

Винахід відноситься до галузі медицини, зокрема до кардіології, та може бути використаний в амбулаторних і стаціонарних умовах як на початку лікування, так і для контролю тривалої терапії хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), а також для виявлення групи хворих з ризиком виникнення дестабілізації ІХС.

Ішемічна хвороба серця (ІХС), як і всі хронічні захворювання, має періоди стабільного перебігу та загострень. Період загострення або дестабілізації ІХС визначають як гострий коронарний синдром. Під цим терміном об'єднують такі клінічні стани як інфаркт міокарду без зубця Q та нестабільну стенокардію. Нестабільна стенокардія і інфаркт міокарду є різними клінічними проявами єдиного патофізіологічного процесу, а саме тромбозу різного ступеню вираженості над місцем надриву атеросклеротичної бляшки або ерозії ендотелію коронарної артерії із наступними дистальними тромбоемболіями.

Термін дестабілізації перебігу стенокардії - формування гострого коронарного синдрому введений у клінічну практику коли було з'ясовано, що питання про використання деяких активних методів лікування, в тому числі і тромболітичної терапії, повинен вирішуватися до моменту постановки заключного діагнозу. Успіх попередження розвитку дестабілізації ІХС полягає у всебічному вивченні етіології, патогенезу, тому розробка ефективних способів своєчасної діагностики, профілактики і прогнозування даного стану є дуже актуальною.

Відомий спосіб прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця (див. патент Росії №2210078, МПК 7: G01N33/92, G01N33/48 "Способ прогнозирования течения ишемической болезни сердца", опубл. 08.10.2003), який включає дослідження ліпопротеїдів (ЛП) крові за допомогою електрофорезу ЛП у гелі агарози і рівня загального холестерину (ХС) хімічним методом з реактивом Лібермана-Бурдаха в динаміці, проводять денситометрію ЛП і при відсутності динаміки між вищезгаданими показниками вважають прогноз перебігу ішемічної хвороби серця негативним.

Недоліком способу є те, що він лише констатує наявність або відсутність стабілізації ІХС, та не дає можливості виявити групу хворих, у яких можливе виникнення ризику розвитку дестабілізації. Це обумовлене тим, що в динаміці спостереження аналізуються лише показники ліпідного спектру крові, в той час як у процесі дестабілізації ІХС важливу роль також відіграє збільшення рівня вазоконстрикторів та ендотеліальна дисфункція. Спосіб є малоінформативним, тому що аналізується тільки ліпідний спектр крові, один показник. Не є точним, бо вказані лише критерії поліпшення стану хворих ІХС і не має прогностичних показників у випадку дестабілізації процесу.

Відомий спосіб діагностики та прогнозування ішемічної хвороби серця (див. патент Росії №2173853, МПК G01N33/92, G01N33/483 "Способ диагностики и прогнозирования ишемической болезни сердца", опубл. 20.09.2001), який використовують для ранньої діагностики і прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця, для чого одночасно проводиться біохімічне дослідження ліпідного спектру крові, та антропометричне дослідження з подальшим визначенням прогностичного індексу, який дозволяє прогнозувати вірогідність гострих коронарних епізодів у хворих в найближчі 5 років.

Недоліком вказаного способу відсутність специфічності прогностичних показників. Це обумовлено тим, що дисліпопротеїдемії і зміни в ліпідному спектрі крові не завжди призводять до дестабілізації перебігу. Крім того спосіб є досить складним і трудомістким, тому не може бути застосованим в амбулаторних умовах.

Відомий також "Спосіб контролю ефективності антиангінальної терапії у хворих на ІХС" (див. Деклараційний Патент України №21112, МПК G01N33/49, A61 B10, опубл.), який включає дослідження крові в процесі лікування та в якості біохімічного критерію використовуються вміст ендотеліну у плазмі крові, який визначають до лікування і через 3-4 дня після початку терапії. При зменшенні вмісту ендотеліну в плазмі крові на 20% і більш, порівняно з його вихідною величиною, судять про ефективність обраної антиангінальної терапії, наприклад нітратами у вигляді монотерапії, а також разом з інгібіторами АПФ або антагоністами кальцію в амбулаторних і стаціонарних умовах.

Вказаний спосіб передбачає контроль ефективності призначення антиангінальної терапії.

