



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **82989** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61B 5/00
A61B 5/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 01662	(72) Винахідник(и): Хижняк Оксана Олегівна (UA), Микитюк Мирослава Ростиславівна (UA), Суліма Тетяна Нінелівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 12.02.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.08.2013	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", вул. Артема, 10, м. Харків, 61002 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.08.2013, Бюл.№ 16	

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА АКРОМЕГАЛІЮ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування ризику розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на акромегалію шляхом оцінки антропометричних показників і клінічних ознак. Проводять гормональне і біохімічне дослідження крові та розраховують функції класифікації відповідно до відсутності або наявності ризику розвитку артеріальної гіпертензії і приймають прогностичне рішення за функцією, що має більше значення.

U
82989
UA

Корисна модель належить до медицини, а саме до ендокринології, кардіології та терапії, і може застосовуватись для виявлення серед загалу хворих на акромегалію осіб з підвищеним ризиком розвитку артеріальної гіпертензії (АГ).

На сьогодні встановлено, що причиною передчасної летальності хворих на акромегалію в 50 % випадків є серцево-судинна патологія [1]. АГ вважається одним з найбільш прогностично несприятливих ускладнень акромегалії, яке значно підвищує ризик передчасної смертності [2]. За даними різних досліджень частота АГ у хворих на акромегалію в 3-4 рази вище ніж в загальній популяції [3] і становить від 18 до 60 % (в середньому -35 %) [4, 5]. У хворих на акромегалію з АГ відмічається більш висока частота кардіоміопатії з порушеннями серцевого ритму - на 12 %, серцевої недостатності на 8 %, ішемічної хвороби серця на 12 % і гострих порушень мозкового кровообігу на 12 % порівняно із хворими без АГ [6].

Враховуючи внесок АГ в підвищений ризик передчасної смертності у хворих на акромегалію, особливу актуальність набувають дослідження, метою яких є визначення предикторів (факторів ризику) розвитку цього хронічного ускладнення [7]. Адже відомо, що їх наявність у хворого на акромегалію вказує на підвищену схильність до розвитку АГ. Проведені дослідження медичної і патентної літератури виявили наявність різноманітних способів прогнозування розвитку АГ.

Відомий спосіб прогнозування АГ за результатами аналізу спадкової обтяженості за АГ з використанням рівнянь лінійної регресії генотипу пробанда на фенотипи його кровних родичів [8].

Відомий спосіб прогнозування ризику розвитку АГ у хворих на первинний остеоартроз на підставі визначення тривалості і інтенсивності больового синдрому і підрахунку кількості десквамованих ендотеліоцитів в крові [9].

Відомий спосіб прогнозування розвитку гестаційної артеріальної гіпертензії, що базується на визначенні структурно-функціональної активності моноцитів, лімфоцитів и нейтрофілів і виявленні активованих лейкоцитів в двох і більше клітинних субпопуляціях білої крові [10].

Відомий спосіб прогнозування варіанту АГ у хворих похилого і старечого віку на підставі визначення величин ендотелій залежної (ЕЗВД) і незалежної (ЕНВД) вазодилатації і рівня ендотеліну-1 (ЕТ-1) в крові. За величинами ЕТ-1, ЕЗВД і ЕНВД здійснюють прогнозування розвитку систоло-діастолічної або ізольованої АГ [11].

Недоліками вищезазначених способів прогнозування АГ є їх громіздкість, багатофакторність і складна математична обробка отриманих результатів, а також наявність особливих умов для їх застосування.

Відомий спосіб прогнозування АГ, який дозволяє з високою точністю виявляти осіб з високим ризиком розвитку АГ серед чоловіків молодого віку з нормальним артеріальним тиском (АТ) в спокої [12]. Для визначення ризику розвитку АГ проводиться оцінка різниці рівня систолічного і діастолічного АТ до і після фізичного навантаження. Проте цей спосіб не враховує дані клінічного і лабораторного обстеження, до того ж має деякі недоліки: фізичне навантаження викликає неприємні відчуття, може призвести до неадекватної реакції з боку серцево-судинної системи і бути потенційно небезпечним для хворого на акромегалію.

