



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **127360** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2018 02270</p> <p>(22) Дата подання заявки: 05.03.2018</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.07.2018</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2018, Бюл.№ 14</p>	<p>(72) Винахідник(и): Романова Валентина Олександрівна (UA), Кузьміна Наталія Віталіївна (UA), Сєркова Валентина Костянтинівна (UA), Романова Лідія Олександрівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</p>
--	---

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ДЕСТАБІЛІЗАЦІЇ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

(57) Реферат:

Спосіб визначення дестабілізації перебігу захворювання у пацієнтів з ішемічною хворобою серця полягає у комплексному визначенні біомаркерів неспецифічного системного запалення, ендотеліальної дисфункції та ендокринної функції жирової тканини. При наявності показників високочутливого С-реактивного протеїну (hsCRP) $\geq 4,20$ мг/л, фактора некрозу пухлин- α (TNF- α) $\geq 3,45$ нг/мл, протеїну плазми А (PAPP-A) $\geq 10,10$ мМО/л, судинних клітин (sVCAM) $\geq 1320,0$ нг/мл, вазоконстриктору ендотелій-1 (ET-1) $\geq 10,43$ нг/мл і лептину $\geq 20,15$ нг/мл пацієнта включають у групу хворих з дестабілізацією захворювання навіть при відсутності клінічних проявів.

UA 127360 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до кардіології, і може бути використана для визначення ризику дестабілізації перебігу захворювання у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС).

5 Незважаючи на значний науковий прогрес у клінічній медицині, ішемічна хвороба серця залишається основною причиною передчасної смерті та інвалідності в усьому світі, у тому числі і в Україні [Коваленко, В. М., & Корнацький, В. М. (Eds.). (2015). Стрес і хвороби системи кровообігу. Київ: Державна установа "Національний науковий центр "Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска"]. Причиною смерті хворих на ІХС найчастіше є гострі атеротромботичні ускладнення, пов'язані з пошкодженням атеросклеротичної бляшки. Тому пошук таких показників, які б дозволили передбачати розвиток гострого коронарного синдрому (ГКС) чи діагностувати його у хворих до настання незворотних змін в міокарді є актуальним завданням сучасної кардіології.

10 У даний час атеросклероз розглядають не тільки як захворювання, обумовлене порушеннями метаболізму і транспорту ліпідів, а як тривале, в'яле хронічне запалення судинної стінки з періодами стабільного перебігу та загострення процесу. Саме активації неспецифічної запальної реакції надається особливе значення у процесі дестабілізації атеросклеротичної бляшки, а біохімічні маркери запалення розглядаються як предиктори дестабілізації перебігу захворювання у пацієнтів з ІХС.

20 Як маркери активності запальної реакції Європейське товариство кардіологів рекомендує використовувати фібриноген і високочутливий С-реактивний протеїн (hsCRP) [2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. (2013). European Heart Journal, 34(38), 2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/eh296]. Крім того, суттєву роль у патогенезі атеросклерозу та ІХС відіграє прозапальний цитокін - фактор некрозу пухлин- α (TNF- α).

25 Безпосередня участь біохімічних маркерів запалення в дестабілізації бляшки може бути обумовлена їх здатністю стимулювати продукцію матриксних металопротеїназ запальними клітинами, у тому числі цинк-вмісної металопротеїнази - асоційованого з вагітністю протеїну плазми А (PAPP-A), яка синтезується в ендотеліальних клітинах у відповідь на пошкодження і може приймати участь в деградації структури позаклітинного матриксу та пошкодженні атеросклеротичної бляшки з наступним розвитком ГКС.

30 Вагомою ланкою, що поєднує запалення з підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних захворювань і, зокрема ІХС, є дисфункція ендотелію. Одним з потенційних маркерів ендотеліальної дисфункції вважається потужний вазоконстриктор ендотелій-1 (ЕТ-1). Оскільки ЕТ-1 діє переважно місцево, природно припустити, що підвищення його утворення й поступлення в кров може бути причиною виникнення і поглиблення важкості перебігу ІХС.

35 Ендотелій відіграє суттєву роль в запаленні через секрецію факторів, які впливають на адгезію і проникнення в інтиму артерій імунних клітин. Найбільш раннім етапом характерного для атеросклерозу запалення вважають прилипання моноцитів до активованих клітин ендотелію, внаслідок надмірної експресії на їх поверхні молекул адгезії судинних клітин (sVCAM). Відомо, що продукція sVCAM обмежена клітинами атеросклеротичної бляшки і може свідчити про інтенсивність наявного в ній запалення.

40 Жирова тканина, яка є важливим паракринним органом, а маркери її функціонального стану все частіше розглядаються як потенційні предиктори прогресування ІХС. Одним з таких маркерів є лептин, який пов'язують із синтезом та активацією гострих реагентів системного запалення - TNF- α , IL-6, IL-12, IL-10, hsCRP. Крім того, лептин здатен викликати окисний стрес в ендотеліальних клітинах і тим самим спричиняти ендотеліальну дисфункцію.

45 Враховуючи, що атеросклероз, який лежить в основі розвитку і прогресування ІХС, є мультифакторним захворюванням, необхідне комплексне вивчення маркерів різних патогенетичних ланок для визначення ризику прогресування атеросклеротичного процесу та дестабілізації перебігу ІХС.

50 Відомий "Спосіб прогнозування дестабілізації ішемічної хвороби серця у хворих з супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень", патент України на корисну модель №74821, недоліками якого є вивчення лише однієї ланки патогенезу ІХС, а саме ендотеліальної дисфункції, та обов'язкова наявність у пацієнта хронічного обструктивного захворювання легень.