Недоліком відомого способу є призначення лише на фоні терапії органічними нітратами (лише одна група антиангінальних препаратів), недостатньо інформативний, бо аналізується лише один показник. Крім цього, відсутня можливість прогнозування погіршення стану хворого. Висока вартість набору для визначення рівня ендотеліну, обмежує його застосування в амбулаторних умовах.

Відомий також "Спосіб діагностики гострих коронарних синдромів" (див. Деклараційний Патент України № 54313, МПК G01 N33/483, опубл. 17.02.2003), прототип, що включає визначення маркера міокардіального пошкодження в крові, який відрізняється тим, що визначають кардіальний тропонін Т та додатково виявляють С-реактивний протеїн в термін до 72 год з моменту дестабілізації, і при значенні кардіального тропоніну Т - $0,350 \pm 0,450$ нг/мл, С реактивного протеїну $8,85 \pm 0,75$ мг/дл – діагностують нестабільну стенокардію, а при значенні кардіального тропоніну Т - $6,8 \pm 1,2$ нг/мл і вище, С реактивного протеїну $18,5 \pm 1,45$ мг/дл інфаркт міокарда без зубця Q. Спосіб є інформативним і використовується для ранньої діагностики гострого інфаркту міокарда.

Недоліком цього способу є те, що він дозволяє оцінити лише міокардіальне пошкодження, та провести диференціальну діагностику між нестабільною стенокардією або інфарктом міокарда без зубця Q, і не передбачає визначення ризику виникнення дестабілізації у хворих із стабільним перебігом захворювання та можливості контролю антиангінальної терапії. Крім того висока вартість стандартних наборів для аналізу тропоніна Т, зумовлює неможливість проведення дослідження у день обстеження та у великого кола пацієнтів. Таким чином, вказаний спосіб може використовуватись для наукових досліджень, але в повсякденній практичній роботі, його використання обмежено.

В основу винаходу поставлена задача розробити такий спосіб діагностики дестабілізації та контролю ефективності лікування ІХС, у якому вибір і аналіз більш специфічних та інформативних біохімічних показників дозволить виявити ризик розвитку дестабілізації перебігу ІХС та дасть можливість проводити контроль ефективності лікування шляхом індивідуального підбору адекватної терапії. Крім цього, спосіб повинен бути простим та доступним для використання у повсякденній практиці.

Ця задача вирішується у способі, який полягає у тому, що проводять біохімічні дослідження крові, визначають та оцінюють біохімічні показники. Відмінними ознаками заявляемого способу, у порівнянні з прототипом є те, що у якості біохімічних показників визначають вміст нітриту та ТБК-активних продуктів у плазмі крові, та рівень SH-груп

у цільній крові, визначення показників здійснюють до лікування та кожні три тижні і розраховують прогностичний коефіцієнт дестабілізації ІХС, як відношення $\frac{NO_2 \times ТБК}{SH}$, і при значенні цього показника у межах 9,45 - 12,0, констатують стабільний перебіг ІХС і вважають терапію ІХС адекватною, при значенні прогностичного коефіцієнту 12,01 - 27,0 - констатують дестабілізацію перебігу ІХС та недостатню ефективність антиангінальної та антиішемічної терапії.

Вибір таких біохімічних критеріїв обумовлений тим, що відповідно сучасним уявленням:

Нітрити та ПОЛ виступають у ролі маркерів оксидативного стресу (Bloodsworth A, O'Donnell V.B., Freeman B.A. //Nitric oxide regulation of free radical- and enzyme-mediated lipid and lipoprotein oxidation.// Arterioscler Thromb Vase Biol, 2000 Jul.,ADs-20(7)., vol.-1707-1715). А оксидативний стрес, в свою чергу, є чинником послаблення ендотелію залежної вазодилатації, здійснює за участю ендотеліну-1 в якості медіатора (Galle J., Lehmann-Bodem C., Hubner U., Heinloth A., Wanner C., // CyA and OxLDL cause endothelial dysfunction in isolated arteries through endothelin-mediated stimulation of O(2)(-) formation.//, Nephrol Dial Transplant., 2000, Mar 15(3), Vol. 339-346) і відіграє важливу роль при дестабілізації перебігу атеросклерозу та ІХС (Li H., Forstemann U., // Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease//, J. Pathol., 2000 Feb., 190(3), Vol.-244-254).

