст глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у цільній крові фотометричним методом, рівень глюкози визначають глюкозооксидатним методом у капілярній крові натще, рівень інсуліну в сироватці крові визначають імуноферментним методом, інсулінорезистентність (IP) визначають із використанням індексу НОМО, рівні загального холестерину (ЗХС) і ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) визначають пероксидазним методом у сироватці крові, рівень тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові визначають ферментативним колориметричним методом. Розраховують індекс маси тіла (ІМТ) і коефіцієнт атерогенності (КА) стандартними методами й при підвищенні рівнів глюкози, HbA1c, інсуліну, ЗХС, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності, ТГ, КА й зниженні рівня холестерину ЛПВЩ по відношенню до контрольних цифр цих показників для хворих нестабільною стенокардією без цукрового діабету, на фоні наростання IP, діагностують підвищення кардіоваскулярного ризику.

UA 82395 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до внутрішніх хвороб, і може бути використаною для діагностики підвищення кардіоваскулярного ризику у хворих із сукупним перебігом нестабільної стенокардії і цукрового діабету 2 типу.

Ішемічна хвороба серця - це поразка міокарда, викликана порушенням кровотоку в коронарних артеріях. Одним із проявів ішемічної хвороби серця є нестабільна стенокардія. Коморбідні стани, такі як цукровий діабет, погіршують перебіг і прогноз ішемічної хвороби серця. Нестабільна стенокардія, як прояв ішемічної хвороби серця, і порушення вуглеводного обміну патогенетично взаємозалежні і є наслідком інсулінорезистентності [Шестакова М.В. Артериальна гіпертонія при сахарному діабеті: епідеміологія, патогенез и стандарты лечения./ М.В. Шестакова // Consilium medicum. - 2011. - № 3 (2). - С. 83-86; Кравчун Н.О. Роль окремих компонентів метаболічного синдрому у розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2-го типу/ Н.О. Кравчун // Ендокринологія.-2005. - Т. 10, № 2. - С. 156-164].

Найбільш доступним способом діагностики підвищення кардіоваскулярного ризику шляхом оцінки стану кардіогемодинаміки, інсулінорезистентності, вуглеводного та ліпідного профілю у хворих із сукупним перебігом нестабільної стенокардії (НС) і цукрового діабету (ЦД) 2 типу є біохімічні дослідження [Біловол О.М. Основи діагностики, лікування та профілактики основних кардіологічних захворювань: в 2 ч. / О.М. Біловол, П.Г. Кравчун. - Харків: ХНМУ, 2009. - Ч. 1. - 402 с.; Кравчун П.Г. Нестабільна стенокардія: клініка, діагностика, диференційне лікування: в 3 ч. / П.Г. Кравчун, О.М. Шелест. - Харків: ХНМУ, 2006. - Ч. 1. - 267 с.].

Даний спосіб діагностики підвищення кардіоваскулярного ризику у хворих із сукупним перебігом нестабільної стенокардії і цукрового діабету 2 типу є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю й результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

В основу корисної моделі поставлено задачу підвищення ефективності діагностики збільшення кардіоваскулярного ризику у хворих із сукупним перебігом нестабільної стенокардії і цукрового діабету 2 типу шляхом виділення найбільш специфічних для цієї категорії хворих факторів кардіоваскулярного ризику.

Поставлену задачу вирішують тим, що у відомому способі діагностики підвищення кардіоваскулярного ризику у хворих із сукупним перебігом нестабільної стенокардії і цукрового діабету 2 типу, який включає біохімічні дослідження, згідно з корисною моделлю, визначають вміст глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у цільній крові фотометричним методом, рівень глюкози визначають глюкозооксидатним методом у капілярній крові натще, рівень інсуліну в сироватці крові визначають імуноферментним методом, інсулінорезистентність (IP) визначають із використанням індексу НОМО, рівні загального холестерину (ЗХС) і ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) визначають пероксидазним методом у сироватці крові, рівень тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові визначають ферментативним колориметричним методом, розраховують індекс маси тіла (ІМТ) і коефіцієнт атерогенності (КА) стандартними методами й при підвищенні рівнів глюкози, HbA1c, інсуліну, ЗХС, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), ТГ, КА й зниженні рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) по відношенню до контрольних цифр цих показників для хворих нестабільною стенокардією без цукрового діабету, на фоні наростання IP, діагностують підвищення кардіоваскулярного ризику.

