



УКРАЇНА

(19) UA (11) 34900 (13) U  
(51) МПК (2006)  
G01N 33/48МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ СТЕНОКАРДІЇ

1

(21) u200804158

(22) 02.04.2008

(24) 26.08.2008

(46) 26.08.2008, Бюл.№ 16, 2008 р.

(72) КОЧУЄВ ГЕННАДІЙ ІВАНОВИЧ, UA, РАДЗІ-  
ШЕВСЬКА ЄВГЕНІЯ БОРИСІВНА, UA(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-  
ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ, UA

2

(57) Спосіб диференційної діагностики стенокардії, який здійснюють шляхом дослідження показників крові, який **відрізняється** тим, що визначають вміст аполіпопротеїнів В і А-1 та їх співвідношення апо-В/апо-А1, і при значенні співвідношення до 1,15 діагностують стабільну стенокардію, при значенні більше 1,15 діагностують нестабільну стенокардію.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до кардіології і може бути використана для диференційної діагностики стенокардії.

Серцево-судинні захворювання внаслідок атеросклерозу, у тому числі ішемічна хвороба серця (ІХС), є актуальною проблемою медицини та охорони здоров'я у всіх розвинених країнах світу. За минуле сторіччя тільки в США та країнах колишнього СНД від ускладнень, пов'язаних з атеросклерозом, загинуло передчасно більше 350 мільйонів чоловік, що набагато більше, ніж у всіх війнах ХХ століття. Проблема атеросклерозу та ІХС є характерною «болючою крапкою», де сходяться невирішені теоретичні й практичні питання. У великих епідеміологічних дослідженнях показана роль порушень ліпідного обміну у виникненні і розвитку ІХС.

Відомим є спосіб визначення стенокардії, при якому проводять дослідження впливу активованих лейкоцитів на агрегацію тромбоцитів у хворих на ІХС [Плюсов В.В., Дюков І.В. и др. // Кардиология. - 1992. - №11-12. - С.62-64]. Дослідження проводять оптичним методом за відомою методикою. При цьому виділяють плазму, яка багата тромбоцитами (ПБТ), виділяють суспензію лейкоцитів, до якої додають речовину, яка викликає їх активацію, наприклад конкавалін А і адреналін. Потім визначають параметри агрегації плазми, яка містить активовані лейкоцити. Дослідження виявило, що у хворих на стенокардію І і ІІ функціонального класу активовані лейкоцити пригнічують функцію тромбоцитів, а у хворих 3-4 функціонального класу активовані лейкоцити потенціюють функцію тромбоцитів.

Недоліком відомого способу є те, що він передбачає дослідження впливу тільки активованих лейкоцитів на функцію тромбоцитів, і не враховує

вплив інших клітин крові, що знижує інформативність дослідження.

Найбільш близьким та обраним за прототип є спосіб диференційної діагностики стенокардії [А. с. СССР №1138127, кл. А61В10/00], який складається з проведення функціональних і лабораторних досліджень. При дослідженні крові виділяють лейкоцити, підраховують їх кількість в досліджуваному об'ємі проби, вимірюють інтенсивність хемілюмінесценції лейкоцитарної маси і розраховують коефіцієнт світіння лейкоцитів. По величині цього коефіцієнту діагностують стабільну і нестабільну стенокардію. Тривалість дослідження складає 1,5 години. Недоліки способу пов'язані зі складністю його проведення.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу диференційної діагностики стенокардії, в якому за рахунок зміни досліджуваного показника, досягається визначення маркера дестабілізації перебігу стенокардії, безпосередньо пов'язаного з патогенезом ішемічної хвороби, за рахунок чого відбувається чіткий розподіл групи хворих на стабільну і нестабільну стенокардію.

Поставлена задача вирішується в способі диференційної діагностики стенокардії, який здійснюють шляхом дослідження показників крові, згідно з корисною моделлю, визначають вміст аполіпопротеїнів В і А-1 та їх співвідношення апо-В/апо-А1 і при значенні співвідношення до 1,15 діагностують стабільну стенокардію, при значенні більше 1,15 діагностують нестабільну стенокардію.

Розроблений спосіб діагностики нестабільної стенокардії не вимагає проведення дорогих та малодоступних досліджень, а передбачає визначення аполіпопротеїнів В і А-1, величина співвідношення яких має важливе прогностичне значення у пацієнтів з ІХС.

