



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119414** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61B 8/00
G01N 33/48 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2017 03243	(72) Винахідник(и):	Целуйко Віра Йосипівна (UA), Дагхар Самауіль (UA), Бутко Олена Олександрівна (UA)
(22) Дата подання заявки:	05.04.2017	(73) Власник(и):	ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.09.2017		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.09.2017, Бюл.№ 18		

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ МОЖЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТРОФІЧНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ

(57) Реферат:

Спосіб визначення можливого перебігу гіпертрофічної кардіоміопатії здійснюють шляхом проведення ехокардіографії. Визначають тяжкість СН(I-IVOK) за результатом 6-ти хвилинного тесту, в сироватці крові визначають рівень Галектину-3 (Гал-3) (в нг/мл), за даними ехокардіографії визначають величину фракції викиду (ФВ) (в %), величину градієнта тиску у вихідному тракті лівого шлуночка) (P_{gmax}) (в мм рт.ст.), величину часу ізоволемічного розслаблення лівого шлуночка (IVRT) (в мс), розраховують коефіцієнти регресії.

UA 119414 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до кардіології, і може бути використана для визначення можливого перебігу гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМП).

Однією зі складних проблем клінічної кардіології є ГКМП. Відповідно до клінічних рекомендацій Європейського кардіологічного товариства (2014 року), основним діагностичним критерієм ГКМП є потовщення стінки лівого шлуночка від 15 мм і більше, виявлене будь-яким методом при відсутності інших причин гіпертрофії, або менш виражена гіпертрофія при виявленні специфічних генних мутацій [ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) / Perry M. Elliott, Aris Anastasakis, Michael A. Borgerfet al.] // European Heart Journal. - 2014. - Vol. 35. - P. 2733-2779. DOI:10.1093/eurheartj/ehu284].

Незважаючи на однотипні структурні зміни міокарда при ГКМП, клінічні прояви захворювання і його перебіг надзвичайно варіабельні. Маніфестація ГКМП може статися в будь-якому віці, захворювання може супроводжуватися явищами обструкції вихідного тракту лівого шлуночка (ВТ ЛШ), ускладнюватися серцевою недостатністю (СН), ішемією міокарда і важкими, нерідко фатальними порушеннями ритму, але може протікати безсимптомно [Ho J.E., Liu C, Lyass A., Courchesne P. et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community // Journal of the American College of Cardiology. 2012. Vol. 60, Is. 14. P. 1249-1256. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.053.]. Це створює значні труднощі при диференціальній діагностиці і виборі оптимальної тактики лікування ГКМП.

Ефективним напрямком оптимізації тактики лікування ГКМП є раннє виявлення предикторів несприятливого результату захворювання і створення на основі їх аналізу прогностичних моделей.

Відзначено, що у третини пацієнтів захворювання протікає, як правило, стабільно і має доброякісний прогноз. Проте у деяких хворих, переважно молодого віку, без будь-яких клінічних проявів захворювання раптова серцева смерть (РСС) може бути першим і єдиним симптомом захворювання [Bum J, Camm J, Davies MJ et al. The phenotype/genotype relation and the current status of genetic screening in hypertrophic cardiomyopathy, Marfan syndrome, and the long QT syndrome. Heart 1997. - 78:110-16].

Отже, однією з найважливіших задач, яка стоїть перед сучасним клініцистом після діагностики ГКМП, є проведення стратифікації ризику цього серйозного ускладнення. Під стратифікацією ризику розуміють виділення комплексу факторів, асоційованих з підвищеною вірогідністю розвитку будь-яких ускладнень [Elliott P. Investigation and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Clin Med. 2007. - 7(4):383-7].

Відомий спосіб прогнозування результату захворювання у хворих похилого та старечого віку з серцевою недостатністю [патент РФ № 2353933, опубл. 27.04.2009 г.]. Суть методу полягає у визначенні в сироватці крові хворих змісту тканинного інгібітора матричних металопротеїназ 1 типу (ТІМП). При цьому при величині змісту ТІМП 1 менш 710 нг/мл прогнозують сприятливий результат захворювання, а при значенні більше 710 нг/мл прогнозують летальний результат захворювання протягом трьох місяців.

Недоліком способу є те, що він призначений для осіб похилого і старечого віку, не враховує пацієнтів з ГКМП, що не дозволяє комплексно оцінити прогноз ГКМП.

Найбільш близьким та вибраним за прототип є спосіб прогнозування ускладнень і летального результату у хворих серцевою недостатністю, в якому хворому по стандартній методиці проводять дослідження ехокардіографії, вимірюють на вдиху і видиху у фазу діастолі розмір лівого передсердя (РЛП) і розмір кінцевої діастолі лівого шлуночка, потім ділять перше на друге, отримують передсердно-шлуночкове відношення (ПШВ), після чого за оригінальним математичним рівнянням розраховують прогностичний індекс (РФ №2191544, опубл. 27.10.2002).

