



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **69506** (13) **U**  
(51) МПК (2012.01)  
**G01N 33/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2011 13951</b>	(72) Винахідник(и): <b>Ковальова Ольга Миколаївна (UA), Кочубей Оксана Анатоліївна (UA), Демиденко Ганна Валеріївна (UA), Потабенко Світлана Василівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>28.11.2011</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.04.2012</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.04.2012, Бюл.№ 8</b>	(73) Власник(и): <b>ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)</b>
	(74) Представник: <b>Євтушенко Тамара Григорівна, реєстр. №0</b>

**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ РОЗВИТКУ КАРДІАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ З ГІПЕРТРОФІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ**

### (57) Реферат:

Спосіб діагностики розвитку кардіальних ускладнень у хворих з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу шляхом ехокардіографічного дослідження серця з встановленням геометричного типу ремоделювання лівого шлуночка та дослідження крові для встановлення прогностичних критеріїв розвитку кардіальних ускладнень. Хворим з гіпертрофією лівого шлуночка додатково в сироватці крові визначають концентрацію онкостатину М, як маркера розвитку гіпертрофії міокарда.

**UA 69506 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до внутрішніх хвороб, та може бути використаною для діагностики розвитку кардіальних ускладнень у хворих з гіпертрофією лівого шлуночка серця при поєднаному перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) і цукровий діабет (ЦД) є захворюваннями, які взаємно посилюють негативний вплив один одного, їх поєднання підвищує ризик серцево-судинних ускладнень, що приводить до скорочення тривалості життя. При цьому найчастіше органами - мішенями є серце й судини, що призводить до структурно-функціональної перебудови серцево-судинної системи, тобто її ремоделювання [Williams B. Angiotensin II and the pathophysiology of cardiovascular remodeling // Am. J. Cardiol.-2001. - № 87 (8a), P. 10C-17C; Bartni R.M. Managing heart disease diabetes and heart: compromised myocardial function-a common challenge / R.M. Bartni, K. Malmberg, L. Ryden // Eur. Heart J.-2003. - Vol. 5. - P. 33-41.].

Відомо, що у ремоделюванні міокарда важливу роль відіграють імунзапальні процеси. Найбільш потужну вражаючу дію на міокард мають цитокіни ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8, онкостатин М, кардіотрофін-1, інсуліноподібний фактор росту-1 [Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова, СВ. Демьянец. - Харьков, 2006.-226 с.; Коваль С.Н. Взаимосвязь структурно-функциональных изменений сердца и уровня инсулиноподобного фактора роста 1 у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / С.Н. Коваль, Л. В. Масляева, Л.А. Резник // Внутрішня медицина. - 2009. - № 3. - С. 71-76; Березин А.Е. Кардиотрофин-1 - новый прогностический маркер сердечной недостаточности (обзор литературы) [Електронна публікація] / А. Е. Березин // Український медичний часопис. - 2011. - 25 березня].

На теперішній час існує достатній арсенал способів діагностики розвитку структурно-функціональних змін міокарда лівого шлуночка у хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2-го типу.

Так, наприклад, відомий "Процес прогнозування тяжкості перебігу гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу" [Пат. № 10219 Україна, МПК G01N33/48; опубл. 15.11.2005, бюл. № 11]. Як прогностичний показник визначають активність ендотеліальної еластази порівняно з контролем. За певними змінами активності прогностичного показника прогнозують розвиток ГХ III стадії, тяжкість перебігу ЦД 2-го типу легкої форми, розвиток та/або прогресування ЦД 2-го типу середньої тяжкості.

Відомий також спосіб діагностики і прогнозування розвитку структурно-функціональних змін міокарда лівого шлуночка, згідно з яким, прогностичні критерії оцінюють за сумісним аналізом взаємозв'язку структурно-функціональних змін лівого шлуночка (ЛШ) та процесу формування фіброзу міокарда, для цього до лікування додатково проводять ехокардіографічне дослідження серця з визначенням відносної товщини стінки лівого шлуночка (ВТС ЛШ) та індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММ ЛШ), за результатами біохімічних досліджень як прогностичний критерій формування фіброзу міокарда визначають концентрацію у сироватці крові трансформуючого фактора росту- $\beta$ 1 (ТФР- $\beta$ 1), при цьому попередньо досліджують нормативну концентрацію ТФР- $\beta$ 1 у сироватці крові здорових осіб, і при значеннях ІММ ЛШ більше ніж 125 г/м<sup>2</sup> для чоловіків та більше ніж 110 г/м<sup>2</sup> для жінок, ВТС ЛШ більше або менше ніж 0,45, роблять висновок про гіпертрофію ЛШ концентричного або ексцентричного типу відповідно, при підвищенні не менше ніж у 2 рази у порівнянні з встановленою нормою концентрації ТФР- $\beta$ 1 роблять висновок про те, що структурно-функціональні зміни ЛШ супроводжуються процесом формування фіброзу міокарда, за сумісною оцінкою прогнозують тяжкість перебігу ГХ в умовах її поєднання з ЦД 2-го типу, що характеризується підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень [Пат. № 26839 України, МПК А61В 8/00 G01N 33/49; Процес прогнозування тяжкості перебігу гіпертонічної хвороби в умовах її поєднання з цукровим діабетом 2-го типу. Опубл. 10.10.2007, бюл. № 16].

