



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **71612** (13) **U**

(51) МПК (2012.01)

A61B 8/00

G01N 33/48 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2011 13742</p> <p>(22) Дата подання заявки: 22.11.2011</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.07.2012</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2012, Бюл.№ 14</p>	<p>(72) Винахідник(и): Коваль Сергій Миколайович (UA), Старченко Тетяна Григорівна (UA), Першина Катерина Сергіївна (UA), Арсеньєв Олександр Володимирович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМ. Л.Т.МАЛОЇ АМН УКРАЇНИ", пр. Постишева, 2 а, м. Харків, 61039, Україна, UA (UA)</p> <p>(74) Представник: Бесєдіна Алла Семенівна, реєстр. №0</p>
--	--

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ, ЗА ДОПОМОГОЮ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування тяжкості перебігу гіпертонічної хвороби, асоційованої з цукровим діабетом 2-го типу, за допомогою математичного моделювання, у якому за результатами клініко-інструментального обстеження та біохімічних досліджень крові визначають та оцінюють індивідуальні дані хворого, причому додатково проводять статистичну процедуру відбору найбільш значущих анамнестичних, ехокардіографічних та біохімічних предикторів у бінарні класифікуючі моделі на підставі дискримінантного аналізу індивідуальних даних хворого, як найбільш значущі виявлено 7 предикторів (x_1 - x_7), а саме: x_1 - рівень трансформуючого фактора росту - β_1 (ТФР- β_1), x_2 - глюкоза крові, x_3 - розмір лівого передсердя (ЛП), x_4 - тривалість гіпертонічної хвороби (ГХ), x_5 - товщина комплексу інтима-медіа (КІМ), x_6 - тип трансмітрального кровотоку ЛШ за величиною співвідношення пікових швидкостей раннього та пізнього (систола передсердь) наповнення передсердь (Е/А) як критерій наявності діастолічних порушень з боку ЛШ, x_7 - вік хворого, розраховують дискримінантні коефіцієнти (a_1 - a_7 ; v_1 - v_7), що характеризують вклад кожного предиктора у прогноз, індивідуальну кількісну оцінку тяжкості стану хворого здійснюють за допомогою бінарної класифікуючої моделі шляхом обчислення значень дискримінантних функцій для групи пацієнтів з легким, неускладненим, перебігом захворювання (ДФ₁) та для групи пацієнтів з тяжким перебігом захворювання та ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень (ДФ₂), при цьому, прогнозування тяжкості стану хворого (приналежність до однієї з 2-х груп) здійснюють після обчислення для нього значень коліної дискримінантної функції (ДФ₁, ДФ₂), а хворого відносять до тієї групи, де значення дискримінантної функції є максимальним.

UA 71612 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до кардіології та може бути використана для індивідуальної кількісної оцінки ступеня тяжкості перебігу поєднаної патології, стану хворого та формування однорідних за прогнозом груп за допомогою математичного моделювання.

5 Існуючі на даний час способи прогнозування тяжкості перебігу поєднаної патології базуються на визначенні клінічних, електрокардіографічних, біохімічних параметрів пацієнта, що дозволяє створювати різні методики для оцінки ризику несприятливого перебігу захворювання.

Так відоме дослідження (Е.Н. Евсиков, В.А. Любов, О.А. Байкова, Ж.Б. Шапарова, Ю.М. Машкова Особенности клинического течения и патогенеза артериальной гипертензии у больных с нарушениями толерантности к глюкозе и сахарным диабетом // Российский кардиологический журнал, 1(57) - 2006. - С. 8-21), у якому для прогнозування тяжкості перебігу захворювання був здійснений розподіл 223 хворих (74 чоловіків та 149 жінок, віком від 19 до 67 років) з синдромом хронічної артеріальної гіпертензії (АГ) на 4 групи: за ступенем тяжкості АГ та за наявності або відсутності порушень вуглеводного обміну. Оцінку характеру та частоту серцево-судинних, ендокринних, ниркових уражень та дисфункцій у хворих на хронічну АГ різної тяжкості здійснювали в залежності від наявності порушень глікозотолерантності та ЦД. При цьому, комп'ютерний аналіз даних анамнезу, клінічного, біохімічного та інструментального обстеження у групах хворих здійснювали стандартними методами статистичної обробки медичних даних, реалізованими у пакеті аналізу Excel. Встановлено, що при поєднанні АГ з ЦД, перебіг АГ має більш тяжкий, резистентний до гіпотензивної терапії перебіг, з більш вираженими порушеннями ліпідного обміну, частіше ускладнюється краніалгіями, коронарними порушеннями, стенокардією, кардіосклерозом, порушеннями ритму серця.