Технічний ефект корисної моделі, а саме підвищення ефективності діагностики збільшення кардіоваскулярного ризику у хворих із сукупним перебігом нестабільної стенокардії і цукрового діабету 2 типу, обумовлений синергізмом виконуваних досліджень, умовами, при яких вони виконуються, а також результатів, отриманих для даної категорії хворих.

Спосіб виконують наступним чином: у хворих при сукупному перебігу нестабільної стенокардії і цукрового діабету 2 типу визначають вміст HbA1c у цільній крові фотометричним методом, рівень глюкози визначають глюкозооксидатним методом у капілярній крові натще, рівень інсуліну в сироватці крові визначають імуноферментним методом, IP визначають із використанням індексу НОМО, рівні ЗХС і ЛПВЩ визначають пероксидазним методом у сироватці крові, рівень ТГ у сироватці крові визначають ферментативним колориметричним методом, розраховують індекс маси тіла й коефіцієнт атерогенності стандартними методами. І при підвищенні рівнів глюкози, HbA1c, інсуліну, ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ, КА й зниженні рівня ХС ЛПВЩ по відношенню до контрольних цифр цих показників для хворих нестабільною стенокардією без цукрового діабету, на фоні наростання інсулінорезистентності, діагностують підвищення кардіоваскулярного ризику.

Ефективність способу доведена клініко-лабораторними дослідженнями.

Обстежено 104 хворих НС, що знаходилися на лікуванні в інфарктному відділенні. Всі хворі НС були розділені на 2 групи: 1 - склали хворі НС з ЦД 2 типу ($n = 60$), 2 - склали хворі з НС без ЦД 2 типу ($n = 44$). Середній вік хворих склав $65,6 \pm 7,4$ років. Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб. Діагноз НС і ЦД верифікували відповідно до діючих критеріїв.

5 Всім пацієнтам із НС і відносно здоровим волонтерам у стаціонарі виконували обов'язкові методи дослідження ((наказ № 436 від 03.07.2006 р. МОЗ України "Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом без елевачії ST").

Визначення вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у цільній крові виконували фотометричним методом за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням комерційної тест-системи фірми "Реагент" (Україна) відповідно до прикладеної інструкції.

10 Рівень глюкози визначали глюкозооксидантним методом у капілярній крові, узятій натще. Нормальним вважався рівень глюкози 3,3-5,5 ммоль/л. При значенні даного показника більше 5,6 ммоль/л, виявленому після дворазового виміру протягом 2-3 днів, призначалася консультація ендокринолога.

15 Рівень інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору "ELISA" (США). Очікуваний діапазон значень інсуліну в нормі 2,0-25,0 мкОД/мл.

Для визначення ІР використовували індекс HOMA (homeostasis model assessment). Цей критерій був запропонований на підставі визначення рівня верхнього квартиля розподілу даних у дослідженні NHANES III [Ford E.S. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions./ E.S. Ford, W.H. Giles // Diabetes Care. - 2003. - Vol. 26, № 3. - P. 575-581]. Ознакою ІР вважалось значення індексу HOMA більше 2,68.

Для характеристики маси тіла використовували індекс маси тіла (ІМТ), який розраховується як відношення маси тіла (кг) до росту (m^2).

25 Визначення рівня ЗХС і ЛПВЩ виконували пероксидазним методом з використанням набору реактивів "Cholesterol Liquicolor" (фірма "Human", Німеччина) у сироватці крові, стабілізованій гепарином і ЕДТА. Рівень ЛПВЩ < 0,9 ммоль/л у чоловіків і < 1,0 ммоль/л у жінок є критерієм гіпоальфахолестеринемії.

30 Рівень ТГ визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів "Triglycerides GPO" ("Human", Німеччина). Рівень ТГ 1,7 ммоль/л у сироватці крові вважали ознакою гіпертригліцеридемії.

Проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою:

$КА = (ЗХС - ЛПВЩ) : ЛПВЩ$.

Рівень ЛПДНЩ (ммоль/л) = $ТГ : 2,2 \times 0,45$.

Рівень ЛПНЩ (ммоль/л) = $ЗХС - (ЛПДНЩ + ЛПВЩ)$.

35 Отримані результати представлені у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення від середнього значення ($M \pm m$). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Оцінку розходжень між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Ст'юдента. Для аналізу кореляційних зв'язків обчислювали коефіцієнти кореляції Пірсона. Статистично достовірними вважали розходження при $p < 0,05$.

40 У результаті проведених досліджень було встановлено, що у хворих першої групи (НС+ЦД 2 типу, ($n = 60$)) вірогідно підвищувався рівень глюкози ($10,97 \pm 0,45$ ммоль/л у порівнянні з $5,54 \pm 0,15$ ммоль/л) крові в порівнянні з пацієнтами другої групи (НС без ЦД 2 типу, ($n = 30$)) і контрольної групи ($n = 25$) ($P < 0,05$).

