



УКРАЇНА

(19) UA (11) 55618 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61B 5/021  
G01N 33/53

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ У ОСІБ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ, ІНФІКОВАНИХ ВІРУСАМИ РОДИНИ HERPESVIRIDAE**

1

(21) u201003571

(22) 29.03.2010

(24) 27.12.2010

(46) 27.12.2010, Бюл. № 24, 2010 р.

(72) ВОЛЯНСЬКИЙ АНДРІЙ ЮРІЄВИЧ, КУЧМА ІРИНА ЮРІЇВНА, ПЕРЕМОТ СВІТЛАНА ДМИТРІВНА, КАШПУР НАТАЛІЯ ВАЛЕРІЇВНА, СИДОРЕНКО ТЕТЯНА АДІКОВНА, СМІЛЯНСЬКА МАЙЯ ВОЛОДИМИРІВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ МІКРОБІОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ ІМ. І.І. МЕЧНИКОВА АМН УКРАЇНИ"

(57) Спосіб прогнозування ризику розвитку гострого коронарного синдрому у осіб з ішемічною хворобою

2

серця, інфікованих вірусами родини Herpesviridae, що передбачає визначення маркерів системної запальної відповіді, який відрізняється тим, що підвищення ризику констатують при встановленні індексу флуоресценції антигенів вірусів групи Herpesviridae в лейкоцитах від 10 до 80 % і більше, а також наявності тенденції до зниження (на 33 % та більше) кількості лімфоцитів субпопуляцій CD3, CD4, CD8 та їх співвідношення (CD4/CD8), реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) при одночасному збільшенні (на 33 % та більше) показників вмісту прозапального TNF.

Корисна модель належить до кардіології та імунології і стосується способу прогнозування ризику розвитку гострого коронарного синдрому в певній категорії пацієнтів, а саме в осіб, інфікованих герпесвірусами (далі ГВ).

Широка розповсюдженість вірусів сімейства герпесу в популяції та їх можливий вплив на окремі ланки атерогенезу не можуть не впливати на формування і перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС), особливо на розвиток та перебіг такої форми ІХС, як гострий коронарний синдром (ГКС). При герпесі, як і при інших хронічних захворюваннях, розвивається імунодефіцитний стан, обумовлений недостатністю різних ланок імунної системи і неспроможністю елімінувати вірус з організму. Герпесвірус, проникнувши в кров, репродукується в лейкоцитах і в клітинах моноцитарно-макрофагальної системи (ММС) або персистує в лімфоїдних органах [3].

Відомо, що ІХС супроводжує хронічний персистуючий системний запальний процес, який характеризується активізацією та проліферацією ендотеліальних і гладком'язових клітин, особливо коронарних судин, і гіперфункцією імунітетів (лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, нейтрофілів та ін.) із секрецією прозапальних медіаторів, що відіграють важливу роль у розвитку атеросклерозу. В експериментах показано, що зміни властивостей

ендотелію судин з наступним розвитком атеросклеротичних бляшок можуть виникати під впливом хімічних сполук, імунних комплексів, цитотоксинів, вірусів, ліпідних перекислів [1].

Активність запалення при атеросклерозі не така велика, як, наприклад, при гострому інфекційному процесі, але рівень його маркерів досить високий. Тому, усе більше науковців висловлює думку, що вагомий внесок у патогенез атеросклерозу й серцево-судинних захворювань дає персистуюче запалення, ймовірніше - вірусної природи. Було виявлено присутність частин геному вірусу герпесу простого в ядрах клітин інтими аорти людей, які страждали на атеросклероз, поряд з атеросклеротичними бляшками. Герпесвірусна гіпотеза етіології атеросклерозу в повній мірі узгоджується з відомою концепцією про роль альтерації ендотелію і значення проліферації гладком'язевих клітин, а також про передбачуваний механізм такої проліферації у формуванні атеросклеротичних бляшок [2]. В основі загострення ІХС лежить дестабілізація атеросклеротичної бляшки, що в значній мірі зумовлено запальним процесом. Крім активації місцевого запального процесу в стінці судин, у хворих з гострим коронарним синдромом відмічено збільшення кількості лейкоцитів в периферичній крові та підвищення концентрації ряду білків гострої фази

U  
(13)  
55618  
(11)  
UA  
(19)

запалення, таких як С-реактивний білок, цитокіни та ін. Доведено, що підвищення маркерів системної запальної відповіді, зумовлено збереженою активністю запальних процесів у пошкоджених атеросклеротичних бляшках. Формування у хворих на ІХС імунологічних синдромів, що характерні і для вірусної інфекції може бути не простим збігом, а наслідком персистенції вірусу і його впливу на імунний гомеостаз цих хворих [4].

