



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **95227**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/49 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 07899**

(22) Дата подання заявки: **14.07.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.12.2014**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.12.2014, Бюл.№ 23**

(72) Винахідник(и):

**Березін Олександр Євгенович (UA),
Кремзер Олександр Олександрович (UA)**

(73) Власник(и):

**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,**

пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035
(UA),

Березін Олександр Євгенович,
вул. Чуйкова, 28, кв. 137, м. Запоріжжя,
69121 (UA),

Кремзер Олександр Олександрович,
бул. Центральний, 26, кв. 135, м.
Запоріжжя, 69005 (UA)

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ НЕСПРИЯТЛИВИХ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ПОДІЙ У ХВОРИХ ІЗ АСИМПТОМНИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих із асимптомним атеросклерозом шляхом проведення імуноферментного дослідження сироватки крові та визначення рівней остеопротегерину та остепонтину.

UA 95227 U

Корисна модель належить до медицини, а саме, кардіології, і може бути використаною у визначенні ризику виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на асимптомний атеросклероз будь-якої локалізації.

Існує декілька способів визначення величини ризику виникнення кардіоваскулярних подій у хворих на асимптомний атеросклероз незалежно від судинного басейну за допомогою шкал розрахунку загального ризику та визначення біологічних маркерів. Однак вони безпосередньо визначають атеротромботичний ризик лише як атрибут еволюції судинного ураження та не враховують ймовірність досягнення контролю за артеріальною гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом та наявністю інших коморбідних станів. Крім того, прогностичні моделі, що існують, базуються на припущенні щодо збереження величини негативного впливу локалізації та ступеня стенотичного ураження судин, а також супутньої васкулярної анатомії на виживаність хворих протягом першого року спостереження. Все це викликало необхідність у розробці нових способів визначення індивідуалізованих предикторів потенційно несприятливих кардіоваскулярних, у тому числі й атеротромботичних, подій у хворих із документованим асимптомним атеросклерозом будь-якої локалізації.

Найбільш близьким за технічною сутністю та результатом, що досягається, є спосіб, який полягає у визначенні імуноферментним методом у сироватці крові циркулюючої концентрації остеопротегерину та турбодиметричним методом високочутливого С-реактивного протеїну у хворих із документованим асимптомним атеросклерозом. У випадку отримання даних щодо підвищеного рівня обох маркерів: остеопротегерину (більш ніж 2500 пг/мл) та С-РП (більш ніж 5 мг/л) - хворі розглядаються як особи, які мають високий ризик смерті внаслідок атеротромботичних подій у короткостроковій перспективі (Mogelvang R, Haahr-Pedersen S, Bjerre M, Frystyk J, Iversen A, Galatius S, Flyvbjerg A, Jensen JS Osteoprotegerin improves risk detection by traditional cardiovascular risk factors and hsCRP. Heart. 2012 Nov7)

Спільними суттєвими ознаками найближчого аналога і корисної моделі, що заявляється, є такі:

- Проведення імуноферментного дослідження сироватки крові;
- визначення остеопротегерину у сироватці крові.

Однак, спосіб - найближчий аналог має певні недоліки. Ізольоване вимірювання С-РП є недостатньо чутливим та специфічним методом стратифікації пацієнтів із високим ризиком виникнення несприятливих атеротромботичних подій, тому що рівень цього біомаркера має дуже високу індивідуальну біологічну варіабельність та тісно залежить від інших чинників (метаболічні коморбідні стани, зокрема ожиріння та цукровий діабет, онкологічні, ревматичні та інфекційні захворювання), які суттєво знижують прогностичне відношення правдоподібності позитивного результату тесту щодо визначення первинних та вторинних кардіоваскулярних подій протягом наступного року. Все це не сприяє суттєвому підвищенню відношення правдоподібності позитивного результату тесту із визначенням пікової концентрації С-РП. Паралельне визначення рівня остеопротегерину та С-РП не приводить до підвищення чутливості та специфічності тесту у хворих із асимптомним атеросклерозом при наявності атером, що не накопичують кристали кальцію, або не формують стенози, що перевищують 50 % діаметру артерії. Згідно до сучасних уявлень, такі хворі потребують проведення мультиспіральної комп'ютерної томографії із контрастним посиленням, яка не є абсолютно безпечною та дешевою процедурою. Тому є потреба у пошуку нових комбінацій біомаркерів, які підвищували б загальну специфічність без зниження чутливості у хворих з асимптомним та із симптомним атеросклерозом.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу діагностики підвищеного ризику виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих із асимптомним атеросклерозом шляхом визначення додаткового прогностичного маркера остеопонтину, що забезпечить підвищення достовірності діагностики, та внаслідок цього підвищення ефективності лікування та реабілітації хворих, а також зменшить кількість смертельних випадків.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який полягає у проведенні імуноферментного дослідження сироватки крові та визначенні рівня остеопротегерину новим є те, що додатково визначають рівень остеопонтину, і якщо рівень остеопротегерину є вищим за 5302 пг/мл, а остеопонтину - вище 161 пг/мл, то прогнозують ризик виникнення кардіоваскулярних подій, а саме - раптову смерть, фатальний інфаркт міокарда, інсульт або транзиторну ішемічну атаку, інші не фатальні кардіоваскулярні події, госпіталізації за цими причинами, тощо.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у такому.