45 Рівень інсуліну в сироватці крові вірогідно підвищувався ($27,10 \pm 0,80$ мкОД/мл у порівнянні з $18,09 \pm 1,24$ мкОД/мл і $9,54 \pm 0,56$ мкОД/мл) у осіб першої групи в порівнянні із другою й контрольною групами ($P < 0,05$).

При вивченні індексу HOMA отримані дані про достовірне його підвищення ($9,97 \pm 0,55$ у порівнянні з $4,20 \pm 0,22$ і $2,12 \pm 0,10$ відповідно) у хворих першої групи в порівнянні із другою й контрольною групою ($P < 0,05$).

50 При розподілі хворих залежно від наявності ЦД 2 типу просліджувалася чітка тенденція до погіршення вуглеводного обміну паралельно росту рівня глюкози крові у осіб із НС.

Ранжирування факторів, досліджуваних за ступенем потенціювання порушення вуглеводного обміну за допомогою t-критерію, встановило, що основним потенціатором ІР є ЦД 2 типу. Потім у порядку ієрархії йде НС.

55 Ці фактори по різному сполучалися в кожного хворого й викликали порушення вуглеводного обміну, що приводило до ІР і, як наслідок, підвищення кардіоваскулярного ризику.

60 Аналіз показників ліпідного профілю характеризувався підвищенням рівня ЗХС ($6,03 \pm 0,05$ ммоль/л відповідно $5,95 \pm 0,12$ ммоль/л у порівнянні з $5,35 \pm 0,04$ ммоль/л), ТГ ($1,46 \pm 0,06$ ммоль/л відповідно $1,21 \pm 0,11$ ммоль/л у порівнянні з $0,59 \pm 0,02$ ммоль/л), ХС ЛПНЩ ($4,15 \pm 0,05$ ммоль/л відповідно $4,09 \pm 0,12$ ммоль/л у порівнянні з $3,02 \pm 0,05$ ммоль/л), ХС ЛПДНЩ

($0,66 \pm 0,03$ ммоль/л відповідно $0,55 \pm 0,06$ ммоль/л у порівнянні з $0,34 \pm 0,01$ ммоль/л) і КА ($4,15 \pm 0,07$ і відповідно $3,82 \pm 0,13$ у порівнянні з $2,93 \pm 0,03$) у хворих першої групи й другої групи в порівнянні з контрольною групою ($P < 0,05$). По ХС ЛПВЩ відзначалася зворотна динаміка: цей показник знижувався у пацієнтів першої групи й другої групи ($1,15 \pm 0,01$ ммоль/л і $1,21 \pm 0,02$ ммоль/л у порівнянні з $1,24 \pm 0,01$ ммоль/л) у порівнянні з контрольною групою ($P < 0,05$).

За результатами дослідження у пацієнтів із ЦД 2 типу виявлено гіперінсулінемію й підвищення значення індексу НОМА у порівнянні з пацієнтами без ЦД, у яких рівень інсуліну залишався в межах норми.

Отримані дані про підвищення рівня глюкози, HbA1c, інсуліну, ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ, КА й зниження рівня ХС ЛПВЩ у хворих з НС із супутнім ЦД 2 типу на фоні наростання ІР свідчать про підвищення кардіоваскулярного ризику у даної категорії хворих.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики підвищення кардіоваскулярного ризику у хворих із сукупним перебігом нестабільної стенокардії і цукрового діабету 2 типу, що включає біохімічні дослідження, який **відрізняється** тим, що визначають вміст глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у цільній крові фотометричним методом, рівень глюкози визначають глюкозооксидатним методом у капілярній крові натще, рівень інсуліну в сироватці крові визначають імуноферментним методом, інсулінорезистентність (ІР) визначають із використанням індексу НОМО, рівні загального холестерину (ЗХС) і ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) визначають пероксидазним методом у сироватці крові, рівень тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові визначають ферментативним колориметричним методом, розраховують індекс маси тіла (ІМТ) і коефіцієнт атерогенності (КА) стандартними методами й при підвищенні рівнів глюкози, HbA1c, інсуліну, ЗХС, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності, ТГ, КА й зниженні рівня холестерину ЛПВЩ по відношенню до контрольних цифр цих показників для хворих нестабільною стенокардією без цукрового діабету, на фоні наростання ІР, діагностують підвищення кардіоваскулярного ризику.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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