Відповідно до сучасних уявлень, імунозапальна активація є не лише маркером дестабілізації перебігу атеросклеротичного процесу, а і незалежним фактором високого серцево-судинного ризику. Прогноз хворого з ГКС залежить від багатьох чинників. Але, безумовно, важливим є використання сукупності всіх стратегічних підходів, наявних в сучасному арсеналі [2,5,6]. Встановлення одного з чинників ускладнень ГКС - представників герпесвірусів - буде сприяти покращенню прогнозу пацієнтів та знизить кількість ускладнень, що можуть виникати в процесі лікування ГКС.

Відомий спосіб прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби або розвитку ускладнень у пацієнтів з ішемічною хворобою серця [8], який полягає у дослідженні крові до лікування та визначенні біохімічних критеріїв ( $\alpha$  - 1 - ІП) та оцінці розвитку серцево-судинних захворювань. Однак, цей спосіб дозволяє спрогнозувати тільки перебіг гіпертонічної хвороби ( стадії хвороби) та розвиток клінічних проявів стенокардії.

Відомий спосіб визначення групи ризику розвитку інфаркту міокарда [9], що базується на визначенні жирно кислотного складу ліпідів еритроцитів крові за допомогою методу газорідинної хроматографії. За цим способом знаходять вміст насичених жирних кислот та розраховують їх співвідношення, а за отриманим коефіцієнтом прогнозують розвиток інфаркту міокарда. Отриманню бажаного технічного результату заважає той факт, що цей показник в значній мірі знаходиться під впливом герпесвірусної інфекції. До недоліків цього методу слід також віднести рівень доступності в умовах вітчизняної системи організації медичного сервісу.

Відомі також способи прогнозування ризику ГКС по визначенню різних білкових маркерів: Ischemia-Modified Albumin (IMA), Myeloperoxidase (MPO), Glycogen Phosphorylase Isoenzyme BB-(GPBB), а також Natriuretic peptide - Both B-type natriuretic peptide (BNP), Monocyte chemo attractive protein (MCP)-1[10]. Однак, всі вони стосуються прогнозування ГКС у пацієнтів, оперованих з приводу серцево-судинних захворювань. Також ці методи потребують спеціального обладнання, матеріально-технічного забезпечення та фахівців, що володіють такими методиками. На жаль в нашій країні використання цих методик не можливо.

Найближчим (за рівнем доступності) аналогом рішення, що заявляється, є спосіб діагностики та прогнозування серцево-судинних захворювань [7], при якому оцінюють рівень інтерлейкіну 33 (ІЛ-33). Корисним є те, що даний метод може застосовуватися для прогнозування не тільки ГКС, а іншої патології: інфаркт міокарду, міокардити, гіпертонія, артеріосклероз, панкардити та ін. Існуючий метод має суттєве обмеження, яке пов'язане з тим, що

прогнозування базується на визначенні тільки одного інтерлейкіну із цілої низки цитокінів та інших імунологічних показників. А відповідно до сучасних уявлень, імунозапальна активація, що регулюється про- та протизапальними цитокінами є не лише маркером дестабілізації перебігу атеросклеротичного процесу, а і незалежним фактором високого серцево-судинного ризику. До недоліків даного способу слід віднести і те, що цей інтерлейкін є досить мало або зовсім невідомий та недоступний широкому колу лікарів в нашій країні. Також, даний спосіб не враховує у хворих на ІХС персистенцію герпесвірусів, як чинників системного запалення. А відсутність імунологічних критеріїв несприятливого перебігу могло б підвищити точність прогнозу. А як відомо, саме ІЛ-6 і TNF індукують синтез білків гострої фази. Попередніми дослідженнями також встановлено, що рівень інфікованості хворих на ГКС достовірно вищий ніж із стабільним перебігом ІХС.

