



УКРАЇНА

(19) UA (11) 54015 (13) A

(51) 7 G01N33/48, G01N33/49

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ РІЗНИХ КЛІНІЧНИХ ФОРМ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ

1

2

(21) 2002043215

(22) 18 04 2002

(24) 17 02 2003

(46) 17 02 2003, Бюл. № 2, 2003 р.

(72) Малаєва Любов Трохимівна, Литвин Олена Іванівна

(73) ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

(57) Спосіб диференціальної діагностики різних клінічних форм гострого коронарного синдрому, який полягає у впровадженні лабораторного дослідження периферичної крові хворого на гос-

трий коронарний синдром під час госпіталізації, визначають показник запального процесу у коронарних судинах, який відрізняється тим, що як показник запального процесу у коронарних судинах визначають вміст інтерлейкіну - 4, при значенні цього показника менше ніж 400 оптичних одиниць діагностують нестабільну стенокардію, при значенні показника від 400 до 600 оптичних одиниць діагностують інфаркт міокарда без зубця Q, при значенні показника більше 600 оптичних одиниць діагностують інфаркт міокарда зі зубцем Q

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до кардіології, та може бути використаний для диференціальної діагностики різних клінічних форм гострого коронарного синдрому (нестабільної стенокардії, інфаркту міокарда зі зубцем Q та без зубця Q).

Відомий «Спосіб диференціальної діагностики гострого інфаркту міокарда» (патент Росії № 2092858, МПК G01N 33/69, 1997 р.), який полягає у біохімічному дослідженні крові пацієнта та визначенні показників некрозу міокарда. У якості показників визначають активність одного з лізосомальних ферментів - кислоти фосфатази або кислоти ДНК-ази, або бета-глюкозидози, або бета-галактозидози. Знайдене відносне значення порівнюється з критеріальним. При активності фермента менш за критеріальне діагностують нестабільну стенокардію, при активності фермента більш за критеріальне діагностують гострий інфаркт міокарда.

Недоліком відомого способу є низька специфічність.

Це обумовлено тим, що ферменти, які визначають, знаходяться у більшості клітин організму та їх активність може зростати при усіх станах, при яких є порушення цілості клітин, таких як травма чи запалення. Крім цього спосіб не передбачає диференціальний діагноз таких клінічних форм гострого коронарного синдрому, як інфаркт міокарда зі зубцем Q та без зубця Q.

Більш специфічним є відомий «Спосіб імуноаналіза для діагностики інфаркту міокарда» (патент США № 5202234, МПК G01N 33/69, 1994 р.), який полягає у біохімічному дослідженні крові та визначенні показників некрозу міокарда. У хворого на гострий коронарний синдром проби периферичної крові беруть кожні шість-вісім годин на протязі доби. У якості діагностичних показників визначають вміст 1-ї фракції креатинкінази і при зростанні її концентрації вище верхньої межі норми у двох послідовних пробах чи при її зростанні в 2 рази і вище верхньої межі норми у одній пробі діагностують гострий інфаркт міокарда, а при відсутності таких - нестабільну стенокардію.

Недоліком відомого способу є його трудомісність.

Це обумовлено тим, що проведення способу потребує значно більшого часу (протягом доби). Окрім цього специфічність способу не є абсолютною, оскільки перша фракція креатинкінази також знаходиться у клітинах печінки та її вміст може зростати при захворюваннях цього органа, наприклад, гепатитах. Також за допомогою цього способу неможливо провести диференціальну діагностику проміж різними формами гострого коронарного синдрому, а саме між інфарктом міокарда зі зубцем Q та без зубця Q.

Відомий спосіб діагностики інфаркту міокарда, який також полягає у біохімічному дослідженні крові та визначенні показників некрозу міокарда

(13) A

(11) 54015

(19) UA

(дав Амосова К Н // Инфаркт миокарда без зубца Q современные представления о патогенезе, критериях диагностики и методах антиагрегационной терапии // Украинский кардиологический журнал — 2001 — № 3 — С. 4 - 11) У якості діагностичних показників визначають вміст серцевих тропонинів Т та І у периферичній крові. У хворого на гострий коронарний синдром проби периферичної крові беруть під час госпіталізації, через 6 та 12 годин після неї. При підвищенні рівня тропоніну у будь-якій пробі діагностують інфаркт міокарда. Цей спосіб є високоспецифічним, тому що білки тропонин Т та І містяться лише у міокарді та їх підвищення є свідомством ушкодження саме клітин серця.