(13) U

(11) 34900

(19) UA

Оскільки ранні етапи дестабілізації перебігу стенокардії можуть викликати діагностичні труднощі, визначення величини співвідношення апо-В/апо-А1 може сприяти ранній діагностиці та оптимізації лікування зазначеного контингенту хворих.

Встановлено, що вже в умовах нормоліпідемії у хворих на ІХС порушується вміст основних апо-білків, при цьому спостерігається збільшення співвідношення апо-В/апо-А1 більше 1,0. Цей факт може пояснюватися тим, що взаємодія між аполіпопротеїнами та рецепторами клітин ендотелію відбувається на більш ранніх етапах, ніж ушкодження ендотелію. Крім того, результати дослідження AF-CAPS/TexCAPS показали, що відношення апо-В/апо-А1 є найбільш достовірним предиктором великої коронарної події. Відомо, що вага клінічних проявів стенокардії корелює зі ступенем ендотеліальної дисфункції. Проблема взаємозв'язків обміну аполіпопротеїнів з важкістю клінічних проявів стенокардії залишається мало вивченою. При цьому одним з важливих аспектів цієї проблеми є вивчення взаємозв'язків рівнів основних аполіпопротеїнів з характером клінічного перебігу стенокардії при відсутності дисліпідемії.

Спосіб, що заявляється, здійснюють таким чином.

Хворому проводять імуноферментне дослідження сироватки крові. Для цього після 12 часів

утримання від їжі досліджують кров з кубітальної вени. Визначають вміст апо-В та вміст апо-А1, розраховують їх співвідношення.

Результати нашого дослідження показали, що в умовах нормоліпідемії величина співвідношення апо-В/апо-А1 статистично значимо корелює із частотою нападів стенокардії як у хворих на стабільну, так і нестабільну стенокардію ( $r=+0,40$ ;  $p=0,001$  і  $r=+0,67$ ;  $p=0,01$  відповідно). Цей факт свідчить про зв'язок рівня і співвідношення основних аполіпопротеїнів плазми крові з важкістю перебігу клінічних форм стенокардії, які нами вивчалися. Крім того, у хворих на стабільну і нестабільну стенокардію були розходження в співвідношенні апо-В/апо-А1. У хворих на стабільну і нестабільну стенокардію величини співвідношення апо-В/апо-А1 мають достовірні відмінності ( $p=0,01$ ) і відповідно складають 1,13 та 1,17. Закономірно виникло питання про можливість знаходження граничного рівня значення співвідношення апо-В/апо-А1, що буде чітко розділяти групи хворих на стабільну і нестабільну стенокардію. Для рішення цього питання використовують пакет статистичних програм SPSS. Методом побудови бінарної логістичної регресії, де в якості групуючої змінної виступає ознака стенокардії, а в якості залежної змінної - співвідношення апо-В/апо-А1, був знайдений розподільний рівень значення апо-В/апо-А1, що складає 1,15. Результати бінарної регресії представлені в таблиці.

Таблиця

Результати бінарної регресії апо-в/апо-а-1  
у хворих стабільною й нестабільною стенокардією

Результат	Апо-В/апо-	Вірогідність	Група
1	1,106077	0,997361	1
1	1,115646	0,989402	1
1	1,116151	0,988600	1
1	1,117428	0,986293	1
1	1,127073	0,946158	1
1	1,128715	0,932543	1
1	1,128944	0,930403	1
1	1,130988	0,908395	1
1	1,133546	0,872182	1
0	1,135254	0,841677	1
0	1,136129	0,82388	1
1	1,138052	0,779342	1
1	1,139233	0,748237	1
1	1,143331	0,620176	1
1	1,143371	0,618796	1
1	1,146317	0,513477	1
0	1,147699	0,463069	0
1	1,151126	0,343234	0
0	1,152524	0,298763	0
0	1,15321	0,278176	0
0	1,165324	0,061581	0
0	1,174874	0,015992	0
0	1,175561	0,014485	0
0	1,176202	0,013208	0

Результати бінарної регресії апо-В/апо-А1  
у хворих стабільною й нестабільною стенокардією

Результат	Апо-В/апо-	Вірогідність	Група
0	1,177113	0,011579	0
0	1,192421	0,001249	0
0	1,19512	0,000842	0
0	1,196701	0,000669	0
0	1,203825	0,000236	0
0	1,243304	7,37E-07	0

Примітка: група 0 - хворі на нестабільну стенокардію, група 1 - хворі на стабільну стенокардію.