Даний спосіб діагностики розвитку кардіальних ускладнень у хворих з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

Основним недоліком прототипу є його недостатня точність, тому що, оцінюючи прогностичні критерії за сумісним аналізом взаємозв'язку структурно-функціональних змін ЛШ та процесу формування фіброзних змін міокарда, не враховуються такі важливі фактори патогенезу ремоделювання серцево-судинної системи як активація транскрипції STAT-шляху, який бере участь в регуляції клітинної проліферації, диференціації і виживаності кліток, а також викликає гіпертрофію кардіоміоцитів людини.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі поставлено задачу підвищення ефективності діагностики розвитку кардіальних ускладнень у хворих з гіпертрофією лівого шлуночка серця при поєднаному перебігу гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу.

Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі діагностики розвитку кардіальних ускладнень у хворих з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу, який включає ехокардіографічне дослідження серця з встановленням геометричного типу ремоделювання лівого шлуночка та дослідження крові для встановлення прогностичних критеріїв розвитку кардіальних ускладнень, згідно з корисною моделлю, хворим з гіпертрофією лівого шлуночка додатково в сироватці крові визначають концентрацію онкостатину М, як маркера розвитку гіпертрофії міокарда, і при підвищенні його концентрації у 1,5 або більше разів у порівнянні з попередньо встановленою нормою діагностують перехід компенсаторної стадії гіпертрофії міокарда в стадію декомпенсації з позиції дедиференціювання гіпертрофованих кардіоміоцитів.

Технічний ефект корисної моделі обумовлений тим, що як біохімічний показник функціонального стану серцевого м'яза, що відображає гіпертрофію кардіоміоцитів, визначають в сироватці крові концентрацію онкостатину М. Онкостатин М плейотропний цитокін, який відіграє суттєву роль в різноманітних, як фізіологічних, так і патофізіологічних процесах, включаючи запалення, гемопоєз, ремоделювання тканин та зростання клітин, регулює експресію білків гострої фази запалення і інгібіторів протеаз [Rega G. Inflammatory Cytokines Interleukin-6 and Oncostatin M Induce Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Human Adipose Tissue / G. Rega, C. Kaun, T.W. Weiss // Circulation.-2005. - Vol. 111: - P. 1938-1945], в тому числі, як прозапальний агент, впливає на структурно-функціональний стан міокарда ЛШ, викликаючи гіпертрофію серцевих міоцитів. Розвиток гіпертрофії в основному викликається через STAT шлях (signal transducer and activator of transcription - сигнальний трансдьюсер і активатор транскрипції) тоді як антиапоптотична діяльність спрацьовує через мітогенний шлях активований протеїн-кіназою (mitogen-activated protein kinase - MAPK), подвійні специфічні кінази MAPK (MEK1 та MEK5). Пов'язання лігандів з рецептором приводить до активації Янус-кінази (Janus kinase JAK) і активації транскрипції STAT- шляху. Також для реалізації свого фізіологічного потенціалу цитокін онкостатин М залучає різні вторинні сигнальні внутріклітинні системи, такі як ядерний фактор транскрипції NF-kB. Результатом описаного каскаду є гіпертрофія та гіперплазія кардіоміоцитів. Гіпертрофічний ріст кардіоміоцитів провокує перехід компенсаторної стадії гіпертрофії міокарда в стадію декомпенсації.

Технічний ефект корисної моделі доведено експериментально.

Обстежено 73 хворих на ГХ (40 жінок, 33 чоловіків) та 30 хворих на ГХ з ЦД 2 типу (19 жінок, 11 чоловіків). До контрольної групи включено 10 практично здорових осіб (5 жінок, 5 чоловіків). Верифікацію діагнозу ГХ проводили на підставі чинних рекомендацій та стандартів [Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. [За ред. Коваленка В.М., Лутая М.І., Сіренка Ю.М.] / Асоціація кардіологів України. - К, : 2010.-96 с.]. Діагноз ЦД 2 типу встановлювали за критеріями Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD 2007) [Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J.-2007. - Vol. 28. - P. 88-136].