Відомий спосіб прогнозування розвитку АГ у хворих на ішемічну хворобу серця, взятий нами за прототип, який полягає в розрахунку прогностичного показника за результатами оцінки даних анамнезу, антропометричних і морфо-функціональних показників, отриманих при проведенні ехокардіографічного і коронаро-ангіографічного досліджень [13].

Пошук таких інформативних показників, що враховують особливості патологічних змін у хворих на акромегалію дозволить проводити прогностичний аналіз саме за наявності цього захворювання.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб прогнозування АГ у хворих на акромегалію, який дозволить за оптимальним набором клінічних і лабораторних ознак встановити ризик розвитку АГ.

Поставлена задача вирішується тим, що для прогнозування АГ у хворих на акромегалію проводять оцінку антропометричних показників, клінічних ознак і результатів гормонального і біохімічного дослідження крові та розраховують функції класифікації відповідно до відсутності або наявності ризику розвитку АГ і приймають прогностичне рішення за функцією, що має більше значення.

Технічний результат - вдосконалення діагностики такого хронічного ускладнення акромегалії як АГ за рахунок прогнозування ризику його розвитку.

За результатами обстеження хворих на акромегалію було створено базу даних, до якої входили вік і стать обстеженого, показники систолічного (САТ) та діастолічного (ДАД) АТ, індексу маси тіла (ІМТ), обвід талії (ОТ), рівні соматотропного гормону гіпофіза (СТГ), інсуліноподібного ростового фактора-1 (ІРФ-1), пролактину (ПРЛ), глікемії натще (ГН),

глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), імунореактивного інсуліну (IPI), загального холестерину (ЗС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ), індекс інсулінорезистентності (HOMA2_IR). За отриманими даними з використанням дискримінантного аналізу було проведено відбір інформаційно значущих клінічних та лабораторних ознак, які б

поділяли хворих на групи згідно з наявністю ризику розвитку АГ або його відсутності. Алгоритм прогнозування складається із розрахунку двох функцій класифікації відповідно до відсутності (нормальний АТ) ($\Phi_{\text{НАТ}}$) або наявності ризику виникнення АГ ($\Phi_{\text{АГ}}$) за формулами:

$$\Phi_{\text{НАТ}} = -25,05 + 0,07 \cdot \text{СТГ} + 0,34 \cdot \text{вік} + 0,31 \cdot \text{HOMA2_IR} + 1,16 \cdot \text{ІМТ} \quad (1)$$

$$\Phi_{\text{АГ}} = -34,57 + 0,09 \cdot \text{СТГ} + 0,47 \cdot \text{вік} + 0,57 \cdot \text{HOMA2_IR} + 1,24 \cdot \text{ІМТ} \quad (2)$$

Створена математична модель дозволяє поділяти хворих на акромегалію на дві групи згідно з відсутністю або наявністю ризику розвитку АГ з надійністю 80 %.

Прийняття прогностичного рішення відбувається в декілька етапів.

На першому етапі з метою прогнозування ризику розвитку АГ у хворого проводять вимірювання антропометричних показників (зросту та маси тіла, ОТ) та підраховують ІМТ за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{вага(кг)} / \text{зріст}^2 \text{ (м}^2\text{)} \quad (3)$$

Далі підраховують індекс HOMA2_IR за допомогою електронної програми для вільного користування "HOMA calculator" версія 2.2.0.1.

На другому етапі з урахуванням отриманих антропометричних показників і даних лабораторного дослідження рівня СТГ і стану вуглеводного обміну та розрахованого індексу HOMA2_IR підраховується $\Phi_{\text{НАТ}}$ та $\Phi_{\text{АГ}}$.

На третьому етапі порівнюють функції $\Phi_{\text{НАТ}}$ і $\Phi_{\text{АГ}}$ і визначають, яка з них має більше значення. Прогностичне рішення приймається за вибором тієї функції класифікації, що має більше значення.

Приклад 1. Хворий К.С.О., 53 роки (історія хвороби № 87359), був госпіталізований до клініки ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України" зі скаргами на огрубіння рис обличчя, збільшення розмірів верхніх і нижніх кінцівок, постійну головний біль, втому, слабкість, погіршення зору, головокружіння, задишку.