В основу корисної моделі було поставлено задачу: розробити спосіб прогнозування ризику розвитку гострого коронарного синдрому у осіб з ІХС, інфікованих вірусами родини Herpesviridae, на основі об'єктивних критеріїв, що характеризують стан імунологічної резистентності організму, в якому за рахунок визначення найбільш інформативних імунологічних та вірусологічних показників, забезпечити об'єктивність та достовірність прогнозу.

Для пояснення поставленого завдання та шляхів його розв'язування вважаємо за необхідне акцентувати увагу на наступному. В організмі клінічно здорової людини рівень цитогенетичних змін варіює та може суттєво зростати під впливом різноманітних фізичних, хімічних та біотичних факторів. І, якщо адекватна реакція імунної системи на спонтанний антиген лежить в межах її фізіологічного навантаження, то реакція на індукований (зокрема персистентною герпесвірусною інфекцією), може привести до функціональної декомпенсації із відповідними наслідками для організму. В теперішній час в якості невід'ємної складової патогенезу гострого коронарного синдрому розглядається внутрішньосудинне запалення, дестабілізація ендотелію та герпесвіруси, як тригер-фактори цього процесу.

Герпесвіруси відносять до інфекційної (набутої) хвороби імунної системи, при якій довготривала персистенція вірусу в ряді випадків супроводжується продуктивною інфекцією практично у всіх видах клітин імунної системи, що часто супроводжується їх функціональною недостатністю та сприяє формуванню імунодефіциту, а в свою чергу, вірусіндукований імунологічний дисбаланс є підґрунтям дестабілізації перебігу ІХС з формуванням гострого коронарного синдрому. Якщо на тлі такого стану імунітету з'явиться осередок запалення, його не буде виявлено та знешкоджено [2, 5]. По Г. Сельє реакція імунної системи на стресорний фактор розглядається як стереотипне соматичне виявлення мобілізації захисних сил організму. При ГКС через особливості його клінічних проявів, адаптація до дії пошкоджуючих агентів нижче ніж при стабільному перебігу ІХС. За таких умов вірогідність розвитку гострого коронарного

синдрому у осіб з ІХС, що інфіковані вірусами родини *Herpesviridae*, цілком ймовірно.

Проведені дослідження були спрямовані саме на виявлення інформативних критеріїв оцінки змін в стані імунітету, що виникають під впливом персистоючої герпесвірусної інфекції [3] та визначення ознак функціональної декомпенсації імунної системи у хворих на ГКС, асоційований з цими патогенами.

Технічний результат, отриманий від вирішення поставленої задачі буде полягати у чіткому визначенні найближчого прогнозу, що сприятиме своєчасному вибору відповідної тактики лікування хворих на нестабільну стенокардію, попередженню ускладнень і покращенню якості життя пацієнтів.

Поставлена задача вирішена наступним чином.

1. Виявлені характерні ознаки порушення імунного статусу у хворих на ІХС та ГКС.

2. Проведено дослідження змін імунного статусу у хворих на ІХС та ГКС, у яких встановлено персистенцію ГВ в імунітах.

3. Визначено основні тенденції розвитку імунітету порушень та ризику розвитку гострого коронарного синдрому. Встановлено найбільш інформативні прогностичні критерії.

Порівняльний аналіз стану імунітету у хворих на ГКС без та з герпесвірусною персистенцією в імунітах дозволило виявити наступні прогностично цінні параметри: кількісний та якісний склад популяції лімфоцитів (CD3, CD4, CD8), реакція бласттрансформації лімфоцитів у відповідь на антигенний стимул (РБТЛ), рівень прозапальних інтерлейкінів (TNF), індекс флуоресценції лейкоцитів (ІФ) з антигенами герпесвірусів. Означений перелік параметрів дозволяє скоротити програму імунітету дослідження та є цілком доступним для здійснення в умовах клініко-діагностичної лабораторії лікувального закладу з мінімальним рівнем забезпечення обладнанням та реактивами.