Недоліки способу пов'язані з тим, що враховують тільки показники ехокардіографії, що не дозволяє комплексно оцінити прогноз ГКМП.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу визначення можливого перебігу гіпертрофічної кардіоміопатії, в якому за рахунок використання додаткових показників, які мають найбільш сильну кореляцію з прогресуванням ГКМП, досягається можливість визначення перебігу захворювання.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі визначення можливого перебігу гіпертрофічної кардіоміопатії, який здійснюють шляхом проведення ехокардіографії, згідно з корисною моделлю, визначають тяжкість СН(I-IVOK) за результатом 6-ти хвилинного тесту, в сироватці крові визначають рівень Галектину-3 (Гал-3) (в нг/мл), за даними ехокардіографії визначають величину фракції викиду (ФВ) (в %), величину градієнта тиску у вихідному тракті

лівого шлуночка) (P_{gmax}) (в мм рт. ст.), величину часу ізоволемічного розслаблення лівого шлуночка (IVRT) (в мс), розраховують коефіцієнти регресії, можливий перебіг захворювання визначають за формулою:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

де $z = 22,259 + x_1 \cdot (-2,575) + x_2 \cdot 0,257 + x_3 \cdot (-0,332) + x_4 \cdot 0,092 + x_5 \cdot (-0,046)$

де x_1 - СН по NYHA (I-IV ФК)

x_2 - Гал-3 (нг/мл)

x_3 - ФВ (%)

x_4 - P_{gmax} (мм рт. ст.)

x_5 - IVRT(мс).

22,259 - Константа; і при значенні Р більше 0,5 - визначають прогресуючий перебіг захворювання, при значенні Р менше 0,5 - стабільний перебіг захворювання.

Порівняльний аналіз ультразвукових показників дозволяє зробити висновок, що у хворих з прогресуючою течією ГКМП відзначається збільшення частоти порушень структурно-функціональних показників ЛШ, що свідчать про тенденцію до розвитку дилатації порожнини серця з наявністю явищ обструкції, а також систолічної і, більшою мірою, діастолічної дисфункції.

Регресійна модель прогнозу перебігу захворювання з використанням ознак, що мають найбільш сильну кореляцію з прогресуванням ГКМП впродовж 12±3 міс. (рівень Гал-3 в сироватці крові в нг/мл); тяжкість СН - ФК по NYHA; величина ФВ в %; величина P_{gmax} ЛШ в мм рт.ст.; величина IVRT в мс.) дозволяє прогнозувати перебіг ГКМП з точністю 90,8 %, що сприяє виділенню групи хворих, що потребують інтенсивного спостереження.

Окрім клініко-анамнестичних і інструментальних даних, як предикторів використовуються біомаркери. Останніми роками отримані дані про прогностичні можливості Галектина-3 (Гал-3). Галектин-3 належить до сімейства β-галактозид-зв'язуючих протеїнів.

Спосіб, що заявляється, здійснюють таким чином.

Проводять тест 6-хвилинної ходьби, визначають тяжкість СН, ехокардіографію на апараті ультразвукової діагностики Siemens Sonoline G40 (производства Siemens-Німеччина) з використанням стандартних методик сканування, добове моніторування ЕКГ за допомогою апаратів INCART (Угорщина). Обробку даних проводять за допомогою програмного забезпечення CARDIOSPY (LabTechLtd.), і визначення концентрації Гал-3 в сироватці крові за допомогою імуноферментного методу лабораторним набором фірми eBioscience для кількісного визначення - Human Galectin-3 Platinum Elisa BMS279/4 / BMS279/4Ten.

Проводять ультразвукове дослідження, визначають величину фракції викиду (ФВ) (в %), величину градієнта тиску у вихідному тракті лівого шлуночка) (P_{gmax}) (в мм рт.ст.), величину часу ізоволемічного розслаблення лівого шлуночка (IVRT) (в мс).

Для створення прогностичної моделі прогресу ГКМП був використаний метод бінарної логістичної регресії з використанням примусового включення.

У модель були включені усі ознаки, що мають достовірну кореляцію з типом перебігу захворювання: тяжкість СН(I-IVOK) ($r_s=0,342$; $P=0,003$); рівень Гал-3 (в нг/мл) ($r_s=0,604$; $P<0,001$); величина ФВ (в %)($r_s=-0,338$; $P=0,003$); величина P_{gmax} (градієнт тиску у вихідному тракті лівого шлуночка) (в мм рт. ст.)($r_s=0,424$; $P<0,001$); величина IVRT(в мс) (час ізоволемічного розслаблення лівого шлуночка) ($r_s=-0,329$; $P=0,004$). Коефіцієнти регресії для цих показників, показник Вальда та статистична значимість показників представлені в табл. 1.