Плазменний рівень SH-груп - це показник, який відтворює потенційні можливості обмеження процесів пероксидації за рахунок власних антиоксидантних систем (Munzel T. Update on nitrate tolerance. In: New insights into nitrate tolerance - will we be able to get rid of it? Satellite symposium - Prague, September 22, 1997.-P.-1-39).

Використання способу у медичній практиці, у порівнянні з прототипом, забезпечує отримання об'єктивної інформації для діагностики дестабілізації перебігу ІХС і цілеспрямовано призначати адекватну терапію за рахунок можливості контролю ефективності лікування хворих ІХС. Запропонований нами спосіб є достатньо специфічним та інформативним, простим у використанні, крім того для його проведення не потрібно застосовувати додаткові тест системи з високою вартістю, що поширює можливість використання, (див.табл.1).

Таблиця 1

Перевага способу, що заявляють над відомим

№	Показники, що порівнюють	Способи	
		Прототип	Заявляємий
1.	Об'єкт дослідження	хворі з дестабілізацією перебігу ІХС (гострим коронарним синдромом)	хворі з стабільним перебігом ІХС
2.	Біохімічні показники, що досліджують	кардіальний тропонін Т, С реактивний протеїн	NO ₂ , SH-групи, ТБК-активні продукти,
3.	Специфічність способу	визначають маркери міокардіального пошкодження	більш специфічний, визначають маркери оксидативного стресу
4.	Ефективність способу	відсутня можливість прогнозування перебігу та контролю ефективності лікування хворих ІХС	більш ефективний за рахунок можливості прогнозування перебігу та контролю ефективності лікування

Дослідження запропонованого способу проведені у клініці Інституту терапії АМН України, м. Харків на 52 хворих, у якості контролю використана кров 15 здорових донорів.

Відтворюваність способу згідно винаходу - 95.8%.

Запропонований спосіб здійснюють наступним чином:

1. Проводять біохімічне дослідження крові, визначають та оцінюють біохімічні показники
2. У якості біохімічних показників визначають вміст нітриту та ТБК-активних продуктів у плазмі крові, та рівень SH-груп у цільній крові, визначення показників здійснюють до лікування та кожні три тижні.

3. Згідно з винаходом проводять забір крові з кубітальної вени через 10-12 годин після прийому останньої дози нітропрепарату на початку лікування та кожні три тижні терапії, використовуючи в якості антикоагулянту 3.8% тричі заміщений цитрат натрію у співвідношенні з кров'ю 1:9 за об'ємом.

4. Визначення SH-груп у цільній крові проводять з реактивом Еллмана (калориметричний метод) (Вережкина Н.В., Точилкин А.И., Попова Н.А. Колориметрический метод определения SH-групп и -S-S-связей в белках при помощи 5,5'-дитиобис (2-нитробензойной) кислоты // Современные методы в биохимии.- М.: Медицина.-1977.- С.223-231).

5. Визначення NO₂- в сироватці крові проводять з реактивом Грісса (фотометричний метод) (автори Ванханен В.Д., Суланова Г.А., Техника санитарно-гигиенических исследований, Киев, «Вища школа», 1983г., с.236-237).

6. Депротейнізацію сироватки проводять за допомогою Zn SO₄ та NaOH за загально відомою методикою (T. Nakamura, Y. Ohya, H. Masuda et al., Chronic blockade of nitric oxide synthesis increases urinary endothelin-1 excretion, V. 15 N4, 1997, p. 373-383).

7. ТБК- активні продукти в сироватці крові визначають за допомогою тіобарбітурової кислоти, яка з продуктами ПОЛ образує окрашений комплекс, що екстрагується бутанолом (Uchiyama M., Mihara M., Analyt. Biochem., -1978, -v/86, p-271; Mihara M., Uchiyama M., Med,-1980,-v.23).

$$\frac{NO_2 \times ТБК}{SH}$$

8. Розраховують прогностичний коефіцієнт дестабілізації ІХС, як відношення

9. При значенні цього показника у межах 9,45-12,0 констатують стабільний перебіг ІХС і вважають терапію ІХС адекватною.

10. При значенні прогностичного коефіцієнту 12,01-27,0 - констатують дестабілізацію перебігу ІХС та недостатню ефективність антиангінальної та антиішемічної терапії.

Можливість здійснення способу, що пропонується підтверджено наступними клінічними прикладами:

Приклад 1. Хворий М., 52р. Історія хвороби № 2019. Поступив до клініки Інституту терапії АМН України з

метою корекції антиангінальної терапії.

