



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 115077

(13) U

(51) МПК

G01N 33/50 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 00586**

(22) Дата подання заявки: **23.01.2017**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **27.03.2017**

(46) Публікація відомостей **27.03.2017, Бюл.№ 6**
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Оврах Тамара Геннадіївна (UA),
Серік Сергій Андрійович (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ
ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л.Т. МАЛОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ
НАУК УКРАЇНИ",
пр. Любові Малої, 2-а, м. Харків, 61039 (UA)**

(74) Представник:

Беседіна Алла Семенівна

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ПОВТОРНИХ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ПОДІЙ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування ризику розвитку повторних серцево-судинних подій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому включає проведення біохімічного дослідження крові, вибір та оцінку прогностичних критеріїв. Додатково як прогностичний критерій у сироватці крові вимірюють концентрацію цистатину С, оцінюють концентрацію цистатину С з його контрольним значенням. Якщо концентрація підвищена не менш ніж на 20 % від контрольного значення, свідчать про ендогенну деструкцію атеросклеротичної бляшки та дисфункцію нирок і на цій підставі прогнозують високу ймовірність розвитку повторних кардіоваскулярних подій протягом 12 місяців.

UA 115077 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до внутрішніх хвороб, і може бути використана для своєчасного виявлення групи високого ризику розвитку повторних кардіоваскулярних подій при коморбідному перебігу ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу у хворих після перенесеного гострого коронарного синдрому.

Відомо, що ішемічна хвороба серця (ІХС) та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу - група захворювань, які супроводжуються формуванням кардіоваскулярних подій, що призводять до серйозних ускладнень та підвищують кількість летальних виходів. Це обумовлено тим, що у хворих на ЦД 2-го типу швидко розвиваються та тяжко перебігають серцево-судинні захворювання, які є основними причинами інвалідизації та смертності таких пацієнтів [Арутюнов Г.Л. Сахарный диабет и атеросклероз. Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? // Сердце. - 2004. - Т. 3. - 1. - С. 36-38]. Вже на ранніх стадіях захворювання у хворих на ЦД 2-го типу виявляється висока активність тромбоцитів, яка може передувати розвитку серцево-судинних ускладнень [Vazzana N, Ranalli P, Cuccurullo C, Davi G. Diabetes mellitus and thrombosis // Thromb Res. - 2012. - Vol. 129, № 3. - P. 371-377]. І, незважаючи на прийом антитромбоцитних препаратів, ризик виникнення серцево-судинних подій у пацієнтів з ІХС та ЦД, набагато вищий, ніж у хворих без ЦД, особливо високий ризик спостерігається у хворих після перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС) [Cziraky M. J., Reddy V. S., Luthra R. et al. Clinical Outcomes and Medication Adherence in Acute Coronary Syndrome Patients With and Without Type 2 Diabetes Mellitus: A Longitudinal Analysis 2006-2011. // J Manag Care Spec Pharm. - 2015 Jun. - Vol. 21, № 6. - P. 470-477]. Вищенаведене диктує необхідність розробки нових, доступних та патогенетично обґрунтованих способів оцінки ризику розвитку повторних кардіоваскулярних подій у хворих на ІХС та ЦД 2 типу як у ранній, так і у віддалений періоди.

Відомий "Спосіб прогнозування ризику розвитку і прогресування ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу" (патент України № 81445, опубл. 25.06.2013, бюл. № 12), у якому проводять біохімічні дослідження крові і, як прогностичні критерії, вимірюють у сироватці крові концентрації інтерлейкіну-6, С-реактивного білка, лептину, показники ліпідного, вуглеводного обмінів, визначають інсулінорезистентність як фактор ризику прогресування ІХС, враховують вік хворого, наявність або відсутність інсулінотерапії. Прораховують отримані індивідуальні дані конкретного пацієнта за двома розробленими формулами і визначають ризик розвитку або прогресування ІХС за найбільшим значенням Фр (величина ризику розвитку ІХС), або Фп (величина прогресування ІХС), отриманими в тій чи іншій формулі.

Відомий спосіб є інформативним, специфічним, але не доміком можна вважати те, що у способі не забезпечується кількісна оцінка стану атеросклеротичної бляшки, що обмежує об'єктивність оцінки патогенетичних механізмів розвитку коморбідної патології і не дає повного уявлення про ступінь тяжкості захворювання, особливо в умовах після перенесеного ГКС. А це знижує вірогідність прогнозу та перешкоджає вибір адекватного лікування хворих на ІХС та ЦД 2-го типу.

