



УКРАЇНА

(19) UA (11) 16888 (13) U
(51) МПК (2006)
G01N 33/49

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ БЕЗ ЕЛЕВАЦІЇ СЕГМЕНТА ST

1

(21) u200605644

(22) 23.05.2006

(24) 15.08.2006

(46) 01.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Нетяженко Василь Захарович, Гонтар Алла Миколаївна, Пленова Ольга Миколаївна

(73) Нетяженко Василь Захарович, Гонтар Алла Миколаївна, Пленова Ольга Миколаївна

(57) Спосіб діагностики гострого коронарного синдрому без елевації сегмента ST, в якому визначають маркер міокардіального пошкодження кардіальний тропонін Т, який відрізняється тим, що додатково визначають індекс активності системи плазміногену, який розраховують за показниками

2

часу еуглобулінового лізису, вмісту плазміногену та активністю інгібітору активатора плазміногену І типу, визначених в перші 20 годин від моменту дестабілізації ІХС, і при значеннях кардіального тропоніну $0,09 \pm 0,06$ нг/мл (від 0 до 0,15 нг/мл) та індексі активності системи плазміногену $96,15 \pm 10,8$ % діагностують нестабільну стенокардію, а при значеннях кардіального тропоніну Т $0,23 \pm 0,06$ нг/мл (від 0,16 до 0,38 нг/мл) та індексі активності системи плазміногену $63,24 \pm 13,8$ % діагностують інфаркт міокарда без зубця Q.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до кардіології і може бути використана для ранньої діагностики гострих коронарних синдромів (ГКС) та їх диференціювання, що сприятиме більш строгому розпізнаванню серед них нестабільної стенокардії (НС) та інфаркту міокарда без зубця Q (ІМ без Q) і запобіганню гіпердіагностики останнього. Проблема своєчасної діагностики розладів коронарної мікроциркуляції при ГКС залишається актуальною. Значимість цієї проблеми посилюється тим, що використання на сучасному етапі даних про вміст ферментів крові (загальна креатинфосфокіназа (КФК), її МВ-фракція креатинфосфокінази (МВ - КФК) не гарантує надійну діагностику гострих форм порушення коронарного кровообігу та не забезпечує їх диференціювання. А ненадійність діагностики в свою чергу не дає можливості виділення серед хворих з ГКС без підйому сегмента ST групи пацієнтів з максимальним ризиком несприятливих наслідків (інфаркт міокарда із зубцем Q чи смерть), максимально потребуючих своєчасної антитромботичної терапії, реваскуляризації міокарда.

Ферменти, які застосовуються в нашому сьогоденні для діагностики міокардіального пошкодження, не характеризуються високою специфічністю та чутливістю по відношенню до некрозу міокарда. Адже ідеальний біохімічний маркер по-

винен бути високоспецифічним та високочутливим до міокардіального пошкодження, протягом короткого часу після появи симптомів загострення ІХС досягати в крові діагностичне значущого рівня, і утримуватись протягом багатьох днів. Саме такими маркерами міокардіального пошкодження і є кардіальні тропоніни Т та І (сТн Т та сТн І), які надають певну допомогу в ранній стратифікації хворих.

сТн Т та сТн І входять до складу тропонін - тропоміозинового комплексу скоротливого апарату м'язових клітин. Кожен із тропонінів має серцеві та скелетні ізоформи. Для діагностики власне міокардіального пошкодження серцеві ізоформи можуть використовуватись лише в тих випадках, якщо вони відрізняються значною мірою від скелетних, що і спостерігаємо тільки у тропонінів Т та І. Тропонін Т зв'язує тропоніновий комплекс з тропоміозином і має досить помірну перехресну взаємодію (близько 2%) зі скелетною формою. сТн І є інгібуючою частиною тропонін-тропоміозинового комплексу, яка зв'язує актин за відсутності кальцію і перешкоджає тим самим взаємодії актину з міозином. Недоліком діагностичних систем для визначення сТн І є те, що вони відрізняються одна від одної більше, ніж по 10 параметрам. Оскільки перевагою методів щодо визначення сТн Т є їх стандартизованість, то для виявлення міокардіального

(19) UA (11) 16888 (13) U

пошкодження користуються саме визначенням вмісту сТн Т.

