



УКРАЇНА

(19) UA (11) 54313 (13) A

(51) 7 G01N33/49

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

## (54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ГОСТРИХ КОРОНАРНИХ СИНДРОМІВ

1

2

(21) 2002075994

(22) 19 07 2002

(24) 17 02 2003

(46) 17 02 2003, Бюл. № 2, 2003 р.

(72) Нетяженко Василь Захарович, Мошковська  
Юлія Олександрівна, Пленова Ольга Миколаївна(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ(57) Спосіб діагностики гострих коронарних син-  
дромів, що включає визначення маркера  
міокардіального пошкодження в крові, який

відрізняється тим, що як маркер визначають кардіальний тропонін Т та додатково виявляють С-реактивний протеїн в термін до 72 годин з моменту дестабілізації і при значеннях кардіального тропоніну Т - 0,350 - 0,450 нг/мл, С-реактивного протеїну -  $8,85 \pm 0,75$  мг/л діагностують нестабільну стенокардію, а при значеннях кардіального тропоніну Т - 0,8 нг/мл - 2 нг/мл і вище 2 нг/мл, С-реактивного протеїну -  $18,50 \pm 1,45$  мг/л - інфаркт міокарда без зубця Q

Винахід відноситься до медицини, а саме до кардіології і може бути використаний для ранньої діагностики гострих коронарних синдромів (ГКС) та їх диференціювання, що сприятиме більш строгому розпізнаванню серед них нестабільної стенокардії (НС) та інфаркту міокарда без зубця Q (ІМ без Q) і запобіганню гіпердіагностики останніх. Проблема своєчасної діагностики розладів коронарної мікроциркуляції при

ГКС залишається актуальною. Значимість цієї проблеми посилюється тим, що використання на сучасному етапі даних про вміст ферментів крові (загальна креатинфосфокіназа (КФК), її МВ-фракція креатинфосфокінази (МВ - КФК) лактатдегідрогеназа (ЛДГ)) не гарантує надійну діагностику гострих форм порушення коронарного кровообігу та не забезпечує їх диференціювання. А ненадійність діагностики в свою чергу не дає можливості виділення серед хворих з ГКС без підйому сегмента ST групи пацієнтів з максимальним ризиком несприятливих наслідків (інфаркт міокарда із зубцем Q чи смерть), максимально потребуючих своєчасної анти тромботичної терапії, реваскуляризації міокарда [1, 2, 3].

Ферменти, які застосовуються в нашому сьогоднішньому (загальна КФК, МВ-КФ, ЛДГ) для діагностики міокардіального пошкодження, не характеризуються високою специфічністю та чутливістю по відношенню до некрозу міокарда. Адже ідеальний біохімічний маркер повинен бути високоспецифічним та високочутливим до міокардіального пошко-

дження, протягом короткого часу після появи симптомів загострення ІХС досягати в крові діагностичне значущого рівня, і утримуватись протягом багатьох днів. Саме такими маркерами міокардіального пошкодження і є кардіальні тропоніни Т та І (сТн Т та сТн І), які надають неабияку допомогу в ранній стратифікації хворих [4-5-6].

сТн Т та сТн І входять до складу тропонін-тропоміозинового комплексу скоротливого апарату м'язових клітин. Кожен із тропонінів має серцеві та скелетні ізоформи. Для діагностики власне міокардіального пошкодження серцеві ізоформи можуть використовуватись лише в тих випадках, якщо вони відрізняються значною мірою від скелетних, що і спостерігаємо тільки у тропонінів Т та І. Тропонін Т зв'язує тропоніновий комплекс з тропоміозином і має досить помірну перехресну взаємодію (близько 2%) зі скелетною формою сТн І є інгібуючою частиною тропонін-тропоміозинового комплексу, яка зв'язує актин за відсутності кальцію і перешкоджає тим самим взаємодії актину з міозином. Недоліком діагностичних систем для визначення сТн І є те, що вони відрізняються одна від одної більше, ніж по 10 параметрам. Оскільки перевагою методів щодо визначення сТн Т є їх стандартизованість, то користуються саме визначенням вмісту сТн Т для виявлення міокардіального пошкодження [1,5, 6].