Для більш лаконічного викладення основних тенденцій та діапазонів коливань наведених прогностичних критеріїв застосовано формули розладів імунної системи (ФРІС), в яких знаками "+/-" відображено тенденцію до збільшення/зменшення показника, цифрами позначено ступінь зміни величини показника у порівнянні із нормою (1 - < 33 %; 2 - 33-66 %; 3 - > 66 %). За обраними параметрами особливості та діапазон змін імунного статусу осіб з персистенцією ГВ в імунітах з відмінним рівнем ризику розвитку ГКС характеризуються наступними ФРІС:

1. ІФ<sub>10-30</sub> %, CD3<sub>1-</sub>, CD4<sub>1-</sub>, CD8<sub>1-</sub>, TNF<sub>1+</sub> (відповідає низькому рівню ризику розвитку ГКС)

2. ІФ<sub>30-45</sub> %, CD3<sub>1</sub>, CD4<sub>1+</sub>, CD8<sub>2-</sub>, РБТЛ<sub>2-</sub>, TNF<sub>2+</sub> (відповідає підвищеному ризику розвитку ГКС)

3. ІФ<sub>45-80</sub> %, CD3<sub>1+</sub>, CD4<sub>2+</sub>, CD8<sub>3+</sub>, РБТЛ<sub>3+</sub>, TNF<sub>3+</sub> (відповідає надзвичайно високому ризику розвитку ГКС)

Таким чином, до суттєвих ознак способу, що заявляється належать: ступінь зменшення загаль-

ної кількості та функціональної активності субпопуляцій лімфоцитів CD3, CD4, CD8, підвищення рівня прозапальних інтерлейкінів (TNF). Підвищення ризику виникнення ГКС у хворих на ІХС констатують за наявності персистенції герпесвірусів в імунітах, підвищенням прозапальних інтерлейкінів, тенденції до зниження кількісних, якісних та функціональних параметрів, що характеризують стан клітинної ланки імунітету.

Наприклад, відповідно до способу, що заявляється, прогнозування підвищеного ризику розвитку ГКС здійснюється за фактом виявлення в імунітах антигенів герпесвірусів з ІФ від 30 % до 45 %, зниження загальних Т-клітин на 33 %, кількості CD4 та CD8, РБТЛ - на 33 % та більше та збільшений TNF у сироватці крові від 33 % до 66 %.

Таким чином, запропонований спосіб доцільно проводити хворим на ішемічну хворобу серця з метою визначення пре дикторів несприятливого найближчого прогнозу.

Перелік посилань:

1. Горбась І.М. Профілактика хронічних неінфекційних захворювань - реальний шлях поліпшення демографічної ситуації в Україні. Український кардіологічний журнал. 2009; 3:6-11.

2. Дзяк Г.В., Коваль Е.А. Значение изменений иммунологического статуса в определении характера течения атеросклероза и ИБС. Журн. АМН України. 1996; 2, 2: 317-334.

3. Перемот С.Д., Мартынов А.В., Смелянская М.В. Персистирующие герпесвирусы как триггер-фактор соматических заболеваний. Анали Мечниковского института. 2006; 4: 29-33.

4. Bertrand M.E. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur.Heart J. 2002; 23: 1809-1840.

5. Methe H., Brunner S., Wiegund D., et al. Enhanced T-Helper-I lymphocyte Activation Patterns in Acute Coronary Syndromes. Issue. 2005; 45, 12:1939-1945.

6. Braunwald E. With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Circulation. 2002; 106: 1893.

7. Interleukin-22 (IL-33) for the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. Snider James, Jacobson Sven. - US2009305265.-2009-12-10.

8. Деклараційний патент на корисну модель № 11018. Процес прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби або розвитку ускладнень у пацієнтів з ішемічною хворобою серця. - Лазарева С.А., Савоухіна Л.М., Зубов П.М. - Бюл. № 12, - 2005 р.

9. Деклараційний патент на корисну модель № 23511. Спосіб визначення групи ризику розвитку інфаркту міокарда. - Загородний М.І., Свінціцький А.С., Брюзгіна Т.С. - Бюл. № 7, - 2007 р.

10. Interleukin-33 (IL-33) FOR THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF CARDIOVASCULAR DISEASE. - SNIDER JAMES, JACOBSON SVEN, - US2009305265 (A1),-2009-12-10.