Тропоніни мають досить широке діагностичне "вікно", об'єднуючи переваги швидких та повільних маркерів ГКС, що ще раз наголошує їх приналежність до ідеальних діагностичних маркерів по визначенню некрозу міокарда. Так, тропонін може з'являтися в крові вже через 2,5 години (3-4 години) досягаючи максимуму через 8-10 годин (перший пік) і на 3-4 добу (другий пік), а його рівень нормалізується на 10-14 добу після серцевого нападу. Така інерційність цього показника дає можливість використовувати його для ретроспективної діагностики ГКС.

Також відомо, що дестабілізація ішемічної хвороби серця (ІХС) пов'язана з порушенням цілісності атеросклеротичної бляшки та активацією системи гемостазу. Останнім часом ГКС розглядається саме як прояв атеротромбозу. Вірогідність формування тромбу в коронарній артерії за таких умов залежить не тільки від активності згортуючої системи крові, але в більшій мірі визначається антикоагулянтним та фібринолітичним потенціалом. Отже, від співвідношення активності різних ланок системи зсідання в цей період фактично залежить ступінь подальшого ураження міокарда та розмір некротичного вогнища.

Зацікавленість системи фібринолізу в патогенезі ГКС напряду пов'язана з активацією системи згортання крові внаслідок реакції фібринолітичної відповіді на виникнення ураження судинної стінки та зростаюче тромбоутворення. Є дані про зв'язок повторних інфарктів міокарда із зниженою активністю системи фібринолізу. Дослідження даної проблеми протягом тривалого часу було пов'язане з визначенням часу еуглобулінового лізису, який відображає загальну активацію системи фібринолізу, обумовлену втручанням в процес активаторів фібринолізу. При цьому не було оцінено участь його інгібіторів (в тому числі найбільш відомого - ІАП-1 (інгібітора активатора плазміногену-1)). В деяких дослідженнях було продемонстровано вплив підвищеного вмісту ІАП-1 на частоту реінфарктів, є інформація про те, що зниження активності системи фібринолізу у хворих з ГКС молодого віку пов'язано із ступенем тригліцеридемії. Підвищена активність ІАП-1 виявлена у хворих з нестабільною стенокардією, у яких документовано внутрішньокоронарне тромбоутворення. Це свідчить про доцільність визначення ІАП-1 як маркера атеротромбозу, однією з форм якого є ГКС.

Оскільки плазміноген є ключовим ферментом системи фібринолізу, а його дія визначається, з одного боку, ступенем активності його інгібіторів, основним з яких є ІАП-1, а кінцевим результатом процесу є час еуглобулінового лізису (ЧЕЛ), тому для визначення активності системи плазміногену, а отже і фібринолізу загалом, доцільно застосовувати інтегральний показник - індекс активності системи плазміногену (ІАСП), який може бути рекомендований як маркер тромбоутворення при діагностуванні гострих коронарних синдромів.

Найбільш близьким по суті до заявленого способу є спосіб діагностики гострих коронарних синдромів, що включає визначення маркера міокарді-

ального пошкодження в крові, в якому в якості маркера визначають кардіальний тропонін Т та додатково виявляють С-реактивний протеїн в термін до 72 годин з моменту дестабілізації і при значеннях кардіального тропоніну Т - 0,350-0,450нг/мл, С-реактивного протеїну - $8,85 \pm 0,75$ мг/л діагностують нестабільну стенокардію, а при значеннях кардіального тропоніну Т - 0,8нг/мл - 2нг/мл і вище 2нг/мл, С-реактивного протеїну - $18,50 \pm 1,45$ мг/л - інфаркт міокарда без зубця Q [патент України UA54313].

Однак запропонований спосіб має деякі недоліки, а саме С-реактивний протеїн є показником запалення будь-якої локалізації і може підвищуватись при наявності у хворого супутньої запальної патології (холециститу, холангіту, бронхіту, пієлонефриту і т.і.). Діагностика ГКС як прояву атеротромбозу потребує підтвердження ушкодження міокарда, з одного боку, та визначення активності тромботичних процесів, з іншого. Таким чином, одночасне застосування маркерів, що відображають ступінь обох цих процесів, слід вважати найбільш доцільним в діагностиці ГКС.