Відомий також "Спосіб визначення ризику розвитку нестабільної стенокардії у хворих на цукровий діабет 2 типу" [патент України № 81994, опубл. 10.07.2013, бюл. № 13], вибраний за найближчий аналог, за яким у сироватці крові вимірюють концентрацію маркера ендогенної деструкції атеросклеротичної бляшки PAPP-A. Розвиток нестабільної стенокардії у хворих на ЦД 2 типу прогнозують при досягненні в сироватці крові рівня PAPP-A 6,0 мМО/л.

У найближчому аналозі оцінюють стан атеросклеротичної бляшки, що дозволяє більш об'єктивно здійснювати прогноз розвитку нестабільної стенокардії при коморбідному перебігу захворювання. Але не доміком способу можна вважати те, що сфера його застосування обмежена хворими лише на нестабільну стенокардію, не враховують інші форми ГКС. Тому спосіб не може бути використаний при коморбідному перебігу ІХС та ЦД 2-го типу у хворих після перенесеного ГКС, що не дозволяє максимально виділити групу високого ризику розвитку повторних коронарних подій.

Інший недолік пов'язаний з високою коштовністю обстеження через дорожнечу реактивів для вимірювання прогностичного критерію, що обмежує його використання у більшості клінік.

Загальним недоліком є те, що у відомих способах відсутня інформація щодо періоду, на який здійснюють прогноз, що може негативно впливати на своєчасність корекції тактики лікування хворих з поєднаною патологією.

Задача корисної моделі - здійснити вибір такого прогностичного критерію, який дозволить доступно та більш вірогідно прогнозувати ймовірний розвиток повторних кардіоваскулярних подій при коморбідному перебігу ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу у хворих після перенесеного гострого коронарного синдрому. А це, в свою чергу, дозволить реалізувати адекватну та своєчасну тактику лікування.

Задача вирішується тим, що спосіб прогнозування ризику розвитку повторних серцево-судинних подій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому включає проведення біохімічного дослідження крові, вибір та оцінку прогностичного критерію, згідно з корисною моделлю:

5 - додатково як прогностичний критерій у сироватці крові вимірюють концентрацію цистатину С;

- порівнюють концентрацію цистатину С з контрольним значенням;

10 - і якщо концентрація підвищена не менш ніж на 20 % від контрольного значення, свідчать про дисфункцію нирок та ендogenous деструкцію атеросклеротичної бляшки і на цій підставі прогнозують у хворого високу ймовірність розвитку повторних кардіоваскулярних подій протягом 12 місяців.

Згідно з корисною моделлю, вибраний прогностичний критерій, цистатин С, вимірюють та оцінюють через 4-6 тижнів після виникнення у хворого гострого коронарного синдрому.

Вибір прогностичного критерію обумовлено наступним.

15 Відомо, що цистатин С - це неглікозильований білок, який належить до сімейства інгібіторів цистеїнових протеїназ. Вперше цистатин С був виявлений у пацієнтів з нирковою недостатністю, як білок спинномозкової рідини і сечі [Tonelle C. et al. Partial amino acid sequence of two forms of human post-gamma globulin. // Biochemical Biophysical Research Communications. - 1979. - Vol. 86, № 3. - P. 613-619]. Надалі було встановлено, що він синтезується всіма ядерними клітинами з
20 постійною швидкістю [Kottgen A, Selvin E, Stevens LA et al. Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). // Am J Kidney Dis. - 2008. - Vol. 51, № 3. - P. 385-394].

Доведено також, що цистатин С є не тільки маркером дисфункції нирок, але і незалежним предиктором виникнення атеротромботичних подій у пацієнтів, які перенесли ГКС та через
25 шкірне коронарне втручання (ЧКВ), навіть при збереженій функції нирок [Mariani M., Mariani G., De Servi S. Clinical significance of cystatin C in acute coronary syndromes: is it really more than a marker of renal function? // Inflammation & Cell Signaling. 2014. - Vol. 1. - P. 229]. В дослідженні De Servi S. було також виявлено, що сироваткова концентрація цистатину С у пацієнтів з ГКС підвищений не тільки в гостру фазу, але залишався підвищеним ще протягом 6 тижнів після
30 перенесеного ГКС, на відміну від тропоніну Т, високочутливого С-реактивного білка, інтерлейкіну-6 і N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду [De Servi S., Mariani G., Piatti L. et al. Time course changes of cystatin C and inflammatory and biochemical markers in non-ST-elevation acute coronary syndromes. // J Cardiovasc Med. - 2014 Jan. - Vol. 15, № 1. - P. 42-47].

