



УКРАЇНА

(19) UA (11) 26793 (13) U
(51) МПК (2006)
A61B 8/02
G01N 30/00
G01N 33/49

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ТА/АБО РОЗВИТКУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА РІЗНІ КЛІНІЧНІ ФОРМИ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ

1

(21) u200704812

(22) 28.04.2007

(24) 10.10.2007

(46) 10.10.2007, Бюл. № 16, 2007 р.

(72) Копиця Микола Павлович, Литвин Олена Іванівна, Петюніна Ольга В'ячеславівна, Дегтярьова Оксана Валеріївна

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМ. Л.Т. МАЛОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", Копиця Микола Павлович, Литвин Олена Іванівна, Петюніна Ольга В'ячеславівна, Дегтярьова Оксана Валеріївна

(57) Спосіб прогнозування виникнення та/або розвитку серцевої недостатності у хворих на різні клінічні форми гострого коронарного синдрому, який полягає у тому, що під час госпіталізації оцінюють функціональний стан серця з вимірюванням фракції викиду лівого шлуночка (ФВ), проводять біохімічні дослідження сироватки крові, визначають маркер імунної запальної активності крові, здійснюють сумісну оцінку прогностичних показників,

2

який відрізняється тим, що як маркер імунної запальної активності визначають в сироватці крові концентрацію неоптерину - маркер моноцитарно-макрофагальної активації крові, прогностичні показники визначають та оцінюють у гострому (під час госпіталізації хворого) та віддалених періодах (на 28 добу та через 3-6 місяців від початку захворювання), при підвищенні концентрації неоптерину, у порівнянні з нормою більш ніж у 3 рази, у тих хворих на гострий коронарний синдром (ГКС), у яких під час госпіталізації відсутні порушення систолічної функції лівого шлуночка і значення ФВ залишається у межах норми (більше ніж 40 %), прогнозують ймовірність виникнення серцевої недостатності (СН) протягом 6-ти місяців після захворювання, а у тих хворих на ГКС, у яких під час госпіталізації значення ФВ менше ніж 40 % і верифікована СН I-II класу, прогнозують ризик розвитку ступеня СН протягом 6-ти місяців після захворювання.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до кардіології, та може бути використана для прогнозування виникнення та/або розвитку серцевої недостатності (СН) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), особливо з різними клінічними варіантами її загострення - гострими коронарними синдромами (ГКС), у хворих на інфаркт міокарда (ІМ) з зубцем Q, ІМ без зубця Q і з нестабільною стенокардією (НС).

Інфаркт міокарда (ІМ) без зубця Q поєднується з ІМ з зубцем Q і нестабільною стенокардією (НС) загальною провідною патогенетичною механізмом - коронаротромбозу, що обумовлює багато спільного у клінічних проявах усіх трьох захворювань і підходах до їх лікування. Відображенням цього з'явилося об'єднання цих захворювань поняттям „гострий коронарний синдром” (ГКС). СН часто ускладнює ГІМ та значно погіршує прогноз пацієнтів з ІХС. У зв'язку з наявністю прямої зале-

жності між ГІМ та СН дуже важливо своєчасно визначити СН у пацієнтів, госпіталізованих за наявністю ГІМ.

Відомий „Спосіб прогнозування серцевої недостатності (СН) у хворих на гострий інфаркт міокарда” [див. патент №65802, UA, МПК: A61B8/002, G01N33/48, опубл. 2004.04.15. Бюл. №4.] шляхом оцінки клінічного стану хворого у момент надходження його до стаціонару, у одноразовому проведенні ехокардіографічного та біохімічного досліджень у перший тиждень від початку інфаркту міокарда та визначенні показників функціонального стану серця (кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка) і нейрогуморальної активації крові (плазмові рівні натрійуретичного пептиду та норадреналіну). Розраховують прогностичний коефіцієнт (Кпр) за формулою. При певних значеннях Кпр прогнозують розвиток або відсутність розвитку СН у постінфарктному періоді.