У дослідженнях здійснюють багатофакторну оцінку стану хворого, а саме оцінюють характер та частоту серцево-судинних, ендокринних, ниркових уражень та дисфункцій в залежності від наявності порушень глікозотолерантності та ЦД, але неоліком можна вважати те, що використання при аналізі індивідуальних даних простих статистичних характеристик типа середніх значень, стандартних помилок або відсотків у дослідженнях є недостатнім для оптимізації методологічних підходів до вивчення даної проблеми. Це пов'язано з тим, що методологія вивчення взаємозв'язків, які відображають різні ланцюги патогенезу, повинна відповідати вимогам системного аналізу та доказової медицини.

Відомий також «Спосіб прогнозування ризику розвитку аритмій у хворих на артеріальну гіпертензію з цукровим діабетом 2-го типу» (патент України № 59928u, МПК F61D 8/00, G01N 33/48, опубл. 10.06.2011, бюл. № 6), вибраний за прототип, у якому проводять стандартні клініко-лабораторні та інструментальні методи досліджень. Визначають наявність дилатації порожнини лівого передсердя (ЛП) за його кінцево-діастолічним розміром (КДР) та наявність мікроальбумінурії за змінами екскреції альбуміну із сечею. Як прогностичний критерій, що характеризує процеси фіброзу міокарда, визначають концентрацію трансформуючого фактора росту - $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) у сироватці крові. Здійснюють сумісну оцінку прогностичних критеріїв, і, якщо визначена гіпертрофія ЛШ, концентрація ТФР- $\beta 1$ у сироватці крові, у порівнянні з встановленою нормою, підвищена не менш, ніж у 2 рази, розмір ЛП перевищує нормативне значення, яке становить 40 мм та визначена наявність мікроальбумінурії (екскреція альбуміну із сечею знаходиться у межах 30-300 мг/доб.), прогнозують високий ризик виникнення порушень ритму серця.

Неоліком прототипу є обмежений спектр характеристик пацієнтів, яких оцінюють, а також використання для їх оцінки простих статистичних характеристик, що знижує вірогідність прогнозу.

Загальним неоліком відомих способів (аналога та прототипу) є відсутність кількісної оцінки ступеня тяжкості перебігу поєднаної патології, стану хворого та можливості формування однорідних за прогнозом груп, через що відсутня можливість вибору оптимальної терапевтичної тактики ведення цієї категорії пацієнтів.

В основу корисної моделі поставлена задача підвищити вірогідність прогнозу шляхом удосконалення рівня використання методів статистичного аналізу для виявлення оптимального набору найбільш значимих прогностично несприятливих ознак (предикторів) для створення математичної моделі прогнозу. А це забезпечить можливість здійснити індивідуальну кількісну оцінку ступеня тяжкості перебігу ГХ, асоційованої з ЦД 2-го типу та дозволить оптимізувати лікувальну тактику цієї групи пацієнтів у кожному конкретному випадку.

Задача вирішується у способі прогнозування тяжкості перебігу гіпертонічної хвороби, асоційованої з цукровим діабетом 2-го типу, за допомогою математичного моделювання, у якому за результатами клініко-інструментального обстеження та біохімічних досліджень крові визначають та оцінюють індивідуальні дані хворого.