Тропоніни мають досить широке діагностичне "вікно", об'єднуючи переваги швидких та повільних маркерів ГКС, що ще раз наголошує їх приналеж-

(13) A

(11) 54313

(19) UA

ність до ідеальних діагностичних маркерів по визначенню некрозу міокарда. Так тропонін може з'являтися в крові вже через 2,5 години (3-4 години) досягаючи максимуму через 8-10 годин (перший пік) і на 3-4 добу (другий пік), а його рівень нормалізується на 10-14 добу після серцевого нападу. Така інерційність цього показника дає можливість використовувати його для ретроспективної діагностики ГКС.

Відомий спосіб діагностики ГКС за допомогою визначення такого маркера міокардіального пошкодження як міоглобін [3, 5]. Міоглобін - це дихальний пігмент, який широко поширений в м'язевій тканині людини. Вміст міоглобіну при розвитку некрозу міокарда підвищується в сироватці крові вже через 2 години після виникнення симптомів. Отже, міоглобін - це ранній маркер пошкодження міокарда, що зближує його з кардіальними тропонінами. На відміну від тропонінів він в незміненому стані виводиться з сечею і всього через 24 години від моменту з'явлення симптомів зникає із кровотоку. Великий вміст міоглобіну в скелетній мускулатурі і залежність його концентрації від функції нирок, робить його неспецифічним у відношенні некрозу міокарда і обмежує його використання в діагностиці ГКС.

Найбільш близьким по суті до заявленого способу є спосіб діагностики ГКС з використанням такого маркера міокардіального пошкодження як серцева форма креатинфосфокінази (МВ-КФК) [5]. Це фермент, який широко розповсюджений в м'язевій тканині людини. При коронарогенному некрозі з'являється через 3-4 години від початку симптоматики і досягає діагностичне значущого рівня через 4-6 годин. Підвищений рівень зберігається протягом 48-72 годин. Однак, є велика кількість станів, яка супроводжується підвищенням МВ-КФК, що сприятиме гіпердіагностиці ГКС без елевачії сегмента ST. При використанні цього маркера для діагностики гострих порушень коронарного кровотоку необхідне повторне його визначення в крові.

Патоморфологічною основою ГКС є дестабілізація атеросклеротичної бляшки, тобто трансформація її в нестабільну, а значить схильну до розриву [8]. Однією із найбільш ймовірних причин цієї трансформації є активація системного запального процесу, найбільш раннім маркером якого є С-реактивний протеїн (СРБ) [3, 7]. Він з'являється в крові через 4-6 годин після пошкодження міокардіальної тканини і належить до так званих сильних "ефектних" білків гострої фази, так як концентрація його збільшується в 20-1000 разів. При співставленні різних неспецифічних показників запалення та некрозу з'ясовано, що СРБ в плазмі хворих з ГКС зустрічається частіше, ніж лейкоцитоз, прискорене ШОЕ, підвищення температури тіла, тому СРБ використовується не тільки як маркер запалення, але як і маркер наявності міокардіального пошкодження.

Задача винаходу - покращення діагностики ГКС, а саме ранньої, за допомогою визначення в крові сТн Т, що сприятиме, по-перше, розподілу хворих на тропонін позитивних та тропонін негативних пацієнтів з ГКС без елевачії сегменту ST та оцінці ризику при цих станах в залежності від кіль-

кісної характеристики даного маркера, по-друге, строгий та чіткий диференціації хворих з ГКС на пацієнтів з НС та ІМ без Q, що запобігатиме гіпердіагностиці ІМ без Q, та концентрації СРБ, яка слугуватиме додатковим, але також раннім свідченням наявності зони некрозу.