(13) U

(11) 26793

(19) UA

Недоліком відомого способу є обмеженість сфери застосування. Це зумовлено тим, що СН прогнозують лише у хворих на гострий інфаркт міокарда у постінфарктний період. Не враховують групу хворих з нестабільною стенокардією (НС), у яких під час обстеження відсутні порушення систолічної функції лівого шлуночка і значення ФВ залишається у межах норми.

Відомий також „Спосіб прогнозування розвитку латентної серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда” [Патент України №69717 А, опубл. 15.09.2004, Бюл. №9, 2004р.], обраний за прототип. Суть прототипу полягає у тому, що у момент надходження хворого до стаціонару оцінюють клінічний стан, проводять біохімічні дослідження сироватки крові. На 7 та 28 доби визначають маркер імунної запальної активності, рівень інтерлейкіну-6 (ІЛ-6). На 28 добу визначають за результатами ультразвукового дослідження серця фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ). Оцінюють прогностичні показники і, при зниженні ФВ та підвищенні ІЛ-6, у порівнянні з нормою, прогнозують розвиток латентної СН у хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ).

Недоліком прототипу є те, що спосіб не призначений для віддаленого прогнозу (3-6 місяців і більше) перебігу захворювання, а саме прогнозу розвитку СН у хворих на різні клінічні форми гострого коронарного синдрому, особливо у хворих з НС.

Задача корисної моделі - здійснити вибір більш чутливого маркеру імунної запальної активності крові та сумісну оцінку з показником, що характеризує функцію скоротливості лівого шлуночка (ЛШ) серця - ФВ ЛШ для можливості здійснення вже під час госпіталізації довгострокового прогнозу (у плінні 6-ти місяців після захворювання) ймовірності виникнення або ризику розвитку ступеня серцевої недостатності у хворих з різними формами ГКС. Це дозволить своєчасно призначати адекватну терапію у госпітальний період та знизити летальність цієї категорії хворих.

Задача вирішується у запропонованій корисній моделі, у якій під час госпіталізації оцінюють функціональний стан серця з вимірюванням фракції викиду лівого шлуночка (ФВ), проводять біохімічні дослідження сироватки крові, визначають маркер імунної запальної активності крові, здійснюють сумісну оцінку прогностичних показників.

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

- у якості маркеру імунної запальної активності визначають в сироватці крові концентрацію неоптерину - маркеру моноцитарно-макрофагальної активації крові;

- прогностичні показники визначають та оцінюють у гострому (під час госпіталізації хворого) та віддалених періодах (на 28 добу та через 3-6 місяців від початку захворювання);

- при підвищенні концентрації неоптерину, у порівнянні з нормою, більш, ніж у 3 рази, у хворих на гострий коронарний синдром (ГКС), у яких під час госпіталізації відсутні порушення систолічної функції лівого шлуночка і значення ФВ залишається у межах норми (більш, ніж 40%), прогнозують

ймовірність виникнення серцевої недостатності (СН) у плінні 6-ти місяців після захворювання;

- а у хворих на ГКС, у яких під час госпіталізації значення ФВ менш, ніж 40%, і верифікована СН І-ІІ класу, прогнозують ризик розвиток ступеня СН у плінні 6-ти місяців після захворювання. Відтвореність способу прогнозування 95%.

Вибір у якості маркеру імунного запалення неоптерину - маркеру моноцитарно-макрофагальної активації крові, визначення його концентрації в сироватці крові під час госпіталізації та сумісна оцінка з показником, що характеризує функцію скоротливості лівого шлуночка (ЛШ) серця - ФВ ЛШ дозволяє здійснювати довгостроковий прогноз (у плінні 3-6-ти місяців після захворювання) виникнення або розвитку СН у хворих на різні форми ГКС.