Значення співвідношення апо-В/апо-А1, що перевищують розподіляючий рівень, відносять пацієнтів до групи хворих на нестабільну стенокардію, а значення нижче розподіляючого рівня мають місце у хворих стабільною стенокардією. Чутливість і специфічність методу відповідно складає 87% і 93%.

Приклад № 1. Хворий В., 60 років, госпіталізований у кардіологічне відділення зі скаргами на стискаючи болі за грудиною, тривалістю до 2-3 хвилин з іррадіацією в ділянку лівої лопатки, що виникають при фізичних навантаженнях (підйомі по сходах на 1 проліт) до 5 разів на добу, зникаючи після прийому нітрогліцерину, на задишку при ходьбі, підвищення цифр артеріального тиску до 180/110 мм рт. ст. З анамнезу: страждає гіпертонічною хворобою з 1990 року, в 1993 році переніс інфаркт міокарда, лікується нерегулярно (епізодично приймає аделфан, каптоприл, фуросемід, нітрати). Спадковість не обтяжена, багато років палить.

Об'єктивно: стан середньої тяжкості, шкірні покрови, слизові оболонки, кістково-м'язова система без особливостей, ліва границя відносної тупості серця розширена вліво на 1,5 см, права й верхня границі відносної тупості серця в нормі, ЧСС 80 уд/хв., АТ=155/100 мм рт. ст., у задне-базальних ділянках легенів прослуховується ослаблений подих, одиничні дрібнопузирчасті хрипи, ЧДД 21 у хв., діяльність серця ритмічна, систолічний шум над верхівкою серця, акцент 2 тони над аортою, печінка біля краю реберної дуги, живіт м'який, при пальпації безболісний, периферичних набряків не виявлено. На ЕКГ синусовий ритм, ЧСС=86 уд/хв., відхилення електричної осі серця вліво, рубцеві зміни міокарду передне-бічних відділів лівого шлуночка, ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. У хворого діагностована ІХС: стабільна стенокардія напруги III ФК, післяінфарктний (1993) і атеросклеротичний кардіосклероз, СН II А ст.

При дослідженні ліпідного спектра крові - нормоліпідемія. Рівень апо-В/апо-А1 склав 1, 13 і відповідав значенню, що характеризує групу хворих стабільною стенокардією.

Приклад №2. Хворий Н., 57 років, госпіталізований у кардіологічне відділення зі скаргами на стискаючи болі за грудиною та в ділянці серця, які стали частішими за останні 2 тижні, частотою від 4-5 до 9-10 нападів за добу, тривалістю до 3-5 хвилин, з іррадіацією в ліву руку, які виникають при фізичних навантаженнях, що раніше не викликали болів, зникаючи після прийому нітрогліцерину, ефективна доза якого збільшилася до 2-3 таблеток на прийом, підвищення цифр АТ до 170/110 мм рт. ст. З анамнезу: страждає гіпертонічною хворобою з 1994 року, в 1999 році переніс інфаркт міокарда, регулярно приймає еналаприл, нітрати, атенолол, аспірин), спадковість не обтяжена, палить. Об'єктивно: стан середньої ваги, шкірні покрови, слизові оболонки, кістково-м'язова система без особливостей, ліва межа відносної тупості серця розширена вліво на 1 см, права і верхня границі відносної тупості серця в нормі, ЧСС 88 уд/хв., АТ 160/100 мм рт. ст. У задне-базальних відділах легенів прослуховується ослаблений подих, одиничні дрібнопузирчасті хрипи, ЧДД 20 у хв., діяльність серця ритмічна, систолічний шум над верхівкою серця, акцент 2 тони над аортою, печінка біля краю реберної дуги, живіт м'який, при пальпації безболісний, периферичних набряків не виявлено. На ЕКГ синусовий ритм, ЧСС 80 уд/хв., відхилення електричної осі серця вліво, рубцеві зміни міокарду в ділянці передньої стінки лівого шлуночка, ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. У хворого діагностована ІХС: нестабільна стенокардія, післяінфарктний (1999) і атеросклеротичний кардіосклероз, СН П А ст. нормоліпідемія при дослідженні ліпідів крові. Рівень апо-В/апо-А1 склав 1, 17 і відповідав значенню, що характеризує групу хворих нестабільною стенокардією.

Таким чином, співвідношення апо-В/апо-А1 у хворих з нормоліпідемією є маркером дестабілізації перебігу стенокардії з рівня 1,15 і може використовуватися як додатковий критерій з метою підвищення якості діагностики синдрому нестабільної стенокардії у пацієнтів з нормоліпідемією.