35 Новим є те, що вибір та кількісна оцінка (за даними власних оригінальних досліджень) сироваткової концентрації цистатину С, як універсального прогностичного критерію, дозволяє оцінити не тільки стан атеросклеротичної бляшки, але й стан функції нирок у хворих з коморбідною патологією після перенесеного ГКС і на цій підставі дозволить більш вірогідно
40 прогнозувати у хворих з коморбідною патологією в умовах перенесеного гострого коронарного синдрому високу ймовірність розвитку повторних кардіоваскулярних подій протягом 12 місяців. А це, в свою чергу, дозволить своєчасно та патогенетично обґрунтовано корегувати лікування цієї категорії пацієнтів. При цьому для вимірювання обраного універсального прогностичного критерію використовують недорогі реактиви, що забезпечить можливість широкого застосування даного способу в області практичної охорони здоров'я.

45 Дослідження, були проведені у відділі атеросклерозу та ішемічної хвороби серця ДУ "Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України". Обстежено 59 пацієнтів на ІХС з ЦД 2 типу, які перенесли ГКС: 20 (33,90 %) жінок та 39 (66,10 %) чоловіків. Середній вік хворих - 58,4 років. Контрольну групу становили 10 осіб без ознак ІХС та ЦД, з них 4 (40,00 %) жінок, 6 (60,00 %) чоловіків, середній вік групи контролю склав 49,1 років. Період спостереження за
50 хворими склав 12 місяців. Згідно корисної моделі, для прогнозування повторних кардіоваскулярних подій вимірювання та оцінка прогностичного критерію проводилася на 4-6 тижні після ГКС. Протягом цього періоду реєструвалися повторні кардіоваскулярні події: нестабільна стенокардія, інфаркт міокарду, інсульт, смерть, повторна ревазуляризація. У 23 пацієнтів (38,98 %) прогнозували високу ймовірність ризику розвитку повторних
55 кардіоваскулярних подій.

Математичну обробку даних здійснено на персональному комп'ютері з використанням статичної програми "Statistica". Вірогідність різниць оцінювали за критерієм t-Ст'юдента. Взаємозв'язок між показниками встановлювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона.

Запропоновану корисну модель здійснюють у такій послідовності:

Після надходження до стаціонару хворим на ІХС з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС оцінюють його клінічний стан в залежності від скарг, анамнезу хвороби, даних фізикального обстеження. Проводять загальноприйняті клініко-інструментальні (ЕКГ, УЗД серця, при необхідності тредміл-тест) та біохімічні дослідження сироватки крові (показники вуглеводного

5 (глюкоза крові натще, HbA1c) та ліпідного обмінів (ЗХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ), рівень креатиніну, розраховують швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-EPI та за цистатином С). На підставі сукупних даних обстежень за критеріями ВООЗ та згідно рекомендаціям Європейського товариства кардіологів (2016) і Української асоціації кардіологів (2016) уточнюють діагноз.

10 Згідно корисної моделі для оцінки ризику розвитку повторних серцево-судинних подій у хворих цієї категорії додатково як прогностичний критерій у сироватці крові вимірюють концентрацію цистатину С відомим імуноферментним методом. При цьому попередньо встановлюють контрольне його значення, яке становить 1534,38 нг/мл. Якщо концентрація цистатину С в сироватці крові підвищена не менш, ніж на 20 % від контрольного значення,

15 свідчать про ендогенну деструкцію атеросклеротичної бляшки та дисфункцію нирок і на цій підставі прогнозують високу ймовірність розвитку повторних кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців.

Можливість використання корисної моделі у медичній практиці підтверджується на прикладах.

20 У наведених клінічних прикладах підтверджується використання заявлюваного способу для оцінки ризику розвитку повторних серцево-судинних подій у хворих на ІХС та ЦД 2 типу після перенесеного ГКС з можливістю реалізувати адекватну та своєчасну тактику лікування.