Ознаки, що відрізняють корисну модель від прототипу, є такими:

- додатково проводять статистичну процедуру відбору найбільш значущих анамнестичних, ехокардіографічних та біохімічних предикторів у бінарні класифікуючі моделі на підставі дискримінантного аналізу індивідуальних даних хворого;

5 - як найбільш значущі виявлено 7 предикторів (x_1-x_7), а саме: x_1 - рівень трансформуючого фактора росту - β_1 (ТФР- β_1), x_2 - глюкоза крові, x_3 - розмір лівого передсердя (ЛП), x_4 - тривалість гіпертонічної хвороби (ГХ), x_5 - товщина комплексу інтима медіа (КІМ), x_6 - тип трансмітрального кровотоку ЛШ за величиною співвідношення пікових швидкостей раннього та пізнього (систола передсердь) наповнення передсердь (Е/А) як критерій наявності діастолічних порушень з боку ЛШ, x_7 - вік хворого;

10 - розраховують дискримінантні коефіцієнти для 1-ї та 2-ї групи хворих (a_1-a_7 ; b_1-b_7), що характеризують вклад кожного предиктора у прогноз;

- індивідуальну кількісну оцінку тяжкості стану хворого здійснюють за допомогою бінарної класифікуючої моделі шляхом обчислення значень дискримінантних функцій для 1-ї групи хворих з легким, неускладненим, перебігом захворювання ($ДФ_1$) та для 2-ї групи хворих з тяжким перебігом захворювання та ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень ($ДФ_2$) за формулами, що мають наступний вигляд:

$$ДФ_1 = c_1 + a_1 \cdot x_1 + a_2 \cdot x_2 + a_3 \cdot x_3 + (-a_4 \cdot x_4) + a_5 \cdot x_5 + a_6 \cdot x_6 + a_7 \cdot x_7;$$

$$ДФ_2 = c_2 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + b_3 \cdot x_3 + b_4 \cdot x_4 + b_5 \cdot x_5 + b_6 \cdot x_6 + b_7 \cdot x_7, \text{ де:}$$

20 c_1 (-67,2); c_2 (-109) - константи,

a_1 (0,45), a_2 (1,36), a_3 (15), a_4 (-0,25), a_5 (259), a_6 (17,7), a_7 (07) - значення дискримінантних коефіцієнтів для 1-ї групи хворих,

b_1 (1,13), b_2 (2,67), b_3 (20,4), b_4 (0,58), b_5 (290,5), b_6 (8,6), b_7 (0,91) - значення дискримінантних коефіцієнтів для 2-ї групи хворих,

25 (x_1-x_7) - можливі значення предикторів у конкретного хворого,

при цьому, прогнозування тяжкості стану хворого (приналежність до однієї з 2-х груп) здійснюють після обчислення для нього значень кожної дискримінантної функції ($ДФ_1$, $ДФ_2$), а хворого відносять до тієї групи, де значення дискримінантної функції є максимальним.

Необхідність розробки нових, більш вірогідних способів прогнозування особливостей перебігу поєднаних патологій, тяжкості стану хворих обумовлена наступним:

30 Прогноз тяжкості стану будь-якого хворого, зокрема за умов поєднаної патології, залишається складною клінічною задачею через наявність багато численних факторів ризику (ФР), що впливають на нього, їх неоднозначності. Сучасний стан проблеми пояснюється як її складністю, так і недосконалим рівнем використання методів статистичного аналізу у вітчизняній біомедицині у цілому.

У корисній моделі, що заявляється, підвищення ступеня вірогідності способу прогнозування (специфічність прогнозу легких форм - 84 %, специфічність прогнозу тяжких форм - 90 %) досягається як виявленням оптимального набору предикторів, які найбільш впливають на прогноз, так і комплексним аналізом їх змін, зведених у дискримінантну функцію, що дозволяє кількісно оцінити взаємозв'язок та взаємовплив вибраних предикторів, які відображають різні ланцюги патогенетичних процесів при поєднанні ГХ з ЦД-2-го типу. А саме:

45 ТФР-131 є одним з важливіших патогенетичних факторів, який призводить до активації процесів фіброзування та гіпертрофії міокарда. З дією цього ростового фактора пов'язують зниження еластичних властивостей міокарда та судин (2357 Diez-Marques L., Ortega-Velazquez R., Langa C, et al. Expression of endoglin in human mesangial cells : modulation of extracellular matrix synthesis. Biochim Biophys Acta 2002; 1: 36-44).