55 "Спосіб віднесення хворих на стабільну стенокардію до групи ризику розвитку дестабілізації ішемічної хвороби серця", патент України на корисну модель №73114, який полягає у визначенні співвідношення про- та протизапального цитокінів - інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-10, відповідно - і при зростанні даного показника робити висновок про ризик розвитку дестабілізації ІХС. Знову ж таки проводиться визначення маркерів однієї патогенетичної ланки атеросклерозу, а саме дослідження наявності неспецифічного системного запалення.

60

В основу корисної моделі поставлена задача поліпшити визначення дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця шляхом визначення біомаркерів неспецифічного системного запалення, ендотеліальної дисфункції та ендокринної функції жирової тканини.

Спосіб здійснюється наступним чином:

5 З метою поліпшення визначення дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця проведена порівняльна оцінка біомаркерів запалення, ендотеліальної дисфункції, ендокринної функції жирової тканини і ліпідного спектра крові в двох групах: зі стабільним і нестабільним перебігом ІХС. В залежності від типу перебігу ІХС встановлено достовірні відмінності величин таких показників, як: рівні hsCRP, TNF- α , PAPP-A, sVCAM, ET-1 і лептину.

10 В послідууючому для показників, які характеризували дестабілізацію процесу, були встановлені граничні величини [Антомонов, М. Ю. (2006). Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Київ: Малий друк.]. На підставі оцінки граничних величин показників були виділені 3 основні групи пацієнтів: без критеріїв дестабілізації (група А), з достовірною дестабілізацією (група С) і з можливою дестабілізацією ("сіра зона", група В).

15 Величини показників hsCRP $\leq 1,84$ мг/л, TNF- α $\leq 1,99$ нг/мл, PAPP-A $< 4,10$ мМО/л, sVCAM $\leq 912,0$ нг/мл, ET-1 $\leq 6,37$ нг/мл і лептин $< 14,34$ нг/мл характерні для пацієнтів зі стабільним перебігом захворювання - без дестабілізації (група А).

20 Величини показників hsCRP $\geq 4,20$ мг/л, TNF- α $\geq 3,45$ нг/мл, PAPP-A $\geq 10,10$ мМО/л, sVCAM $\geq 1320,0$ нг/мл, ET-1 $\geq 10,43$ нг/мл і лептин $\geq 20,15$ нг/мл є підставою для включення таких пацієнтів в групу хворих з дестабілізацією захворювання (група С) навіть за відсутності клінічних проявів. Це, в свою чергу, визначає необхідність активації терапії з метою зменшення процесу дестабілізації.

25 Про "можливу" дестабілізацію ("сіру зону", група В) свідчать проміжні рівні вказаних показників. Подальша статистична обробка показників у пацієнтів, які увійшли в "сіру зону", дала можливість виділити в цій групі 2 підгрупи: з помірним (підгрупа В-1) і високим (підгрупа В-2) ступенем ймовірності дестабілізації ІХС. Пацієнти підгрупи В-1 характеризувалися помірним зростанням рівня досліджуваних біомаркерів. У хворих підгрупи В-2 величини біомаркерів наближалися до показників когорти пацієнтів з достовірною дестабілізацією процесу. Тому можна думати, що активація терапії бажана і для пацієнтів підгрупи В-2 незалежно від клінічної маніфестації захворювання.

30 Приклад.

Хворий О., 61 рік. Діагноз: ІХС, стабільна стенокардія напруги, III ФК, постінфарктний (2012 р.) кардіосклероз, коронаросклероз, склероз аорти. СН ПА. ДДЛШ I. Гіпертонічна хвороба III, АГ 2 ст., гіпертензивне серце (ГЛШ), гіпертонічна ангіопатія сітківки, ризик ССУ IV. Лабораторні дані: hsCRP-3,92 мг/л, TNF- α - 3,30 пг/мл, sVCAM-1348,4 нг/мл, PAPP-A - 4,52 мМО/л, ET-1-9,72 нг/мл, лептин - 19,70 нг/мл.

40 Проведене комплексне біохімічне дослідження з визначенням маркерів різних ланок патогенезу атеросклерозу й ІХС дозволило віднести пацієнта до групи В-2 з високим ступенем ймовірності дестабілізації, що свідчило про необхідність більш детального спостереження за хворим і посилення терапевтичних заходів, у даному випадку збільшення дози статинів і додаткового призначення ендотеліопротектора.

45 Впровадження запропонованого способу дозволить поліпшити визначення ризику дестабілізації захворювання у пацієнтів з ІХС. Спосіб може бути широко використаний у практичній кардіології для підвищення ефективності діагностики ризику дестабілізації ІХС, профілактики її ускладнень та своєчасного посилення терапевтичних заходів.

Запропонований спосіб може бути використаний в клініко-діагностичних закладах та установах системи охорони здоров'я.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

50

Спосіб визначення дестабілізації перебігу захворювання у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, що полягає у комплексному визначенні біомаркерів неспецифічного системного запалення, ендотеліальної дисфункції та ендокринної функції жирової тканини, який **відрізняється** тим, що в крові визначають наявність високочутливого С-реактивного протеїну (hsCRP), фактора некрозу пухлин- α (TNF- α), протеїну плазми А (PAPP-A), судинних клітин (sVCAM), вазоконстриктору ендотелій-1 (ET-1), лептину, та при наявності показників (hsCRP) $\geq 4,20$ мг/л, (TNF- α) $\geq 3,45$ нг/мл, (PAPP-A) $\geq 10,10$ мМО/л, (sVCAM) $\geq 1320,0$ нг/мл, (ET-1) $\geq 10,43$ нг/мл і лептину $\geq 20,15$ нг/мл пацієнта включають у групу хворих з дестабілізацією захворювання навіть при відсутності клінічних проявів.

55

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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