Необхідність визначення довгострокового прогнозу вже під час госпіталізації обумовлено тим, що СН є частим та важким ускладненням ГКС, а також потенціальним предиктором несприятливого прогнозу навіть хворих на нестабільну стенокардію (НС), у яких під час обстеження відсутні порушення систолічної функції лівого шлуночка і значення ФВ залишається у межах норми (більш, ніж 40%) - (підтверджено власними даними оригінальних досліджень, у яких встановлені кореляційні взаємозв'язки між прогностичними показниками.).

Вибір саме неоптерину у якості маркеру імунного запалення обумовлено наступним:

Встановлено, що поряд з міжклітинними взаємодіями імунотетентних клітин розчинні фактори, які називають цитокінами, відіграють важливу роль у розвитку імунної відповіді. Але більшість цитокінів (інтерлейкін - 1 α , інтерлейкін - 1 β , інтерлейкін - 2, 6 та інші) володіють низькою стійкістю і пов'язуються з клітинами - мішенями, дуже швидко зникають з циркуляції після того як вивільнюються з клітин, які їх секретують. У багатьох випадках цитокіни виявляють тільки локальну дію, а взаємодія між цитокінами може призводити до модифікації або до зниження їх специфічного ефекту. У порівнянні з вище означеними цитокінами, неоптерин є біологічно стабільною речовиною, що дозволяє з високою вірогідністю вимірювати зміни його концентрації в біологічних рідинах у процесі імунної відповіді.

При цьому неоптерин (D-Еритро-тригидроксипропилптерин) низькомолекулярне похідне гуанозинтрифосфату, що продукується макрофагами при активації останніх інтерфероном- γ або фактором некрозу пухлин- α і може бути виявлений у сечі та плазмі (сироватці) крові людини при різній патології, пов'язаній з активацією клітинного імунітету [Фукс Д., Самсонов М.Ю., Вейс Г. Клінічне значення неоптерину при захворюваннях людини// Тер. архів. -1993, №5, -С.80-87; Шевченко О., Олефиренко Г., Орлова О.. Неоптерин //Лабораторна медицина. -2001, №4. -С.55-61.].

Відоме його використання у зарубіжних дослідженнях для діагностики й моніторингу широкого спектру захворювань, пов'язаних з активацією імунної системи [Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker

for cellular immune reactions// *Int. Arch. Allergy Immunol.* -1993.- v.IOL-P.1-6, Kaski J. C., Avanzas P., Arroyo- Espliguero R. Neopterin: Still a Forgotten Biomarker // *Clin. Chem.*, October 1, -2005; -Vol.51, Suppl.10. -P. 1902 - 1903; Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation // *Curr. Drug Metab.* -2002. -Vol.3. -P. 175-187; Vita J.A., Brennan M.L., Gokce N., Mann S.A., Goormastic M., Shishehbor M.H., Penn M.S., Keaney J.F. Jr., Hazen S.L. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans // *Circulation.* - 2004. -Vol. 110.-P.1134-1139].

Дослідження відповідно корисної моделі проведено у відділенні реанімації та інтенсивної терапії ДУ „Інститут терапії ім.Л.Т.Малої АМН України”.

Обстежено 72 хворих на інфаркт міокарду у віці від 37 до 88 років, середній вік - (68,9±11,54 роки). Серед обстежених було 46 чоловіків (63,9%) і 26 жінок (36,1%). Q-IM визначався у 54 хворих (75%), у 18 хворих (25%) на ЕКГ був реєстрований IM без Q. Контрольна група - 20 умовно здорових осіб, середній вік - 49,9±6,4 роки, 17 чоловіків і 3 жінки без ознак ураження серця і порушень ритму за даними опитування, фізикального обстеження, клінічних і біохімічних лабораторних даних, реєстрації ЕКГ, Ехо КС.

Клінічний перебіг аналізувався з точки зору довгострокового(після 3-6 місяців захворювання) прогнозу виникнення або розвитку СН у хворих на різні клінічні форми ГКС. У гострому періоді IM під час госпіталізації прояви гострої СН визначали за класифікацією Killip, для визначення функціонального класу (ФК) хронічної СН через 28 та 3-6 місяців спостереження пацієнтів користувалися класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) в модифікації ВКНЦ АМН СРСР.