Підвищення рівнів глюкози крові, яке притаманне ЦД 2 типу, у 2-4 рази збільшує ризик серцево-судинних ускладнень (Дедов И.И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И.И. Дедов, м.В. Шестакова. - М.: МИА, 2006, - С. 320-329).

50 Збільшення розміру ЛП відображає активацію процесів фіброзування у ЛП та відіграє суттєву роль як в етіології фібриляції передсердь, так і у визначенні можливості підтримувати синусовий ритм серця. У хворих з помірним підвищенням ЛП (розмір 45-60 мм) після кардіоверсії вдається підтримувати нормальний синусовий ритм за допомогою антиаритмічних засобів, але якщо дилатація його більш виражена (розмір більш, ніж 60 мм), то нормальний синусовий ритм підтримувати важко (Verheule S. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression on TGF- β / S.Verheule, T. Sato, T. Everett et al. // Circ. Res., 2004; 94: 1458 - 65.)

60 Визначення товщини комплексу інтима-медіа (КІМ) дозволяє одержати прогностичну інформацію про атеросклеротичні ураження судин, які є маркером пошкодження організму мішеней (Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Task Force for the Management of

Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. - 2007. - Vol. 25 - P. 1105-1187.)

Визначення характеру трансмітрального кровотоку за величиною показника E/A дозволяє отримати інформацію щодо відношення внесків раннього (активного) та пізнього (пасивного) компонентів наповнення ЛШ у загальну структуру діастоли і відображає ступінь вираженості порушень діастолічної функції ЛШ (EAE/ASE Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / Sherif F. Nagueh, Chair Christopher P. Appleton et al. European Journal of Echocardiography. - 2009. - № 10. - P. 165-193.)

Оскільки здатність шлуночків до релаксації з віком знижується, всі параметри доплерехокардіографії, на відміну від показників систолічної функції серця, мають оцінюватися з урахуванням вікових норм, визначених робочою групою Європейського товариства кардіологів. У цьому документі визначені критерії наявності діастолічних порушень з боку ЛШ. Вік, тривалість ГХ характеризують індивідуальні особливості організму.

Дослідження за запропонованою корисною моделлю були проведені на базі відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ "Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України". Обстежено 65 хворих на ГХ з ЦД 2-го типу (26 жінок, 22 чоловіків), середній вік (62±3,2) років. До контрольної групи залучено 13 практично здорових осіб (6 жінок, 7 чоловіків). За даними проведених стандартних клініко-лабораторних та інструментальних досліджень діагноз був підтверджений. За допомогою створеної (за даними власних оригінальних досліджень) математичної моделі у 33 хворих на ГХ з ЦД 2-го типу (51 %) прогнозована ймовірність тяжкого перебігу захворювання та високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, а у 32 хворих (49 %) - ймовірність легкого, неускладненого перебігу захворювання.

Запропоновану корисну модель здійснюють таким чином:

1. Хворим, що надійшли до стаціонару, проводять стандартні клініко-інструментальні дослідження та біохімічні дослідження крові. За результатами досліджень визначають та оцінюють індивідуальні дані хворого, на підставі яких підтверджують діагноз ГХ з ЦД 2 типу.

2. Згідно з корисною моделлю, додатково проводять статистичну процедуру відбору найбільш значущих анамнестичних, ехокардіографічних та біохімічних предикторів у бінарні класифікуючі моделі на підставі дискримінантного аналізу індивідуальних даних хворого. Як найбільш значущі виявлено 7 предикторів (x_1-x_7). А саме: x_1 - рівень ТФР- β_1 , x_2 - глюкоза крові, x_3 - КДР порожнини ЛП, x_4 - тривалість ГХ, x_5 - товщина КІМ, x_6 - тип трансмітрального кровотоку ЛШ за величиною співвідношення E/A. При цьому:

- рівень ТФР- β_1 в сироватці крові визначають стандартним імуноферментним методом з використанням наборів реактивів фірми DRG Instruments (Німеччина);

- структурні параметри серця, зокрема розмір ЛП, визначають методом ехокардіографії в В-та М-режимах за стандартною методикою;

інформацію щодо діастолічної функції серця одержують шляхом доплерехокардіографічного дослідження трансмітрального кровотоку за величиною співвідношення пікових швидкостей раннього та пізнього наповнення передсердь - E/A;

- товщину комплексу інтима-медіа (КІМ) оцінюють за допомогою ультразвукового дослідження з кольоровим доплерівським картуванням кровотоку.

