



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57161 (13) U
(51) МПК
G01N 33/48 (2011.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ПРИ СТАБІЛЬНОМУ І НЕСТАБІЛЬНОМУ ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

1

2

(21) u201009634

(22) 02.08.2010

(24) 10.02.2011

(46) 10.02.2011, Бюл.№ 3, 2011 р.

(72) ПОБЕРЕЖНА АННА ВІКТОРІВНА, СЕРКОВА
ВАЛЕНТИНА КОСТЯНТИНІВНА

(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ.М.І.ПИРОГОВА

(57) Спосіб діагностики порушень ліпідного обміну при стабільному і нестабільному перебігу ішемічної хвороби серця, який полягає в тому, що проводять комплексне клініко-біохімічне обстеження

хворих з визначенням показників ліпідно-транспортної системи крові (ліпопротеїду (а), аполіпопротеїнів В100 і А1 та аполіпопротеїнового індексу - відношення апо-В100/апо-А1) і діагностують проатерогенні та антиатерогенні властивості крові у пацієнтів із стабільною (рівень Лп(а) в межах 35,0-44,9 мг/дл, апо-В-89,0-145,9 мг/дл, апо-А1-95,9-110,5 і величина аполіпопротеїнового індексу (апоВ/апоА)-0,89-1,55) та нестабільною стенокардією (рівень Лп(а)>45,0 мг/дл, апо-В 100>145,0 мг/дл, апо-А1<95,5 мг/дл і аполіпопротеїновий індекс>1,5 од.).

Корисна модель відноситься до медицини та може використовуватись у кардіології для діагностики порушень ліпідного обміну при різних варіантах перебігу ішемічної хвороби серця.

Відомо, що порушення обміну ліпопротеїдів грає важливу роль в патогенезі атеросклеротичного процесу. Останнім часом велику увагу приділяють дослідженню ліпопротеїду (а) (ЛП(а)), аполіпопротеїнів В-100 (апо В) і А-1 (апо А-1) в якості маркерів коронарного атеросклерозу [Тейлоєв К.И., Арабидзе Г.Г., Полякова О.В. и др. Роль липопротеида (а) и аполипопротеина В-100 в развитии ишемической болезни сердца // Российский кардиологический журнал. - 2005. - N 5. - с. 20-23.; Barter P.J., Rye K.A. The rationale for using apoA-I as a clinical marker of cardiovascular risk // J. Intern. Med. - 2006. - Vol. 259. - N5. - P. 447-454.]. Підвищення концентрації ЛП (а) вище 27-30 мг/дл та апо-В вище 129 (110-130) мг/дл в крові людини корелює з прискореним атеросклеротичним ураженням коронарних, сонних, периферичних артерій, аутовенозних шунтів після операцій аортокоронарного шунтування, частотою рестенозування оперованих судин після коронарної ангіопластики [Арабидзе Г.Г., Тейлоєв К.И., Клусова Э.В., Скрыбина Е.О. и др. Исследование липопротеида (а) и аполипопротеина В-100 у больных с различными формами ИБС // Российский медицинский журнал. - 2006. - N 6. - с. 18-21.]. В європейському дослідженні за участю 2587 хворих було встановлено, що як у жінок, так і у чоловіків, всі ліпідні показники пов'язані з ангіографічно доведеним

атеросклерозом, тобто, при збільшенні того чи іншого показника зростає кількість вражених артерій. Рівні загального ХС та ХС ЛПВЩ при сумісному дослідженні зберігали сильний зв'язок з наявністю та важкістю коронарного атеросклерозу, що підкреслює їх вагоме значення як незалежних предикторів ІХС. Однак при співставленні з іншими ліпідними параметрами зв'язок Лп(а) з коронарним атеросклерозом був більш значимим [Bolibar I., Thompson S.G. von Eckardstein A. et al. Dose-response relationships of serum lipid measurements with the extent of coronary stenosis. Strong, independent, and comprehensive. ECAT Angina Pectoris Study Group // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. - 1995. - № 15. - P. 1035-1042.]. Дослідженнями, проведеними в Росії серед 500 хворих з різними показниками ліпідного спектру, доведено, що рівень Лп(а), зростаючи зі збільшенням кількості вражених магістральних артерій, був достовірно вищим при наявності атеросклеротичного ураження, ніж при ангіографічно незмінених коронарних артеріях [Ежов М.Е., Лякишев А.А., Покровский С.Н. Липопротеид(а) - независимый фактор риска атеросклероза // Терапевтический архив. - 2001. - N 9. - с. 76-82.]. Однак в інших дослідженнях навіть при обстеженні хворих на ІХС (чоловіків та жінок старше 55 років) не знайдено залежності між ступенем ураження коронарних артерій за даними коронарографії та концентрацією апо(а) [Агапон А.А., Власова Є.У., Фкчурин Р.С., Ширяев А.А. // Ангиол. и сосуд. хир. - 1996. - № 1. - с. 88-97.].