Анамнез хвороби. Перші скарги на зміни рис обличчя і збільшення кінцівок, втому, слабкість, біль в суглобах, погіршення зору заявили в 1983 році. Макроаденому гіпофізу за результатами МРТ і гормонального дослідження діагностовано в січні 1995 року. В лютому 1995 року проведено хірургічне лікування.

Дані об'єктивного обстеження: Зріст - 182 см, вага - 100 кг, ІМТ - 31,02 кг/м², ОТ - 108 см. Тілобудова - нормостенічна. Шкіра звичайного кольору, вологості, тургор задовільний. Кістково-суглобовий апарат - збільшені лобові бугри, скроневі дуги, потовщені ребра, ключиці, макрогенія, діастема, збільшені в розміри ступні і китиці. Діяльність серця ритмічна, АТ 136/80 мм.рт.ст.

Результати лабораторного обстеження: СТГ - 75,5 нг/мл, ІРФ-1-1048,5 нг/мл, ПРЛ - 7410 мМЕ/мл, ГН - 5,73 ммоль/л, HbA_{1c} 5,6 %, IPI - 7,68 мкМО/мл, HOMA2_IR - 1,0, ХС - 4,66 ммоль/л, ХС-ЛПВЩ - 1,3 ммоль/л, ТГ - 1,13 ммоль/л.

Розрахунок функцій класифікації:

$$\Phi_{\text{НАТ}} = -25,05 + 0,07 \cdot 75,5 + 0,34 \cdot 53 + 0,31 \cdot 1,0 + 1,16 \cdot 31,02 = 34,5$$

$$\Phi_{\text{АГ}} = -34,57 + 0,09 \cdot 75,5 + 0,47 \cdot 53 + 0,57 \cdot 1,0 + 1,24 \cdot 31,02 = 36,2$$

Висновок: У хворого існує ризик розвитку АГ. Основу превентивних заходів щодо запобігання розвитку цього хронічного ускладнення акромегалії повинні складати модифікація способу життя з метою нормалізації маси тіла, обмеження долі вуглеводів в добовому раціоні, проведення адекватної медикаментозної патогенетичної терапії акромегалії з застосуванням синтетичних аналогів соматостатину з метою зниження рівня СТГ в крові.

Приклад 2. Хвора П.Є.П., 32 роки (історія хвороби № 78379), була госпіталізована до клініки ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України" зі скаргами на огрубіння рис обличчя, збільшення кінцівок, постійну втому, слабкість, головний біль, біль в суглобах, помірно виразну пітливість, відсутність менструацій протягом року.

Анамнез хвороби: Макроаденому гіпофізу діагностовано в березні 2006 року (СТГ 38,7 нг/мл). В квітні 2009 року проведено хірургічне лікування аденоми. З травня 2009 року регулярно отримує терапію бромокриптином 2,5 мг на добу.

Дані об'єктивного обстеження: Зріст - 177 см, вага - 96 кг, ІМТ - 30,6 кг/м², ОТ - 90 см. Тілобудова - нормостенічна. Підшкірно-жирова клітковина розвинута задовільно, рівномірно. Шкіра звичайного кольору, підвищеної вологості, тургор задовільний. Кістково-суглобовий апарат - збільшені лобові, скроневі дуги, потовщені ребра, ключиці, збільшені в розміри ступні і китиці. Діяльність серця ритмічна, АТ 113/73 мм.рт.ст.

Результати лабораторного обстеження: СТГ - 5,6 нг/мл, ІРФ-1-875,4 нг/мл, ПРЛ - 22,14 мМЕ/мл, ГН - 6,07 ммоль/л, НbАс₁-5,7 %, ІРІ - 19,46 мкМО/мл, НОМА2_ІР-2,6, ХС - 5,62 ммоль/л, ХС-ЛПВЩ - 1,37 ммоль/л, ТГ - 2,74 ммоль/л.

Розрахунок функцій класифікації:

$$\Phi_{HT} = -25,05 + 0,07 \cdot 5,6 + 0,34 \cdot 32 + 0,31 \cdot 2,6 + 1,16 \cdot 30,6 = 33,2$$

$$\Phi_{AG} = -34,57 + 0,09 \cdot 5,6 + 0,47 \cdot 32 + 0,57 \cdot 2,6 + 1,24 \cdot 30,6 = 20,4$$

Висновок: У хворої відсутній ризик розвитку АГ.