Розраховують дискримінантні коефіцієнти (a_1-a_1) для 1-ї групи хворих, (b_1-b_2) для 2-ї групи хворих, які характеризують вклад кожного предиктору у прогноз.

3. Індивідуальну кількісну оцінку ступеня тяжкості перебігу захворювання та стану хворого здійснюють за допомогою бінарної класифікуючої моделі. Для цього обчислюють значення дискримінантних функцій для 1-ї групи хворих з легким, неускладненим, перебігом захворювання ($ДФ_1$) та для 2-ї групи хворих з тяжким перебігом захворювання та ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень ($ДФ_2$) за формулами, що мають наступний вигляд:

$$ДФ_1 = c_1 + a_1 \cdot x_1 + a_2 \cdot x_2 + a_3 \cdot x_3 + (-a_4 \cdot x_4) + a_5 \cdot x_5 + a_6 \cdot x_6 + a_7 \cdot x_7;$$

$$ДФ_2 = c_2 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + b_3 \cdot x_3 + b_4 \cdot x_4 + b_5 \cdot x_5 + b_6 \cdot x_6 + b_7 \cdot x_7, \text{ де:}$$

c_1 (-67,2); c_2 (-109) - константи,

a_1 (0,45), a_2 (1,36), a_3 (15), a_4 (-0,25), a_5 (259), a_6 (17,7), a_7 (07) - значення дискримінантних коефіцієнтів для 1-ї групи хворих.

b_1 (1,13), b_2 (2,67), b_3 (20,4), b_4 (0,58), b_5 (290,5), b_6 (8,6), b_7 (0,91) - значення дискримінантних коефіцієнтів для 2-ї групи хворих,

(x_1-x_7) - можливі значення предикторів у конкретного хворого,

при цьому, прогнозування тяжкості стану хворого (приналежність до однієї з 2-х груп) здійснюють після обчислення для нього значень кожної дискримінантної функції ($ДФ_1$, $ДФ_2$), а хворого відносять до тієї групи, де значення дискримінантної функції є максимальним.

Ступінь відтворюваності способу прогнозу при використанні у медичній практиці - 95 %.

Можливість використання корисної моделі у практиці підтверджується клінічними прикладами.

Приклад 1.

5 Хвора Д., жінка, 56 років, історія хвороби № 786, була прийнята до клініки з діагнозом: гіпертонічна хвороба, II стадія, ступінь 2. СН I стадії. Серцево-судинний ризик - помірний. ЦД 2-го типу, легкої тяжкості, компенсований. Скарги на головні болі, болі в області серця при підвищенні АТ, утримання АТ на підвищеному рівні - до 170 та 105 мм рт. ст. За анамнезом страждає на ГХ біля 3 років, на ЦД 2 типу - протягом 4 років. Приймає пероральні цукрознижуючі препарати.

10 Об'єктивно: загальний стан хворої відносно задовільний. Нормостенік. Перкуторно над легеньми - легеневий звук. Аускультативно - везикулярне дихання. Серце - межі відносної серцевої тупості розширені вліво. Аускультативно: діяльність серця ритмічна, тони приглушені, акцент II тона над аортою. ЧСС дорівнює пульсу - 72 ударів за хвилину, ритмічний. Артеріальний тиск - 160 та 90 мм рт. ст.

15 Хворій проводять стандартні клініко-інструментальні обстеження та біохімічні дослідження крові та одержують за їх результатами наступні індивідуальні дані: Електрокардіографія: синусовий ритм. Гіпертрофія міокарда ЛШ.

20 Доплерехокардіографічне дослідження серця: Аорта ущільнена, корінь аорти не розширений. Гіпертрофія ЛШ. Визначений концентричний тип ремоделювання ЛШ (за класифікацією Gannau A.). Фракція викиду ЛШ - 55 % (систолична функція - збережена).