За власними даними оригінальних досліджень визначений кореляційний взаємозв'язок між значеннями ФВ та концентрацією в сироватці крові обраного більш чутливого маркера імунної запальної активності крові - неоптерину дозволив вже під час госпіталізації отримати довгостроковий (3-6 місяців) прогноз ймовірності виникнення або ризику розвитку серцевої недостатності у хворих з різними формами гострого коронарного синдрому (в тому числі хворих на нестабільну стенокардію).

Вірогідність відтворення корисної моделі (способу прогнозування) -95%.

Запропоновану корисну модель здійснюють у такій послідовності:

1. Під час госпіталізації хворим на різні форми гострого коронарного синдрому досліджують функціональний стан серця методом ехокардіографії за допомогою ехокардіографа "Aloka SSD-280LS" фірми Aloca CO., LTD. (Японія). Використовують відому ехоімпульсну методику в одно - і двохмірному режимі дослідження з частотою ультразвуку 3,5МГц. У якості показника функціонального стану серця визначають фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ).

2. Проводять біохімічні дослідження сироватки крові, визначають маркер імунної запальної активності крові.

3. Згідно корисної моделі, у якості маркеру

імунної запальної активності використовують маркер моноцитарно-макрофагальної активації крові - неоптерин (НП), концентрацію якого в сироватці крові визначають відомим імуноферментним методом за допомогою реактивів до набору фірми IBL (Німеччина) згідно з інструкцією.

Для цього беруть 5мл венозної крові в пробірку. Центрифугують кров при 1500об./хв. протягом 15 хвилин при 0°C.

Колонки промивають 100% ацетонітрилом 3 рази по 3мл. Використовують набір реагентів до набору. До 1мл плазми додають 1% розчин трифторацетату, центрифугують при 6000об на протязі 20 хвилин при 4°C.

Елюють пептид, випарюють рідину. В чарунки вносять 50мкл зразків, в кожен чарунку додають 25мкл розчину антитіл, інкубують 1 годину, додають 25мкл біотинілізованого аналіту, інкубують 2 години. За допомогою фотометра при довжині хвилі 450нм проводять вимірювання оптичної щільності розчину в оптичних одиницях. За допомогою калібровочної кривої визначають концентрацію неоптерину в нмоль/л.

4. За даними ехокардіографічного і біохімічного досліджень прогностичні показники (ФВ та концентрацію НП) визначають та оцінюють у гострому (під час госпіталізації хворого) та віддалених періодах (на 28 добу та через 3-6 місяців від початку захворювання);

5. При підвищенні концентрації неоптерину, у порівнянні з нормою, більш, ніж у 3 рази, у хворих на гострий коронарний синдром (ГКС), у яких під час госпіталізації відсутні порушення систолічної функції лівого шлуночка і значення ФВ залишається у межах норми (більш, ніж 40%), прогнозують ймовірність виникнення серцевої недостатності (СН) у плинні 6-ти місяців після захворювання.

6. У хворих на ГКС, у яких під час госпіталізації значення ФВ менш, ніж 40%, і верифікована СН I-II класу, прогнозують ризик розвитку ступеня функціонального класу СН у плинні 6-ти місяців після захворювання.

Можливість здійснення корисної моделі підтверджується клінічними прикладами.

Приклад 1:

Хворий 3. 56 років, чоловік, історії хвороби №1308, 18.01.2006 був госпіталізований у відділення реанімації та інтенсивної терапії Інституту терапії АМН України з діагнозом: ІХС, нестабільна стенокардія (НС), що виникла вперше. Гіпертонічна хвороба I ст. СН 0 ст. При госпіталізації хворий скаржився на сильну пекучу біль за грудиною, що не вгамовувалася після введення ненаркотичних анальгетиків. На протязі 5 років хворий страждав на гіпертонічну хворобу. Систематично не лікувався.