Недоліками способу є неможливість ранньої діагностики інфаркту міокарда та неможливість провести диференціальну діагностику різних клінічних форм гострого коронарного синдрому (інфаркту міокарда зі зубцем Q та без зубця Q).

Це обумовлено тим, що ріст рівня тропоніну у крові здійснюється після його вивільнення з ушкоджених кардіоміоцитів, що потребує декілька годин. Також не розроблені критерії, за якими можна було б відрізнити інфаркти міокарда зі зубцем Q та без зубця Q по рівню тропоніну у крові.

Відомий також спосіб діагностики гострого інфаркту міокарда (див. Kanda T, Inoue M, Kotajima N, et al // Circulating interleukin-6 and interleukin-6 receptors in patients with acute and recent myocardial infarction // Cardiology — 2000 — N 93 (3) — P 191 - 196) - прототип, який полягає у біохімічному дослідженні крові хворого при госпіталізації та визначенні показників запального процесу у коронарних судинах хворих на гострий коронарний синдром. У якості біохімічного показника визначають інтерлейкін-6. При концентрації інтерлейкіну-6 вище межі норми діагностують гострий інфаркт міокарда, а при концентрації нижче межі норми - нестабільну стенокардію.

Недоліком способу є те, що спосіб, розрахований для діагностики гострого коронарного синдрому, не передбачає диференціальну діагностику різних клінічних форм гострого коронарного синдрому.

В основу винаходу поставлена задача вибору об'єктивного та адекватного діагностичного критерію гострого коронарного синдрому, що дасть можливість проводити ранню диференціальну діагностику його різних клінічних форм, та буде сприяти призначенню адекватної терапії, специфічної для кожної клінічної форми, та попереджувати розвиток хронічної серцевої недостатності.

Ця задача вирішується у «Способі диференціальної діагностики різних клінічних форм гострого коронарного синдрому», у якому здійснюють лабораторне дослідження периферичної крові хворого на гострий коронарний синдром під час госпіталізації, визначають показник запального процесу у коронарних судинах.

Згідно з винаходом, відмінними ознаками є

- у якості показника запального процесу у коронарних судинах визначають вміст інтерлейкіну-4,

- при значенні цього показника менш ніж 400 оптичних одиниць діагностують нестабільну стено-

кардію,

- при значенні показника від 400 до 600 оптичних одиниць діагностують інфаркт міокарда без зубця Q,

- при значенні показника більш 600 оптичних одиниць діагностують інфаркт міокарда зі зубцем Q.

Обраний згідно з винаходом діагностичний критерій - інтерлейкін-4 - збільшується в крові хворих на гострий коронарний синдром у першу годину захворювання на відміну від показників некроза міокарда, зростання яких потребує 6 - 12 годин. Це дозволяє провести ранню діагностику. Окрім цього, вміст інтерлейкіну-4 у крові залежить від форми гострого коронарного синдрому, що дозволяє одночасно провести диференціальну діагностику різних клінічних форм захворювання на відміну від інших показників запального процесу у коронарних судинах, за допомогою яких не можна відрізнити інфаркт міокарда зі зубцем Q та без зубця Q.

Спосіб диференціальної діагностики проводиться таким чином:

1. Проводжують лабораторне дослідження периферичної крові при госпіталізації хворого на гострий коронарний синдром, визначають показник запального процесу у коронарних судинах. Для цього беруть 1 мл крові з кубітальної вени.

2. Згідно з винаходом визначають вміст інтерлейкіну-4. Для цього використовують набір реагентів ProCon IL-4, виробництва ООО «Протеиновый контур», м. Санкт-Петербург. Після згортання крові зі пробирки відсмоктують 100 мкл сироватки та вносять до підготовленої чарунки планшета, інкубують 1 годину при температурі +37°C при постійному струмі. Відсмоктують рідину з чарунки та промивають чарунку. Додають у чарунку 100 мкл кон'югата стрептавідіна з пероксидазою хрину, інкубують 30 хвилин при температурі +37°C при постійному струмі. Знову промивають чарунку. Осушують планшет шляхом етруску, додають 100 мкл розчину субстрата з барвником, інкубують 15 хвилин, зупиняють реакцію додаванням 50 мкл сірчаної кислоти. За допомогою фотометра для мікропланшетів при довжині хвилі 450 нм проводять вимірювання оптичної щільності розчину в оптичних одиницях. За допомогою калібровочної кривої визначають концентрацію інтерлейкіну-4 в пкг/мл.