Всім хворим було проведено комплексне клінічне обстеження. Ремодельовання міокарда вивчалось за допомогою ехокардіографії за загальноприйнятою методикою. Для визначення рівня онкостатину М був застосований імуоферментний метод з використанням набору реагентів RayBio® Human Oncostatin M ELISA Kit (ELH-OSM-001), RayBiotech, Inc.

Оцінку клінічних особливостей перебігу поєднаної патології здійснювали у хворих з гіпертрофією ЛШ та зі збереженою систолічною функцією (при ФВ ЛШ більш, ніж 45 %).

Статистичний аналіз даних проводили методами параметричної та непараметричної статистики.

Спосіб здійснюють таким чином:

Після надходження хворого у стаціонар проводять оцінку його клінічного стану в залежності від скарг, анамнезу хвороби, даних фізикального обстеження. Проводять загальноприйняті основні та додаткові обстеження. На підставі сукупних даних обстеження згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2010) та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету встановлюють діагноз ГХ та ЦД 2 типу. Морфофункціональні параметри серця досліджують методом ехокардіографії у В- та М-режимах за стандартною методикою. Визначають прогностичні показники структурно-функціональних змін ЛШ, а саме відносну товщину стінки лівого шлуночка (ВТС) ЛШ та індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ). Для визначення геометричної моделі ЛШ за класифікацією Gopal A. відносну товщину стінки (ВТС) розраховують за формулою:  $BVC = (T3CLШ + TMШП) / KDP$ , де ТЗСЛШ - товщина задньої стінки ЛШ, ТМШП - товщина міжшлуночкової перегородки, КДР - кінцевий діастолічний розмір.

Масу міокарда (ММЛШ) розраховують за відомою формулою L. Teiholz. Індекс ММЛШ (ІММЛШ) визначають як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла. Гіпертрофію ЛШ діагностують при значенні ІММЛШ, що перебільшує 125 г/м<sup>2</sup> для чоловіків, та 110 г/м<sup>2</sup> для жінок.

За результатами імуноферментного дослідження визначають концентрацію у сироватці крові онкостатину М як біохімічного показника функціонального стану серцевого м'яза, що відображає активацію гіпертрофії кардіоміоцитів та розвиток гіпертрофії ЛШ.

Здійснюють сумісну оцінку прогностичних критеріїв патогенезу ремоделювання серцево-судинної системи. При значеннях ІММЛШ менше ніж 125 г/м<sup>2</sup> для чоловіків та менше ніж 110 г/м<sup>2</sup> для жінок та ВТСЛШ більше ніж 0,45 роблять висновок про концентричне ремоделювання ЛШ. При ІММЛШ більше ніж 125 г/м<sup>2</sup> для чоловіків та більше ніж 110 г/м<sup>2</sup> для жінок незалежно від значень ВТС роблять висновок про наявність гіпертрофії лівого шлуночка, концентричного або ексцентричного типу.

При підвищенні концентрації онкостатину М у 1,5 рази та більше у порівнянні з попередньо встановленою нормою діагностують перехід компенсаторної стадії гіпертрофії міокарда в стадію декомпенсації з позиції дедиференціювання гіпертрофованих кардіоміоцитів.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади:

Приклад 1. Хвора Л., 63 років. Госпіталізована у лікарню зі скаргами на головокружіння; швидку стомлюваність, періодичний головний біль переважно в ділянці потилиці, задишку при помірному фізичному навантаженні.

Анамнез. Цукровий діабет, підвищений артеріальний тиск (АТ) спостерігається упродовж 10 років (максимальний підйом АТ до 200/100 мм рт.ст.). Систематичної гіпотензивної терапії не отримує.

Об'єктивно. Загальний стан середньої тяжкості. Кожні покрови природної окраски. Набряки відсутні. Перкуторно над легеньми - легеневий звук, аускультативно-везикулярне дихання. Діяльність серця ритмічна, тони приглушені, акцент 2 тону над легеневою артерією. ЧСС 76 ударів за хвилину. АТ 180/100 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний. Печінка не збільшена, селезінка не збільшена.