При надходженні стан хворого середньої важкості. Шкіра бліда. Перкуторно над легеньми - ясний звук, аускультативно-везикулярне дихання. Серцеві тони звучні, акцент II тону над аортою. 160/100мм. рт. ст. ЧСС 90 ударів у 1хв. Пульс 90 у 1хв. SaPO2 - 96%. Печінка не збільшена.

Під час госпіталізації хворого проводять ультразвукове дослідження серця з визначенням фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) та біохімічне

дослідження сироватки крові з визначенням маркеру імунної запальної активності крові.

Згідно з корисною моделлю, у якості маркеру імунної запальної активності визначають в сироватці крові концентрацію неоптерину (НП), прогностичний показник, за яким оцінюють стан активності моноцито-макрофагальної системи хворого з нестійкою стенокардією.

Результати ехокардіографічного і біохімічного досліджень. Сумісна оцінка прогностичних показників:

Значення прогностичного показника стану серця ФВ ЛШ, яке дорівнює 58% залишається у межах норми (норма - більш, ніж 40%); КДО=150мл, КСО=75мл, що свідчить про відсутність дисфункції лівого шлуночка серця. Проте значення концентрації НП в сироватці крові хворого з НС дорівнює 18нмоль/л, (норма 2-5нмоль/л), що більш, ніж у 3 рази, за норму, свідчить про активацію моноцита-

рно-макрофагальної системи і вказує на несприятливий прогноз, а саме ймовірність виникнення серцевої недостатності (СН) у плінні 6-ти місяців після захворювання.

Хворому призначають патогенетичну медикamentозну терапію, спрямовану на попередження СН (нітрати, аспірин, статини, β -адреноблокатори, ІАПФ у ефективній терапевтичній дозі).

У віддалених періодах (на 28 добу та через 3-6 місяців від початку захворювання) додатково проводять обстеження хворого з НС, визначають та оцінюють (у порівнянні з нормативними значеннями) ФВ ЛШ та концентрацію НП. Результати досліджень наведені у таблиці:

Динаміка змін прогностичних показників (ФВ ЛШ, НП) у різні періоди дослідження хворого з нестійкою стенокардією.

Таблиця 1

період дослідження	Під час госпіталізації	28 день	6 місяців після захворювання
концентрація неоптерину	18нмоль/л	9,32нмоль/л	3,75нмоль/л
ФВ ЛШ, %	58%	58%	58%

Стан хворого з НС був задовільним.

Аналіз наведених у таблиці даних: ФВ ЛШ на 28 день та після 6-ти місяців залишається у межах норми (більш 40%). У порівнянні з даними, отриманими під час госпіталізації, концентрація НП на 28 день знизилась, а після 6 місяців - у межах норми, що свідчить про відсутність процесу імунного запалення, ефективність своєчасно призначеної медикаментозної терапії та запобігання виникнення СН у цієї категорії хворих. Це дуже важливо з огляду на те, що смертність пацієнтів, у яких СН з'являється після госпіталізації перевищує смертність пацієнтів, госпіталізованих з СН.

Висновок. Обраний у корисній моделі більш чутливий маркер імунного запалення - неоптерин є біологічно стабільною речовиною, що дозволяє з високою вірогідністю вимірювати зміни його концентрації в біологічних рідинах в процесі імунної відповіді. Активація моноцитарно-макрофагальної системи, на що вказує підвищення початкової концентрації неоптерину вже під час госпіталізації надає можливість здійснити довгостроковий прогноз ймовірності виникнення СН у хворого з НС в умовах відсутності порушення систолічної функції лівого шлуночка і нормального значення ФВ ЛШ.

Приклад 2.

Хвора Н., 54 роки, жінка, історія хвороби №825. 23.09.2005. була госпіталізована у відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ „Інститут терапії АМН України” з діагнозом: ІХС. Гострий (23.09.05) інфаркт міокарда з зубцем Q, СН -ПІА ст.(класифікація за Killip).

При госпіталізації хвора скаржилась на сильну печучу біль за грудиною, що не вгамовувалася після введення ненаркотичних анальгетиків та нітроглицерину. На протязі 25 років хвора страждала на гіпертонічну хворобу.