3. При значенні оптичної щільності розчину менш ніж 400 оптичних одиниць діагностують нестабільну стенокардію.

4. При значенні оптичної щільності розчину від 400 до 600 оптичних одиниць діагностують інфаркт міокарда без зубця Q.

5. При значенні оптичної щільності розчину більш 600 оптичних одиниць діагностують інфаркт міокарда зі зубцем Q.

Можливість здійснення запропонованого способу підтверджується прикладами.

Приклад 1

Хворий Г., 63 років, 2 02 2001 був госпіталізований у відділення реанімації та інтенсивної терапії Інституту терапії АМН України з діагнозом гострий коронарний синдром, гострий можливий інфаркт міокарда. Хворий пред'являв скарги на хвилюподібний біль за грудиною на протязі 5 годин, спостерігаючийся у стані спокою. Прийом

нтроглицерину призводив лише до нетривалого вгамовування болю У 1984 та 1994 р р хворий вже мав інфаркти міокарда, внаслідок чого на ЕКГ з'явилися патологічний зубець Q та від'ємні зубці Т, на фоні яких неможливо було виявити ознаки свіжого ушкодження міокарда Рівень тропоніну під час госпіталізації був нормальний

Згідно з винаходом у якості прогностичного критерію визначають вміст інтерлейкіна-4 Значення інтерлейкіна-4 - 338 оптичних одиниць

Висновок діагноз хворого - гострий коронарний синдром, нестабільна стенокардія При подальшому двохтижневому спостереженні за хворим цей діагноз мав підтвердження клінічним перебігом та відсутністю підйому тропоніна та динаміки на ЕКГ

Приклад 2

Хворий ІІ, 72 років, 6 04 2001 був госпіталізований у відділення реанімації та інтенсивної терапії Інститут терапії АМН України з діагнозом гострий коронарний синдром, гострий можливий інфаркт міокарда При вступі до відділення хворий пред'являв скарги на постійний пекучий біль за грудиною на протязі доби, спостерігаючийся у стані спокою Прийом нтроглицерину не призводив до вгамовування болю, тому хворий приймав пролонговані нтрати без значного ефекту У 1973 р хворий мав інфаркт міокарда, у 1990 р йому був встановлений штучний водій ритму, внаслідок чого на ЕКГ з'явилась повна блокада лівої ніжки пучка Гіса, на фоні якої неможливо було виявити ознаки свіжого ушкодження міокарда Рівень тропоніну під час госпіталізації був нормальний

Згідно з винаходом у якості прогностичного критерію визначають вміст інтерлейкіна-4 Значення інтерлейкіна-4 - 460 оптичних одиниць

Висновок діагноз хворого - гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда без зубця Q

При подальшому спостереженні за хворим цей діагноз мав підтвердження наявністю еволютивної

форми гострого інфаркту міокарда без зубця Q на ЕКГ, яка стала спостерігатися внаслідок спонтанного відновлення синусового ритма

Приклад 3

Хворий Ш, 53 років, 7 05 2001 був госпіталізований у відділення реанімації та інтенсивної терапії Інститут терапії АМН України з діагнозом гострий коронарний синдром, гострий можливий інфаркт міокарда При вступі до відділення хворий пред'являв скарги на сильний біль за грудиною і у лівій половині грудної клітини, спостерігаючийся у стані спокою протягом 1 години, прийом нтроглицерину не призводив до вгамовування болю, тому хворий викликав «Швидку допомогу», після введення наркотичних анальгетиків хворий був невідкладно госпіталізований У 1998 р хворий мав інфаркт міокарда, ускладнений повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса, на фоні якої неможливо було виявити ознаки свіжого ушкодження міокарда Рівень тропоніну під час госпіталізації був на межі норми

Згідно з винаходом у якості прогностичного критерію визначають вміст інтерлейкіна-4 Значення інтерлейкіна-4 - 964 оптичні одиниці

Висновок діагноз хворого - гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда зі зубцем Q

При подальшому спостереженні за хворим цей діагноз мав підтвердження підйомом тропоніну за 12 годин після госпіталізації

Висновок запропонований спосіб дозволяє діагностувати гострий коронарний синдром у перші години госпіталізації хворого та проводити диференціальну діагностику його різних клінічних форм

Використання запропонованого способу у медицині, у порівнянні з прототипом, дозволяє провести ранню диференційну діагностику різних клінічних форм гострого коронарного синдрому, що сприяє призначенню адекватної терапії, специфічної для кожної клінічної форми, та попереджує розвиток хронічної серцевої недостатності