Результати ехокардіографічного дослідження: ТМШП - 1,3 см; ТЗСЛШ -1,3 см, КДР-4,9 см; ріст - 158 см, вага - 75 кг; ММЛШ - 239,67 г. ІММЛШ становить 139,35 г/м<sup>2</sup>, що перевищує норму для жінок (110 г/м<sup>2</sup>). На цій підставі у хворої діагностують гіпертрофію міокарда лівого шлуночка. ВТСЛШ 0,53, що перевищує норму (0,45). Тип ремоделювання ЛШ за класифікацією Ganaui A оцінений як концентрична гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. Систолічна функція міокарда ЛШ збережена (ФВ - 66 %).

Основний діагноз: Гіпертонічна хвороба II ст. 3 ступінь. Гіпертензивне серце. СН I ст. зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Ризик високий. Супутній діагноз. Цукровий діабет 2 типу, середньої тяжкості перебігу, субкомпенсований.

Результати біохімічного дослідження крові: концентрація онкостатину М складає 11,43 пг/мл і перевищує нормальне значення у 1,5 рази (встановлена норма - 7,64-8,13 пг/мл), що вказує на те, що структурно-функціональні зміни ЛШ відбуваються за рахунок гіпертрофії кардіоміоцитів.

Заключний діагноз: Гіпертонічна хвороба II ст. 3 ступінь. Гіпертензивне серце. СН I ст. зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Цукровий діабет 2 типу, середньої тяжкості перебігу, субкомпенсований. Гіпертрофія міокарда в стадії компенсації.

Приклад 2. Хвора Д., 62 роки. Госпіталізована до лікарні зі скаргами на головні болі; задишку при незначному фізичному навантаженні; набряки гомілок; загальну слабкість.

Анамнез. Страждає на артеріальну гіпертонію 8 років. Максимальний АТ до 190/100 мм рт.ст. Протягом 6 років страждає цукровим діабетом.

Об'єктивно. Загальний стан середньої тяжкості. Кожні покрови природної окраски, помірний ціаноз видимих слизових оболонок. Набряки гомілок, пастозність обличчя. Перкуторно над легеньми - легеневий звук, аускультативно - везикулярне дихання. Діяльність серця ритмічна, тони приглушені, акцент 2 тону над легеневою артерією. ЧСС 78 ударів за хвилину. АТ 180/90 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний. Печінка не збільшена, селезінка не збільшена.

Результати ехокардіографічного дослідження міокарда: ТМШП - 1,01 см; ТЗСЛШ - 0,9 см, КДР - 5,1 см; ріст - 165 см, вага - 65 кг, ММЛШ - 189,40 г. ІММЛШ становить 116,92 г/м<sup>2</sup>, що перевищує норму для жінок (110 г/м<sup>2</sup>). На цій підставі у хворої діагностують гіпертрофію міокарда лівого шлуночка. ВТСЛШ 0,42, що менш за норму (0,45). Тип ремоделювання ЛШ за класифікацією Ganaui A. оцінений як ексцентрична гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. Систолічна функція міокарда ЛШ збережена (ФВ - 68 %).

Основний діагноз: Гіпертонічна хвороба II ст. 3 ступінь. Гіпертензивне серце. ІХС. Дифузний кардіосклероз. СН II А ст., III ф. кл. зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Ризик

дуже високий. Супутній діагноз. Цукровий діабет 2 типу, середньої тяжкості перебігу, компенсований.

Результати біохімічного дослідження крові: концентрація онкостатину М становить 20,85 пг/мл (підвищена більш ніж у 2 рази, у порівнянні з встановленою нормою (7,64-8,13 пг/мл) і вказує на те, що структурно-функціональні зміни ЛШ супроводжуються процесом гіпертрофії кардіоміоцитів.

Заключний діагноз: Гіпертонічна хвороба II ст. 3 ступінь. Гіпертензивне серце. ІХС. Дифузний кардіосклероз. СН II А ст., III ф. кл. зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Цукровий діабет 2 типу, середньої тяжкості перебігу, компенсований. Гіпертрофія міокарда в стадії декомпенсації.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики розвитку кардіальних ускладнень у хворих з поєднаним перебігом гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу, що включає ехокардіографічне дослідження серця з встановленням геометричного типу ремоделювання лівого шлуночка та дослідження крові для встановлення прогностичних критеріїв розвитку кардіальних ускладнень, який **відрізняється** тим, що хворим з гіпертрофією лівого шлуночка додатково в сироватці крові визначають концентрацію онкостатину М, як маркера розвитку гіпертрофії міокарда, і при підвищенні його концентрації у 1,5 або більше разів у порівнянні з попередньо встановленою нормою діагностують перехід компенсаторної стадії гіпертрофії міокарда в стадію декомпенсації з позиції дедиференціювання гіпертрофованих кардіоміоцитів.

---

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