За цими даними підсумкове рівняння для визначення можливого перебігу ГКМП має наступний вигляд:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

де $z = 22,259 + x_1 \cdot (-2,575) + x_2 \cdot 0,257 + x_3 \cdot (-0,332) + x_4 \cdot 0,092 + x_5 \cdot (-0,046)$

Таблиця 1

Показники регресійного рівняння для визначення можливого перебігу ГКМП

Показник	Коефіцієнт регресії	Показник Вальда	Рівень значимості
x_1 - СН по NYHA(I-IV ФК)	-2,575	3,500	,061
x_2 - Гал-3 (нг/мл)	0,257	10,631	,001
x_3 - ФВ (%)	-0,332	4,316	,038
x_4 -PGmax (мм рт.ст.)	0,092	7,866	,005
x_5 -IVRT (мс)	-0,046	4,724	,030
Константа	22,259	3,557	,059

При значенні Р більше 0,5 - визначають прогресуючий перебіг захворювання, при значенні Р менше 0,5 - стабільний перебіг захворювання.

5 Було вивчено клініко-анамнестичні та інструментальні дані у 90 пацієнтів з ГКМП, з яких 76 обстежені повторно через 12 ± 3 міс. лікування. Методи обстеження - електрокардіографія, ехокардіографія, добове моніторування ЕКГ і зміст Гал-3 в сироватці крові імуноферментним методом.

10 Повторне вивчення даних загально-клінічних та інструментальних досліджень, а також рівня Гал-3 в сироватці крові хворих з ГКМП через 12 ± 3 міс. після первинного огляду дозволило виділити дві групи хворих: зі стабільним і прогресуючим перебігом захворювання. Прогресуючий перебіг ГКМП частіше спостерігався при її обструктивному варіанті, при наявності супутньої ІХС, артеріальної гіпертензії, постійної форми фібриляції передсердь і важких форм серцевої недостатності.

15 З даних інструментальних досліджень найбільш інформативними були показники ехокардіоскопії, які дозволили встановити, що при прогресуючому перебігу ГКМП відзначається розвиток систолічної та діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

20 Однак найбільш значущу кореляцію з прогресуючим перебігом ГКМП мало вихідне збільшення рівня Гал-3, що свідчить про прогностичне значення визначення даного показника у хворих з ГКМП. У підсумкову регресійну модель прогнозу перебігу ГКМП увійшли тяжкість серцевої недостатності, рівень Гал-3, і показники ехокардіоскопії, що характеризують систолічну і діастолічну функції лівого шлуночка. Ефективність запропонованої моделі прогнозу перебігу ГКМП склала 90,8 %, що свідчить про можливість її практичного застосування.

25 Початкове підвищення рівня Гал-3 у хворих ГКМП асоційоване з прогресуючим перебігом захворювання, оцінка його рівня в комплексі з клініко-інструментальними показниками доцільна для прогнозування перебігу ГКМП.

Ефективність визначення можливого перебігу захворювання даним методом представлена в табл. 2.

Таблиця 2

Ефективність визначення можливого перебігу ГКМП

Перебіг ГКМП, що спостерігається	Передбачуваний перебіг		Відсоток вірних
	Стабільний	Прогресуючий	
Стабільний	51	3	94,4 %
Прогресуючий	4	18	81,8 %
Загальна відсоткова доля			90,8 %

30 Як видно, відсоток правильно передбачених результатів досягає 90,8 %, з більшою вірогідністю прогнозу стабільного перебігу захворювання (94,4 %). При аналізі коефіцієнтів регресії звертає увагу, що коефіцієнти тяжкості СН, величини ФВ і величини IVRT мають негативне значення, тобто зменшення цих величин збільшує вірогідність прогресування ГКМП.

35 Така залежність від тяжкості СН свідчить про те, що при легкій СН з високим рівнем Гал-3 ризик прогресування збільшується з більшою мірою, чим при більш важкій СН у хворих з аналогічним рівнем Гал-3.

40 Таким чином, запропонований спосіб виявив, що початкове підвищення рівня Гал-3 у хворих ГКМП асоційоване з прогресуючим перебігом захворювання, оцінка його рівня в комплексі з клініко-інструментальними показниками доцільна для прогнозування перебігу ГКМП.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб визначення можливого перебігу гіпертрофічної кардіоміопатії, який здійснюють шляхом проведення ехокардіографії, який **відрізняється** тим, що визначають тяжкість СН(I-IVOK) за результатом 6-ти хвилинного тесту, в сироватці крові визначають рівень Галектину-3 (Гал-3) (в нг/мл), за даними ехокардіографії визначають величину фракції викиду (ФВ) (в %), величину градієнта тиску у вихідному тракті лівого шлуночка) (PGmax) (в мм рт. ст.), величину часу ізоволемічного розслаблення лівого шлуночка (IVRT) (в мс), розраховують коефіцієнти регресії, можливий перебіг захворювання визначають за формулою:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

де $z = 22,259 + x_1 \cdot (-2,575) + x_2 \cdot 0,257 + x_3 \cdot (-0,332) + x_4 \cdot 0,092 + x_5 \cdot (-0,046)$,

де x_1 - СН по NYHA (I-IV ФК);

x_2 - Гал-3 (нг/мл);

15 x_3 - ФВ (%);

x_4 - PGmax (мм рт. ст.);

x_5 - IVRT(мс);

22,259 - Константа; і при значенні Р більше 0,5 - визначають прогресуючий перебіг захворювання, при значенні Р менше 0,5 - стабільний перебіг захворювання.

20

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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