(19) UA (11) 57161 (13) U

Вагому роль в атерогенезі грає важлива складова молекули ЛПВЩ-апоА-1. АпоА-1 та ЛПВЩ приймають участь в так званому реверсивному транспорті ХС, здійснюючи трансфер ХС від периферичних клітин в гепатоцити з наступною білярною секрецією. Крім того, апоА-1 володіє проти-запальними та антиоксидантними властивостями [Визир В.А., Березин А.Е., Аполипопротеины как маркеры кардиоваскулярного риска // Український медичний часопис. - 2008. - N 6. - с. 53-61.; Barter P., Rye K., The rationale for using apoA-I as a clinical marker of cardiovascular risk / P.J. Barter, K.A.Rye // J. Intern. Med. - 2006. - Vol. 259. - N5. - P. 447-454.]. Таким чином, апоА-1 розглядається як кондуктор антиатерогенного потенціалу плазми крові, дефіцит якого можна використовувати для додаткового скриніювання пацієнтів в групу високого кардіоваскулярного ризику. АпоВ-100 є компонентом ХМ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та ЛП(а). Він складає більш, ніж 90 % білка ЛПНЩ, причому, кількість апо-В в ЛПНЩ постійна, а кількість ХС може змінюватись в широких межах [Чумакова О.С., Затеициков Д.А., Сидоренко Б.А. Аполипопротеин В: структура, функция, полиморфизм гена и связь с атеросклерозом // Кардиология. - 2005. - Том 45 N6. - с. 43-56.; Визир В.А., Березин А.Е., Аполипопротеины как маркеры кардиоваскулярного риска // Український медичний часопис. - 2008. - N 6. - с. 53-61.]. За даними Національної програми США, стосовно дослідження холестерину (АТР ІІІ) [Grundey S.M. Low-density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy // Circulation. - 2002. - Vol. 106. - P. 2526-2529.], підвищення рівня апо-В більш достовірно пов'язане з ризиком розвитку ІХС, ніж підвищення концентрації ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ.

Проте комплексне вивчення вмісту ЛП(а) і аполипопротеїнів В100 і А1 при різних клінічних варіантах ІХС та визначення їх ролі в прогресуванні і загостренні атеросклеротичного процесу до теперішнього часу не проводилося.

В основу корисної моделі «Спосіб діагностики порушень ліпідного обміну при стабільному і нестабільному перебігу ішемічної хвороби серця» поставлене завдання вивчити додаткові чинники ліпідно-транспортної системи крові (рівень ЛП(а), аполипопротеїнів В100 і А1), та їх вплив на перебіг різних клінічних варіантів ІХС, що поглиблено і комплексно в кардіології не використовувалося.

Поставлене завдання досягається способом, який полягає в тому, що проводять комплексне клініко-біохімічне обстеження хворих з визначенням проатерогенної активності крові, для чого, крім традиційних показників ліпідного спектру крові, визначали рівень ЛП(а), апо-В 100, апо-А1 у пацієнтів з ІХС, стабільною та нестабільною стенокардією. На підставі обстеження 96 хворих на ІХС та 30 здорових осіб встановлено, що у хворих на ІХС був достовірно збільшеним рівень ЛП(а), апо-В 100 та зменшеним рівень апо-А1. Інформативність цих змін збільшувалась при обчисленні запропонованого нами інтегрального показника - відносини апо-В/апо-А. У хворих на ІХС із стабільною стенокардією показники проатерогенної активності крові становлять: ЛП(а) - 39,5 (34,5; 42,1)

мг/дл, апо-В100 - 132,2 ((88,6; 145,6) мг/дл, апо-А1 - 105,9 (95,8; 110,5) мг/дл, відношення апо-В/апо-А - 1,25 (0,89; 1,55) од. При нестабільній стенокардії показники проатерогенної активності крові становлять: ЛП(а) - 57,4 (39,8; 59,1) мг/дл, апо-В100 - 162,8 (138,5; 179,7) мг/дл, апо-А1 - 92,0 (85,5; 101,2) мг/дл, відношення апо-В/апо-А - 1,77 од (1,22; 2,13). Результати проведеного дослідження продемонстрували відмінність названих показників у хворих із стабільною та нестабільною стенокардією (табл. 1).