Структурні параметри серця: ТМШП - 1,1 см; ТЗСЛШ - 1,2 см, КДР - 4,7см; ММЛШ - 235 г, ІММЛШ - 125 г/м² ВТС ЛШ - 0,49. Площа поверхні тіла - 1,8, розмір ЛП - 3,6 см (норма 3,0-4,0). Е/А - 1,1 - порушення діастолічної функції ЛШ I типу (аномальне розслаблення).

25 Доплерографія артерій каротидного басейну: КІМ - 0,86 см (норма до 0,1 см). Біохімічне дослідження крові: показники ліпідного обміну: ЗХС - 5,8 ммоль/л, ТГ - 1,29 ммоль/л, ХС ЛПНЩ - 3,82 ммоль/л, ХЛ ЛПВЩ - 1,36 ммоль/л. Рівень глюкози плазми крові натще - 6,6 ммоль/л. Глікозильований гемоглобін - 7,04 %. Рівень ТФР-β1 в сироватці крові - 8,61 нг/мл. Інші показники лабораторних досліджень в межах норми.

30 Для індивідуальної кількісної оцінки ступеня тяжкості перебігу поєднаної патології та об'єктивізації стану хворої використовують розроблену математичну модель прогнозу з обчисленням значень дискримінантних функцій (ДФ₁) та (ДФ₂) для цієї хворої за формулами, у які включають значення відібраних найбільш значимих предикторів та дискримінантних коефіцієнтів, що наведені у табл. 1:

35 $ДФ_1 = -67,2 + (0,45 \times 8,61) + (1,36 \times 6,6) + (15 \times 3,6) + (-0,25 \times 3) + (259 \times 0,86) + (17,7 \times 1,1) + (0,7 \times 56) = 374,43$
 $ДФ_2 = -109 + (1,13 \times 8,61) + (2,67 \times 6,6) + (20,4 \times 3,6) + (0,58 \times 3) + (290,5 \times 0,86) + (8,6 \times 0,11) + (0,91 \times 56) = 295$

табл.1

Предиктори	Значення предикторів	Дискримінантні коефіцієнти для ДФ ₁	Дискримінантні коефіцієнти для ДФ ₂
ТФР-β1 (x ₁)	8,61 нг/мл	0,45	1,13
Глюкоза крові (x ₂)	6,6 ммоль/л	1,36	2,67
розмір ЛП (x ₃)	3,6 см	15	20,4
Тривалість ГХ (x ₄)	3 роки	-0,25	0,58
КІМ (x ₅)	0,86 см	259	290,5
Е/А (x ₆)	1,1	17,7	8,6
Вік (x ₇)	56	0,7	0,91
c ₁		-67,2	
c ₂			-109

Примітка: 1 група - хворі з легким, неускладненим, перебігом захворювання;

2 група - хворі з тяжким перебігом захворювання та ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень

Оскільки значення ДФ₁ більш, ніж ДФ₂ хвора відноситься до 1-ї групи хворих з легким, неускладненим перебігом ГХ, асоційованою з ЦД 2-го типу.

40 Хворій рекомендовано: дієта; продовжити прийом двокомпонентної антигіпертензивної терапії (інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту та високо селективного β-адреноблокатора з NO-активністю); динамічне спостереження хворої через 3 місяця.

Приклад 2.

Хвора Л., жінка, 57 років, історія хвороби № 4085 була прийнята до клініки з діагнозом: ГХ, II стадія, ступінь 3. СН II А стадії, II функціональний клас. Серцево-судинний ризик дуже високий. Гіпертонічна і діабетична ангіопатія сітківки. ЦД 2-го типу, середньої тяжкості, субкомпенсований. Абдомінальне ожиріння II ступеня. Скарги на головні болі, головокружіння, болі в області серця при підвищенні АТ ниючого характеру, зниження пам'яті, зору, лабільність цифр АТ, підвищення рівня глюкози крові, зниження настрою. За анамнезом страждає на ГХ понад 15 років, на ЦД 2 типу - протягом 10 років. Максимальний АТ до 240/120 мм. рт. ст. Лікувалась амбулаторно за допомогою прийому 2-х - 3-х антигіпертензивних препаратів та різних цукрознижуючих препаратів. Вуглеводний обмін в останній рік субкомпенсований.