Приклад 1

25 Пацієнт Д., 57 років, 09.10.2014 року госпіталізований до ДУ "Національний Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України" для обстеження з клінічним діагнозом: ІХС: постінфарктний ((23.08.2014) Q - позитивний задньодіафрагмальний) кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба III ст., 3 ступеня, СН II-A ст. зі збереженою функцією лівого шлуночка. II функціональний клас. Додатковий ризик згідно відомої таблиці оцінки серцево-судинного ризику SCORE дуже високий. Цукровий діабет 2 типу, середнього ступеню тяжкості.

30 Хворому виконують наступні загальноприйняті клініко-інструментальні та біохімічні методи дослідження: ЕКГ, УЗД серця, визначені показники вуглеводного (глюкоза крові натще, HbA1c) та ліпідного обміну (загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ), рівень креатиніну сироватки крові, розраховано ШКФ за формулою СКД EPI та за цистатином С.

35 Згідно з корисною моделлю для оцінки ризику розвитку повторних серцево-судинних подій додатково як прогностичний критерій у сироватці крові вимірюють концентрацію цистатину С, який склав 1995,83 нг/мл, що на 23 % перевищує контрольні значення. Даний результат свідчить про дестабілізацію атеросклеротичної бляшки та дисфункцію нирок. І на цій підставі хворому прогнозують високу ймовірність розвитку повторних кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців.

40 При спостереженні протягом 12 місяців після ГКС у пацієнта 20.06.2015 була зафіксована повторна серцево-судинна подія, а саме розвиток нестабільної стенокардії із проведенням ЧКВ.

Приклад 2

45 Хворий Н., 43-х років, 02.01.2016 року госпіталізований до ДУ "Національний Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України" для обстеження з клінічним діагнозом: ІХС: стабільна стенокардія напруження, III функціональний клас. Постінфарктний ((18.11.2015) Q - позитивний передній) кардіосклероз. Стентування ПКА (18.11.2015). Гіпертонічна хвороба III ст., 3 ступеня, СН II-A ст. зі збереженою функцією лівого шлуночка., III судинного ризику SCORE дуже високий. Цукровий діабет 2 типу, середнього ступеню важкості.

50 Хворому виконують наступні клініко-інструментальні та біохімічні методи дослідження: ЕКГ, УЗД серця, вимірюють показники вуглеводного (глюкоза крові натще, HbA1c) та ліпідного обміну (загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ), рівень креатиніну сироватки крові, розраховують ШКФ за формулою СКД-EPI.

55 Згідно з корисною моделлю для оцінки ризику розвитку повторних серцево-судинних подій додатково як прогностичний критерій у сироватці крові вимірюють концентрацію цистатину С, який склав 1141,84 нг/мл, що не перевищує контрольні значення (1534,38 нг/мл). Даний результат свідчить про те, що стан атеросклеротичних бляшок стабільний, а функцію нирок збережено. І на цій підставі у хворого відсутній ризик розвитку повторних кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців.

60 Повторних серцево-судинних подій протягом 12 місяців спостереження у хворого не спостерігалось.

- Рекомендації: Пацієнт не потребує корекції призначеної терапії. Технічний результат. Використання корисної моделі у медичній практиці, у порівнянні з прототипом, дозволить при коморбідному перебігу ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу у хворих після перенесеного гострого коронарного синдрому доступно та більш вірогідно прогнозувати високу ймовірність розвитку повторних кардіоваскулярних подій протягом 12 місяців. А це, в свою чергу, дозволить реалізувати адекватну та своєчасну тактику лікування.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 1. Спосіб прогнозування ризику розвитку повторних серцево-судинних подій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому, який включає проведення біохімічного дослідження крові, вибір та оцінку прогностичних критеріїв, який **відрізняється** тим, що додатково як прогностичний критерій у сироватці крові вимірюють концентрацію цистатину С, оцінюють концентрацію цистатину С з його контрольним значенням, і якщо концентрація підвищена не менш ніж на 20 % від контрольного значення, свідчать про ендогенну деструкцію атеросклеротичної бляшки та дисфункцію нирок і на цій підставі прогнозують високу ймовірність розвитку повторних кардіоваскулярних подій протягом 12 місяців.
- 15 2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що вибраний прогностичний критерій вимірюють та оцінюють через 4-6 тижнів після виникнення у хворого гострого коронарного синдрому.
- 20

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

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

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