Спосіб здійснюється таким чином: в крові хворого, взятої натще, визначаються показники, що характеризують рівень ЛП(а) методом імуноферментного аналізу, і рівень аполипопротеїнів В100 і А1 турбодіметричним методом, після чого обчислюють відношення апо-В/апо-А. При рівні ЛП(а) в межах 35,0 - 44,9 мг/дл, апо-В - 89,0-145,9 мг/дл, апо-А1 -95,9-110,5 і величині аполипопротеїнового індексу (апоВ/апоА) - 0,89-1,55 спостерігається стабільний перебіг захворювання. Підвищення рівня ЛП(а) більш 45,0 мг/дл, апо-В100 більш 145,0 мг/дл, зниження рівня апо-А1 менш 95,5 мг/дл і збільшення аполипопротеїнового індексу більш 1,50 од. характеризують дестабілізацію атеросклеротичного процесу у хворих на ІХС і нестабільний перебіг стенокардії.

Отримані дані свідчать про більш значні порушення ліпідно-транспортної системи крові у хворих на нестабільну стенокардію на відміну від хворих із стабільною стенокардією, які характеризуються підвищенням проатерогенних та зменшенням антиатерогенних властивостей крові.

Клінічний приклад застосування корисної моделі № 1. Хворий М, 66 років, з 2001 року перебуває на обліку з приводу ІХС, стабільної стенокардії напруги ІІ функціонального класу (ФК), СН І. За останніх 6 місяців стан хворого стабільний, частота приступів стенокардії не збільшилась, толерантність до фізичного навантаження залишається на попередньому рівні. При визначенні показників ліпідно-транспортної системи крові: рівень ЛП(а) - 41,2 мг/дл, апо-В100 - 112,2 мг/дл, апо-А1 - 103,4 мг/дл, аполипопротеїновий індекс - 1,08 од., що характерно для стабільної стенокардії.

Клінічний приклад застосування корисної моделі № 2. Хворий І. 64 років, звернувся до лікаря в зв'язку з погіршенням стану здоров'я в останні 3 місяці - і частоти приступів стенокардії, зменшенням переносимості фізичного навантаження, збільшенням добової потреби в нітроглицерині. Протягом 3-х років був на обліку з приводу ІХС, стабільної стенокардії напруги ІІ ФК, СН І. На електрокардіограмі депресія сегменту ST в відведеннях V₃-V₅. Рівень тропоніну та активність креатинфосфокінази не перевищує нормальні показники. Діагностовано нестабільну (прогресуючу) стенокардію. При обстеженні рівень ЛП(а) - 57,3 мг/дл, апо-В100 - 171,4 мг/дл, апо-А1 - 95,7 мг/дл, аполипопротеїновий індекс - 1,79 од.

В даному випадку спостерігались більш виражені порушення проатерогенних та антиатерогенних властивостей крові, що свідчить про більш виражені порушення ліпідно-транспортної системи крові при нестабільній стенокардії.

Запропонований метод визначення показників ліпідного складу крові і обчислення аполіпропротеїнового індексу дозволяє визначити і порівняти стан проатерогенних і антиатерогенних властиво-

стей крові, що мають вплив на розвиток нестабільного перебігу ІХС і провести їх корекцію для профілактики виникнення ускладнень.

Таблиця 1

Аналіз рівня ліпопротеїда (а), аполіпропротеїнів В100 і А1 та аполіпропротеїнового індексу при стабільній і нестабільній стенокардії

Показник	Контрольна група (n=30)	Стабільна стенокардія (n=70)	Нестабільна стенокардія (n=26)	P	Статистична ідентичність за LSD-критерієм
Лп(а), мг/дл	17,9 (14,2; 21,7)	39,5* (34,5; 42,1)	57,4* (39,8; 59,1)	<0,00 1	{1}/{2}/{3}
Апо-В100, мг/дл	100,4 (82,3; 112,6)	132,2* (88,6; 145,6)	162,8* (138,5; 179,7)	<0,00 1	{1}/{2}/{3}
Апо-А1, мг/дл	130,4 (118,5; 145,3)	105,9* (95,8; 110,5)	92,0* (85,5; 101,2)	<0,01	{1}/{2-3}
Апо-В100/Апо-А1, од.	0,77 (0,69; 0,79)	1,25* (0,89; 1,55)	1,77* (1,22; 2,13)	<0,00 1	{1}/{2}/{3}

Примітки:

- * - достовірність різниці показників в порівнянні з контрольною групою при $p < 0,05$;
- P - достовірність різниці показників в групах хворих зі стабільною і нестабільною стенокардією.