Об'єктивно: загальний стан хворої відносно задовільний. Зріст - 170 см, вага - 104 кг. Гіперстенік. Підшкірно-жирова клітковина розвинута надмірно. Перкуторно над легенями - легеневиий звук. Аускультативно - везикулярне дихання. Серце - межі відносної серцевої тупості розширені вліво на 2см. Аускультативно - діяльність серця ритмічна, тони приглушені, акцент II тона над аортою. ЧСС дорівнює пульсу - 86 ударів за хвилини, ритмічна. Артеріальний тиск - 185 та 110 мм рт. ст.

Хворій проводять стандартні клініко-інструментальні обстеження та біохімічні дослідження крові та одержують за їх результатами індивідуальні дані:

Електрокардіографія: Синусовий ритм. Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка.

Доплерехокардіографічне дослідження серця: Аорта ущільнена. Корінь аорти не розширений. Порожнини серця не збільшені. Міокард ЛШ стовщений. Локальна і глобальна скоротність ЛШ задовільна. Фракція викиду ЛШ - 58 % (систолична функція ЛШ - збережена).

Структурні показники серця: ТМШП - 1,25 см; ТЗСЛШ - 1,3 см, КДР - 4,8 см, ММЛШ - 284, ІММЛШ - 128 г/м², ВТС ЛШ - 0,53, площа поверхні тіла 2,2. Визначено тип ремоделювання ЛШ - концентрична гіпертрофія (за класифікацією Gannau A.), розмір ЛП 4,4 см. Е/А - 0,65 (порушення діастолічної функції ЛШ I типу - аномальне розслаблення).

Доплерографія артерій каротидного басейну: КІМ - 0,11 см (норма до 0,1 см). Диференціація на шари не чітка. Патологічних змін судин не виявлено.

Біохімічне дослідження крові: Показники ліпідного обміну: ЗХС - 6,1 ммоль/л, ТГ - 4,1 ммоль/л. Рівень глюкози плазми натще - 8,9 ммоль/л, глікованого гемоглобіну - 7,85 %. Рівень ТФР-β1 в сироватці крові - 21,3 нг/мл. Інші лабораторні показники були в межах норми.

Для індивідуальної кількісної оцінки ступеня тяжкості перебігу поєднаної патології та об'єктивізації стану хворої використовують розроблену математичну модель прогнозу з обчисленням значень дискримінантних функцій (ДФ₁) та (ДФ₂) для цієї хворої за формулами, у які включають значення відібраних найбільш значимих предикторів та дискримінантних коефіцієнтів, що наведені у табл. 2.

табл. 2

Предиктори (x ₁ -x ₇)	Значення предикторів	Дискримінантні коефіцієнти (a ₁ -a ₇) для ДФ ₁	Дискримінантні коефіцієнти (b ₁ -b ₇) для ДФ ₂
ТФР-β1 (x ₁)	21,3 нг/мл	0,45	1,13
Глюкоза крові (x ₂)	8,9 ммоль/л	1,36	2,67
розмір ЛІТ (x ₃)	4,4 см	15	20,4
Тривалість ГХ (x ₄)	15 років	-0,25	0,58
КІМ (x ₅)	0,11 см	259	290,5
Е/А (x ₆)	0,65	17,7	8,6
Вік (x ₇)	57	0,7	0,91
c ₁		-67,2	
c ₂			-109

Примітка: 1 група - хворі з легким, неускладненим, перебігом захворювання;

2 група - хворі з тяжким перебігом захворювання та ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень

ДФ₁=-
 40 67,2+(0,45·×21,3)+(1,36·×8,9)+(15×4,4)+(0,25×15)+(259×0,11)+(17,7×0,65)+(0,7×57)=99,29
 ДФ₂=-109+(1,13×21,3)+(2,67×8,9)+(20,4×4,4)+(0,58×15)+(290,5×0,11)
 (8,6×0,65)+(0,91×57)=126,58

Оскільки значення $ДФ_2$ більш, ніж $ДФ_1$ хвора відноситься до 2-ї групи з тяжким перебігом ГХ, асоційованою з ЦД 2-го типу та високим ризиком серцево-судинних ускладнень.