Технічний результат, що буде отриманий в результаті поставленої задачі, полягає у своєчасному призначенні адекватної терапії, визначенні факторів ризику щодо подальшого перебігу цих станів, усуненні гіпердіагностики ІМ без Q.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі, який включає визначення маркера міокардіального пошкодження в крові, згідно винаходу, в якості маркера визначають сТн Т та додатково виявляють СРБ в термін до 72 годин з моменту дестабілізації ішемічної хвороби серця (ІХС) і при значеннях сТн Т - 0,350 - 0,450 нг/мл, СРБ - 8,85±0,75 мг/л діагностують НС, а при значеннях сТн Т - 0,8 - 2 нг/мл і вище, СРБ - 18,50±1,45 мг/л - ІМ без Q.

Спосіб здійснюється слідуючим чином. сТн Т та СРБ визначають у пацієнтів, які мають типовий ангінозний напад в спокої тривалістю 15 хвилин та більше протягом останніх 24 годин до госпіталізації, зміни на ЕКГ (депресія сегмента ST>1мм чи інверсія зубця T>2мм як мінімум в двох суміжних відведеннях) за умови поступлення пацієнта в термін до 72 годин з моменту дестабілізації стану. Групу контролю складають 15 пацієнтів із стабільною стенокардією напруження другого функціонального класу. Обстежують 35 пацієнтів з ГКС, серед них 15 хворих з НС віком від 45 до 65 років, а також 20 хворих з ІМ без Q віком від 50 до 75 років. Рівень сТн Т в венозній крові визначають імуноферментним методом за допомогою апарату Cardiac Reader, а концентрацію СРБ визначають імунотурбідиметричним методом з використанням діагностичного набору фірми Согмау (Польща). Проби крові беруть в перший день перебування у відділенні кардіореанімації. При проведенні досліджень у здорових донорів (10 добровольців) концентрація СРБ складає 2,3±0,5 мг/л. Значення сТн Т більше 0,1 нг/мл вважається підвищеним і стає діагностично значущим. Вміст сТн Т підвищений } 6 (40 %) із 15 пацієнтів з НС і перевищує нормальні показники у 3 - 4 рази, становивши 0,350 - 0,450 нг/мл, а у 20 хворих, яким встановлений діагноз ІМ без Q, підвищений у 10 пацієнтів (100%), а у інших 10 пацієнтів він негативним, що свідчить про гіпердіагностику ІМ без Q, хоча МВ - КФК була вище нормативного показника, це ще раз підкреслює неспецифічність даного ферменту. Тому 10 пацієнтів поповнили групу тропонін негативних хворих з НС. Середній вміст сТн Т у пацієнтів з ІМ без Q в порівнянні з НС був значно вищий і перевищував пороговий рівень 0,1 нг/мл в середньому в 20 разів (від 0,8 нг/мл до 2 нг/мл, і вище 2 нг/мл). Рівень СРБ у хворих з НС становив 8,85±0,75 мг/л, а у пацієнтів з ІМ без Q - 18,50±1,45 мг/л (p<0,01).

Приклади конкретного виконання. Хвора Козина В.В., 1949 р.н., поступила до відділення кардіореанімації Дорожньої лікарні №2 (історія хвороби № 4126) 3 червня 2002 року зі скаргами на сильний за грудиною біль стискаючого характеру протягом останньої доби. Застосування нітрогліцерину

лише незначно покращило стан хворої, не усунувши болю. На ЕКГ під час поступлення від'ємний зубець Т у відведеннях I, aVL, V3, V4, V5, зниження сегменту ST на 1,5мм нижче ізолінії у тих самих відведеннях. На основі клінічних даних та даних ЕКГ хворій виставлено попередній діагноз ІХС. Гострий інфаркт міокарда без зубця Q. Венозну кров пацієнтки відправлено на традиційне біохімічне дослідження та на виявлення кардіального тропоніну Т та С-реактивного протеїну, які визначаються експрес-методом. Враховуючи особливості визначення кардіального тропоніну Т та С-реактивного протеїну, дані за вміст вказаних речовин в крові були отримані протягом однієї години. Вміст кардіального тропоніну Т менше 0,05нг/мл (негативний тест), С-реактивного протеїну – 7,5мг/л. Зважаючи на отримані результати, хворій виставлено діагноз Нестабільна стенокардія (від 3.06.02), прогресуюча форма.