Визначення концентрації остеопротегерину та остеопонтину вище 5302 пг/мл та 161 пг/мл відповідно, у хворих із асимптомним атеросклерозом будь-якої локалізації не потребує додаткового обстеження щодо визначення кальцифікації коронарних артерій, яка розглядається як маркер асимптомного атеросклерозу. Цим самим можливо уникнути з одного боку проведення інвазивної процедури (коронароангіографії) у асимптомних пацієнтів для верифікації атеросклерозу, а з іншого боку - мінімізувати негативні наслідки введення контрасту та рентгеновського випромінювання при мультиспіральній комп'ютерній томографії при проведенні скринінгових обстежень. Тому безпечність біомаркерної діагностики, яка заснована на визначенні концентрації остеопротегерину та остеопонтину, поряд із зіставленою чутливістю із процедурами візуалізації у хворих на асимптомний атеросклероз є вирішальними перевагами нового методу діагностики. Більш того, використання комбінації остеопротегерину та остеопонтину як біологічних маркерів несприятливого перебігу захворювання у випадку досягнення адекватного контролю над традиційними факторами кардіоваскулярного ризику є простим, доступним, економічно незначущим методом стратифікації хворих у групу високого ризику із сприятливим відношенням чутливості та специфічності, а також високою прогностичною цінністю.

Таким чином, сукупність вищезазначених позитивних впливів дозволить підвищити діагностичний рівень, ефективність лікування та програм профілактики хворих із асимптомним атеросклерозом будь-якої локалізації, знизити кількість ускладнень та фатальних наслідків у короткостроковій перспективі.

Спосіб здійснюють таким чином.

У хворих із асимптомним атеросклерозом будь-якої локалізації після отримання даних інвазивних або неінвазивних методів візуалізації щодо розповсюдження атеросклеротичного ураження судин проводять вимірювання циркулюючого рівня остеопротегерину та остеопонтину імуноферментним методом. Якщо концентрація остеопротегерину та остеопонтину вище 5302 пг/мл та 161 пг/мл відповідно, то хворий є високо ризиковим щодо наявності кальцифікації коронарних артерій та асимптомного атеросклерозу іншої локалізації. Враховуючи цей факт, потрібно негайно рекласифікувати пацієнта як такого, що має дуже високий кардіоваскулярний ризик та потребує негайного призначення лікарських засобів, які мають доказовий сприятливий вплив на клінічний перебіг захворювання. Крім того, є можливим додаткове підвищення добових доз лікарських засобів, які безпосередньо впливають на короткостроковий та віддалений прогноз, а саме: інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензин-2 рецепторів, блокатори повільних кальцієвих каналів, статини у високих дозах із урахуванням їх профілю безпечності та переносимості, подвійну антитромбоцитарну терапію.

Приклад. Хворий М. 1939 р.н., був госпіталізований у КУ "б-а міська клінічна лікарня" 26.04.2010 р. з діагнозом "ІХС: постінфарктний кардіосклероз (Q-інфаркт по задній стінці, 2009). Стенокардія напруги, 2-3 функціональний клас. СН 2А, зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночку, історія хвороби № 3139. Після досягнення клінічної стабілізації, контролю над артеріальним тиском пацієнту було проведено Ехо-КГ із визначенням кальцифікації стінки аорти. У зв'язку із підозрою на наявність асимптомного атеросклерозу пацієнту було рекомендовано проведення мультиспіральної комп'ютерної томографії аорти та коронарних артерій. При аналізі отриманих даних було встановлено наявність накопичення кальцію в стінках лівої та правої коронарної артерії, а також у проксимальному сегменті передньої міжшлункової коронарної артерії, що свідчить про наявність атером із класу А. Важкість коронарного атеросклерозу встановлено за рівням акумуляції кальцію, що перевищувала 440 HU. Концентрації остеопротегерину та остеопонтину дорівнювали 5561 пг/мл та 203 пг/мл відповідно.

Не зважаючи на відсутність клінічних ознак порушень коронарного кровотоку у стану спокою та при фізичному навантаженні (за даними ЕКГ, Холтеровського моніторування та тесту із дозованим фізичним навантаженням) ризик виникнення несприятливих атеротромботичних подій був оцінений як дуже високий, у зв'язку з чим було підвищено добову дозу аторвастатину до 80 мг на добу, валсартану із 160 мг до 320 мг на добу під контролем рівня АТ, а також призначено ацетилсаліцилову кислоту у дозі 150 мг на добу, яку хворий останній час не отримував.

Через 1 рік спостереження хворий живий, контрольний рівень остеопротегерину та остеопонтину дорівнював 1920 пг/мл та 110 пг/мл відповідно. При контрольному вимірюванні рівень накопичення кристалів кальцію у відповідних зонах коронарних артерій не перевищував попередні значення і дорівнював 418 HU. Не зважаючи на те, що інтенсивність прозапальної активації протягом одного року спостереження не вдалось знизити до рівня, притаманного

здоровим особам, підвищення доз статину та валсартану на тлі тривалої антиагрегантної терапії є доцільним, оскільки не супроводжувалось прогресуванням коронарного атеросклерозу.

- Таким чином, запропонований спосіб визначення ризику виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій виявився ефективним індикатором наявності асимптомного атеросклерозу, який є важливим чинником первинного інфаркту міокарду або інших фатальних/нефатальних серцево-судинних подій.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 Спосіб прогнозування виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих із асимптомним атеросклерозом шляхом проведення імуноферментного дослідження сироватки крові та визначення рівня остеопротегерину, який **відрізняється** тим, що додатково визначають рівень остепонтину, і якщо рівень остеопротегерину є вищим за 5302 пг/мл, а остепонтину - вище 161 пг/мл, то прогнозують ризик виникнення кардіоваскулярних подій, а саме - раптову
- 15 смерть, фатальний інфаркт міокарда, інсульт або транзиторну ішемічну атаку, інші не фатальні кардіоваскулярні події, госпіталізації за цими причинами.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601