Таким чином, розроблений спосіб дозволяє здійснювати прогнозування ризику розвитку АГ з метою проведення своєчасних превентивних заходів.

Джерела інформації:

1. Holdaway, I. M. Excess mortality in acromegaly [Text] / I. M. Holdaway // Horm. Res.-2007. - Vol. 68, Suppl. 5. -P. 66-172.

2. AACE Acromegaly Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly [Text] / D. Cook, S. Ezzat, L. Katznelson [et al.] / Endocrinol. Pract.-2004. - № 10. - P. 213-225.

3. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants [Text] / Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, Lombardi G, Colao A./ Clin Endocrinol (Oxf). 2005 Oct;63(4):470-6

4. Bondanelli, M. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly [Text] / M. Bondanelli, M. R. Ambrosio, E. C degli Uberti // Pituitary.-2001. - Vol. 4, № 4. -P. 239-249.

5. Cardiovascular consequences of early-onset growth hormone excess [Text] / A. Colao, L. Spinelli, A. Cuocolo [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol.-2002. - №87. - P. 3097-3104.

6. Hypertension and acromegaly in the elderly: French Registry Data [Text] / O. Dupuy, T. Petrossian, L. Bordier [et al.] // Arch. Mai. Coeur. Vaiss.-2007. - Vol. 100, № 8.-P. 660-663.

7. Vitale, G. Cardiac abnormalities in acromegaly. Pathophysiology and implications for management [Text] / G. Vitale, R. Pivonello, G. Lombardi [et al.] // Treat. Endocrinol.-2004. - № 3. - P. 309-318.

8. Терентьев В.П., Батюшин М.М. Прогнозирование развития артериальной гипертензии на основании результатов проспективного семейного исследования [Текст] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2004. - № 5. - С. 4-9.

9. Пат. 2449285 RU, МПК G01N 33/49 (2006. 01). Способ прогнозирования развития артериальной гипертензии у больных первичным остеоартрозом [Электронный ресурс] / А.В. Горин, Е.Ю. Алексенко, СМ. Цвингер (RU); заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Читинская государственная медицинская академия Росздрава (RU). -№ 2010142816/15; заявл. 19. 10. 2010; опубл. 27.04.2012. - Режим доступа: www.fips.ru.

10. Пат. 2122207 RU, МПК 6 G01N 33/48. Способ прогнозирования развития гестационной артериальной гипертензии [Электронный ресурс] / О.М. Супряга, П.Д. Бонарцев (RU); заявитель и патентообладатель Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (RU).- № 96119667/14; заявл. 30. 09. 1996; опубл.20.11.1998. - Режим доступа: www.fips.ru.

11. Пат. 2266702 RU, МПК 7 A6Ш 5/02. Способ прогнозирования варианта артериальной гипертензии у пациентов пожилого и старческого возраста [Электронный ресурс] / Л. И. Кательницкая, Л. А. Хаишева, Д. Н. Иванченко [и др.] (RU) - № и 2003133640/14; заявл. 18.11.2003; опубл. 27.12.2005. - Режим доступа: www.fips.ru.

12. Пат. 2286083 RU, МПК A61B 5/01 (2006.01). Способ прогнозирования риска развития артериальной гипертензии у мужчин молодого возраста [Электронный ресурс] / И. В. Осипова, Г. О. Сапего (RU); заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России (RU) - № и 2004138317/14; заявл. 27.12.2004; опубл. 27.10.2006. - Режим доступа: www.fips.ru.

13. Пат. 2445913 RU, МПК A61B 5/00. Способ прогноза возникновения артериальной гипертензии у больных коронарной болезнью сердца [Электронный ресурс] / А. С. Димов, А. В. Петрова, Н. И. Максимов, Е. В. Волкова (RU) - № и 2010141664/14; заявл. 11.10.2010; опубл. 27.03.2012. -Режим доступа: www.fips.ru.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування ризику розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на акромегалію шляхом оцінки антропометричних показників і клінічних ознак, який **відрізняється** тим, що проводять гормональне і біохімічне дослідження крові та розраховують функції класифікації відповідно до

відсутності або наявності ризику розвитку артеріальної гіпертензії і приймають прогностичне рішення за функцією, що має більше значення.

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