Під час госпіталізації проводять ультразвукове дослідження серця з визначенням фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) для оцінки скоротливої здібності міокарда та біохімічне дослідження сироватки крові з визначенням маркеру імунної запальної активності крові.

Згідно корисної моделі у якості маркеру імунної запальної активності визначають маркер, що характеризує стан макрофагально-моноцитарної активності крові - неоптерин (НП). Дослідження проводять під час госпіталізації та у віддалені періоди - через 28 днів та через 3-6 місяців після захворювання.

Результати ехокардіографічних та біохімічних досліджень наведені у табл. 2:

Таблиця 2

Динаміка змін прогностичних критеріїв (ФВ ЛШ, НП) у різні періоди дослідження хворої на ГІМ з зубцем Q, яку госпіталізували з ознаками СН

період дослідження	Під час госпіталізації	28 день ІМ	3 місяців після ІМ
концентрація неоптерину	48 нмоль/л	32 нмоль/л	11 нмоль/л
ФВ ЛШ %	38%	38%	36%

Аналіз наведених даних: Під час госпіталізації у хворої визначена активація стану моноцитарно-

макрофагальної системи, на що вказує підвищення, у порівнянні з нормою(2-5нмоль/л), концентра-

ції неоптерину. Визначено порушення скоротливої функції серця (ФВ ЛШ менш, ніж 40%). На підставі сумісної оцінки прогнозують тяжкість перебігу захворювання у подальшому, а саме ризик розвитку ступеня СН у плінні 6-ти місяців після захворювання. Для запобігання розвитку та прогресування СН хворій призначають адекватну патогенетичну медикаментозну терапію (аспірин, статини, β -адреноблокатори, ІАПФ у ефективній терапевтичній дозі). Після гострого періоду (після 28 діб) концентрація у сироватці крові хворої неоптерину залишається підвищеною, що вказує на розвиток ГІМ, який супроводжується посиленням імунного запального процесу. Має місце зниження скоротливої функції міокарда (ФВ ЛШ менш, ніж 40%). Після 3-х місяців захворювання для оцінки клінічного перебігу, ефективності терапії у хворої, госпіталізованої з ознаками СН, визначають функціональний клас (ФК) СН за допомогою тесту 6-ти хвилинної ходьби. Отримані дані свідчать про розвиток ступеня СН, який виражається збільшенням ФК СН (змінився з ФК II на ФК III), а також характеризують клінічний прояв захворювання, що виявляється у зниженні фізичних можливостей пацієнтки та верифікується зменшенням результатів тесту 6-ти хвилинної ходьби. В динаміці 3-х місячного спостереження визначено: концентрація НП знижується, але залишається вища за норму. Спо-

стерігається зниження ФВ ЛШ. Незважаючи на своєчасно призначену сучасну терапію відмічається розвиток ступеня СН, що потребує зміни тактики лікування (необхідне оперативне втручання) для гальмування подальшої захворюваності. Висновок. Завдяки використанню більш чутливого маркеру імунного запалення - неоптерину та сумісної оцінки прогностичних показників (ФВ ЛШ, НП) забезпечується можливість прогнозувати у хворих, госпіталізованих з ознаками СН, її розвиток або прогресування вже під час госпіталізації та своєчасно міняти тактику лікування і знизити, таким чином, ризик смертності цієї категорії хворих.

Технічний результат:

Використання корисної моделі в медичній практиці, у порівнянні з прототипом, дозволяє вже під час госпіталізації отримати довгостроковий (3-6 місяців) прогноз ймовірності виникнення або ризику розвитку серцевої недостатності у хворих з різними формами гострого коронарного синдрому (в тому числі хворих на нестабільну стенокардію), що надасть можливість своєчасно призначати адекватну медикаментозну терапію у госпітальний період, змінювати, при необхідності, тактику лікування. А це дозволить попереджати ризик розвитку СН, знижати захворюваність та летальність цієї категорії хворих.