Хворий Журавель О.І., 1955 р.н., поступив до відділення кардіореанімації Дорожньої лікарні № 2 (історія хвороби № 3320) 29 квітня 2002 року зі скаргами на сильний, пекущий за грудинний біль стискаючого характеру протягом останніх 5 годин. Застосування нітроглицерину не призводило до ослаблення больового нападу. На ЕКГ під час поступлення від'ємний зубець Т у відведеннях I, aVL, V3, V4, V5, зниження сегменту ST на 1,5мм нижче ізолінії у тих самих відведеннях. На основі клінічних даних та даних ЕКГ хворому виставлено попередній діагноз ІХС. Гострий інфаркт міокарда без зубця Q. Венозну кров пацієнта відправлено на традиційне біохімічне дослідження та на виявлення кардіального тропоніну Т та С-реактивного протеїну, які визначаються експрес-методом. Враховуючи особливості визначення кардіального тропоніну Т та С-реактивного протеїну, дані за вміст вказаних речовин в крові були отримані протягом однієї години. Вміст кардіального тропоніну Т становив більше 2нг/мл, а С-реактивного протеїну – 16мг/л. Зважаючи на отримані результати, хворому виставлено діагноз ІХС. Гострий інфаркт міокарда без зубця Q.

Таким чином, проведене дослідження свідчить про високу чутливість сТн Т в діагностиці некрозу міокарда малих розмірів, а визначення концентрації СРБ буде додатковим маркером свідчення наявності зони некрозу. При НС вміст сТн Т – 0,350-0,450нг/мл, при ІМ без Q 0,8-2нг/мл і вище 2нг/мл. Вміст СРБ більше 14мг/л за нашими даними стає

вагомою підставою для постановки діагнозу ІМ без Q. Спосіб, що пропонується був апробований на базі Дорожньої лікарні № 2, що дозволяє рекомендувати спосіб для впровадження в клінічну практику.

#### Література

1. Трифонов Р.И., Катруха А.Г., Явелов И.С. и др. Нестабильная стенокардия: сравнительное изучение прогностической значимости сердечного тропонина I и белка, связывающего жирные кислоты // Кардиология – 1999 – Т. 39 – № 9 – с. 41-47.
2. Филипенко М.Б., Староверов И.И., Амелюшкина В.А., Титов В.Н. Определение сердечного тропонина Т и массы креатинкиназы-МВ в диагностике острого инфаркта миокарда // Кардиология №3 – 2001 – с. 17-20.
3. Шалаев С.В. Острые коронарные синдромы без подъема сегмента ST на ЭКГ: стратегия диагностики и лечения, основанная на оценке степени риска // Concilium-Medicum Журнал доказательной медицины для практикующих врачей – 2000 – № 2 – с. 1-9.
4. Шалаев С.В., Семухин М.В., Панин А.В. Определение компонентов тропонинового комплекса кардиомиоцитов: значение для кардиологической практики // Кардиология – 2001 – № 3 – с. 84-86.
5. Трифонов Р.И., Катруха А.Г., Явелов И.С. и др. Нестабильная стенокардия: сравнительное изучение прогностической значимости сердечного тропонина I и белка, связывающего жирные кислоты // Кардиология – 1999 – Т. 39 – № 9 – с. 41-47.
6. Швец О.И., Мазур Н.А. Сердечный тропонин I у больных с нестабильной стенокардией, сравнение с данными, полученными при инфаркте миокарда без зубца Q // Кардиология – 1999 – № 11 – с. 38-41.
7. Vincenzo Pasceri, MD, James T. Willerson, MD, Edward T.H. Yeh. MD. Direct Pro inflammatory Effect of C-Reactive Protein on Human Endothelial Cells // Circulation – 2000 – Vol 102, № 18 – p 2165-2168.
8. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Пономарев Г.В., Брыль Ж.В. Диагностическое и прогностическое значение маркера системного воспаления С-реактивного протеина у больных с острыми коронарными синдромами // Украинський кардіологічний журнал – 2002 – № 1 – с. 5-10.