- Хворій рекомендовано: додатково додати до двокомпонентної антигіпертензивної терапії (інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту та високо селективного β -адреноблокатора з NO-активністю) тiazидоподібний діуретик для досягнення цільових рівнів артеріального тиску.
- 5 Технічний результат. Використання розробленої математичної моделі прогнозу у медичній практиці забезпечує можливість здійснювати індивідуальну кількісну оцінку ступеня тяжкості перебігу ГХ та ЦД 2-го типу, стану хворого та формувати однорідні за прогнозом групи. А це, в свою чергу, дозволить підвищити вірогідність прогнозу (специфічність прогнозу легких форм - 10 84 %, специфічність прогнозу тяжких форм - 90 %), оптимізувати лікувальну тактику ведення цієї категорії хворих та знизити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 15 Спосіб прогнозування тяжкості перебігу гіпертонічної хвороби, асоційованої з цукровим діабетом 2-го типу, за допомогою математичного моделювання, у якому за результатами клініко-інструментального обстеження та біохімічних досліджень крові визначають та оцінюють індивідуальні дані хворого, який **відрізняється** тим, що додатково проводять статистичну
- 20 процедуру відбору найбільш значущих анамнестичних, ехокардіографічних та біохімічних предикторів у бінарні класифікуючі моделі на підставі дискримінантного аналізу індивідуальних даних хворого, як найбільш значущі виявлено 7 предикторів (x_1 - x_7), а саме: x_1 - рівень трансформуючого фактора росту - β_1 (ТФР- β_1), x_2 - глюкоза крові, x_3 - розмір лівого передсердя (ЛП), x_4 - тривалість гіпертонічної хвороби (ГХ), x_5 - товщина комплексу інтима-медіа (КІМ), x_6 - тип трансмітрального кровотоку ЛШ за величиною співвідношення пікових швидкостей раннього та пізнього (систола передсердь) наповнення передсердь (Е/А) як критерій наявності
- 25 діастолічних порушень з боку ЛШ, x_7 - вік хворого, розраховують дискримінантні коефіцієнти (a_1 - a_7 ; v_1 - v_7), що характеризують вклад кожного предиктора у прогноз, індивідуальну кількісну оцінку тяжкості стану хворого здійснюють за допомогою бінарної класифікуючої моделі шляхом обчислення значень дискримінантних функцій для групи пацієнтів з легким, неускладненим, перебігом захворювання ($ДФ_1$) та для групи пацієнтів з тяжким перебігом захворювання та ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень ($ДФ_2$) за формулами, що мають наступний вигляд:
- 30 $ДФ_1 = c_1 + a_1 \cdot x_1 + a_2 \cdot x_2 + a_3 \cdot x_3 + (-a_4 \cdot x_4) + a_5 \cdot x_5 + a_6 \cdot x_6 + a_7 \cdot x_7$;
 $ДФ_2 = c_2 + v_1 \cdot x_1 + v_2 \cdot x_2 + v_3 \cdot x_3 + v_4 \cdot x_4 + v_5 \cdot x_5 + v_6 \cdot x_6 + v_7 \cdot x_7$, де:
- 35 c_1 (-67,2); c_2 (-109) - константи,
 a_1 (0,45), a_2 (1,36), a_3 (15), a_4 (-0,25), a_5 (259), a_6 (17,7), a_7 (07) - значення дискримінантних коефіцієнтів для 1-ї групи хворих,
 v_1 (1,13), v_2 (2,67), v_3 (20,4), v_4 (0,58), v_5 (290,5), v_6 (8,6), v_7 (0,91) - значення дискримінантних коефіцієнтів для 2-ї групи хворих,
- 40 (x_1 - x_7) - можливі значення предикторів у конкретного хворого, при цьому, прогнозування тяжкості стану хворого (приналежність до однієї з 2-х груп) здійснюють після обчислення для нього значень коленої дискримінантної функції ($ДФ_1$, $ДФ_2$), а хворого відносять до тієї групи, де значення дискримінантної функції є максимальним.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

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