Тому задачею корисної моделі є покращення діагностики ГКС, а саме ранньої, за допомогою визначення в крові поряд з кардіальним тропоніном Т індексу активності системи плазміногену, який розраховують за показниками часу еуглобулінового лізису, вмісту плазміногену та активністю інгібітору активатора плазміногену І типу, визначених в перші 20 годин від моменту дестабілізації ІХС, що сприятиме, по-перше, розподілу хворих на тропонін позитивних та тропонін негативних пацієнтів з ГКС без елевачії сегмента ST та оцінці ризику при цих станах в залежності від кількісної характеристики даного маркера, по-друге, строгій та чіткій диференціації хворих з ГКС на пацієнтів з НС та ІМ без Q, що запобігатиме гіпердіагностиці ІМ без Q, та індексу активності системи плазміногену, яка слугуватиме додатковим, але також раннім свідченням наявності та інтенсивності тромбоутворення.

Технічний результат, що буде отриманий в результаті поставленої задачі, полягає у своєчасному призначенні адекватної терапії, визначенні факторів ризику щодо подальшого перебігу цих станів, усуненні гіпердіагностики ІМ без Q.

Поставлена задача досягається розробкою способу діагностики гострих коронарних синдромів без елевачії сегмента ST, в якому визначають маркер міокардіального пошкодження - кардіальний тропонін Т, і додатково визначають індекс активності системи плазміногену, який розраховують за показниками часу еуглобулінового лізису, вмісту плазміногену та активністю інгібітору активатора плазміногену І типу, визначених в перші 20 годин від моменту дестабілізації ІХС, і при значеннях кардіального тропоніну $0,09 \pm 0,06$ нг/мл (від 0 до 0,15 нг/мл) та індексі активності системи плазміногену $96,15 \pm 10,8\%$ діагностують нестабільну стенокардію, а при значеннях кардіального тропоніну Т $0,23 \pm 0,06$ нг/мл (від 0,16 до 0,38 нг/мл) та індексі активності системи плазміногену $63,24 \pm 13,8\%$ діагностують інфаркт міокарда без зубця Q.

Спосіб здійснюється наступним чином: сТн Т та ІАСП визначають у пацієнтів, які мають типовий ангінозний напад в спокої тривалістю 15 хвилин та більше протягом останньої доби до госпіталізації; зміни на ЕКГ (депресія сегмента ST>1мм чи інверсія зубця T>2мм як мінімум в двох суміжних відведеннях) за умови поступлення пацієнта в термін до 20 годин з моменту дестабілізації стану. Групу контролю складають 20 пацієнтів із стабільною стенокардією напруження другого функціонального класу. Обстежують 59 пацієнтів з ГКС, серед них 37 хворих з НС віком від 45 до 65 років, а також 22 хворих з ІМ без Q віком від 50 до 75 років. Рівень сТн Т в венозній крові визначають імуноферментним методом за допомогою апарату Cardiac Reader. Проби крові беруть в перший день перебування у відділенні кардіореанімації. Значення Тн Т більше 0,1нг/мл вважається підвищеним і стає діагностичне значущим.

Також визначають час еуглобулінового лізису (ЧЕЛ), вміст плазміногену та активність активатору плазміногену, використовуючи стандартні методики і з цих даних розраховували індекс активності системи плазміногену (ІАСП) наступним чином: для кожного з параметрів - ЧЕЛ, плазміногену, ІАП-1 - обраховували відношення до нормального значення (100%), виражене у відсотках (%), при

цьому збільшення показника вище 100% свідчить про активацію фактора, який він відображує, а зниження менше 100% - про пригнічення. Таким чином, при обрахуванні відхилення від норми ЧЕЛ та ІАП-1 нормальний показник ділили на показник хворого, а при обрахуванні відхилення від норми плазміногену - показник хворого ділили на показник контрольної групи. Загальний ІАСП являв собою середнє арифметичне знайдених індексів активності вищезазначених показників.

При значеннях кардіального тропоніну $0,09 \pm 0,06$ нг/мл (від 0 до 0,15нг/мл) та індексі активності системи плазміногену $96,15 \pm 10,8\%$ діагностували нестабільну стенокардію, а при значеннях кардіального тропоніну $0,23 \pm 0,06$ нг/мл (від 0,16 до 0,38нг/мл) та індексі активності системи плазміногену $63,24 \pm 13,8\%$ діагностували інфаркт міокарда без зубця Q.

Таким чином проведене дослідження свідчить про високу чутливість сТн Т в діагностиці некрозу міокарда малих розмірів, а визначення ІАСП буде додатковим маркером свідчення наявності та вираженості тромбоутворення. Спосіб, що пропонується був апробований на базі Дорожньої лікарні №2, що дозволяє рекомендувати спосіб для впровадження в клінічну практику.