Діагноз: ІХС. Стабільна стенокардія напруження III функціональний клас. СН I ст., систолічний варіант I функціональний клас.

На час госпіталізації хворий скаржився на біль за грудиною, пекучого характеру, що іррадіював у ліву руку і виникав при фізичному навантаженні (ходьба за прискореним темпом до 500м), та тривав до 5хв. Біль припинявся після прийому нітрогліцерину (добова потреба препарату складала 6 таблеток).

Із анамнезу: ангінозний біль турбує хворого на протязі 4-х років. Регулярно антиангінальну терапію не отримував, тільки іноді приймав нітрогліцерин під час нападу ангінозного болю.

Об'єктивні дані: стан відносно задовільний. Шкіряні покрови звичайного кольору. Над легеньми везикулярне дихання. Межі відносної серцевої глухості розширені на 1.0см ліворуч. Серцева діяльність ритмічна, систолічний шум на верхівці серця. ЧСС=Ps=72уд. за хв. АТ 130/70мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний. Периферичних набряків немає.

Клінічний аналіз крові, сечі, глюкоза крові, показники ліпідного обміну у межах норми.

ЕКГ: ритм синусовий. Порушення процесів реполяризації задньої стінки лівого шлуночку.

За способом, що заявляється, на початку лікування було досліджено вміст ТБК- активних продуктів та NO₂ в сироватці крові, рівень сульфгідрильних груп у цільній крові та розраховано прогностичний коефіцієнт, як відношення рівня ТБК-активних продуктів х NO₂, до SH-груп, яке склало 9,42.

За результатами обстеження констатовано стабільність перебігу ІХС, відсутність ризику дестабілізації і призначено антиангінальну терапію органічними нітратами та бета-адреноблокаторами.

Через 3 та 6 тижнів антиангінальна терапія була ефективною, рівень розрахованого показника знизився і склав 7,53 та 7,32 відповідно.

Заключення: у хворого М. на початку лікування та протягом всього періоду лікування зберігався стабільний перебіг ІХС, призначена терапія була ефективною, про що свідчить зниження розрахованого показника у співставленні з вихідним.

Приклад 2. Хворий Б., 47р. Історія хвороби №1967. Поступив до клініки Інституту терапії АМН України з метою обстеження та корекції терапії.

Діагноз: ІХС.: Стабільна стенокардія покою і напруження III функціональний клас. Постінфарктний (1997р.) кардіосклероз. СН I ст, систолічний варіант I функціональний клас.

На час госпіталізації хворий скаржився на біль стискуючого характеру, який виникає при фізичному навантаженні, триває до 10хв, без іррадіації. Біль проходить після прийому нітрогліцерину (добова потреба 6-7таблеток).

Із анамнезу: скарги, які описані вище турбують хворого на протязі 3-х останніх років. Регулярно отримував коринфар-ретард. Останні 2 тижні ефективність призначеної дільничим лікарем терапії перестала бути достатньою: знизилася толерантність до навантажень, збільшилась кількість нападів.

Об'єктивні дані: стан відносно задовільний. Шкіряні покрови звичайного кольору. Над легеньми везикулярне дихання. Межі відносно-серцевої тупості не змінені. Серцева діяльність ритмічна, тони приглушені. ЧСС=PS=68уд. за хв., АТ 120/80 мм рт. ст.

Живіт м'який, безболісний. Периферійні набряки відсутні.

Клінічний аналіз крові, сечі, глюкоза крові, показники ліпідного обміну у межах норми.

ЕКГ: ритм синусовий. Неповна блокада задньої гілки лівої ніжки п. Гіса. Рубцеві зміни задньої-стінки лівого шлуночку.

За способом, що заявляється, на початку лікування було досліджено вміст ТБК- активних продуктів та NO₂ в сироватці крові, рівень сульфгідрильних груп у цільній крові та розраховано прогностичний коефіцієнт дестабілізації, як відношення рівня ТБК-активних продуктів помножене на NO₂, до SH-груп, яке склало 15,7.

Згідно з результатами обстеження констатовано наявність високого ризику розвитку дестабілізації ІХС (гострого коронарного синдрому) та призначено відповідну терапію, яка включала, коріол, олікард, аспікард, фраксипарін, предуктал.

Через 3 тижні та 6 тижнів лікування стан пацієнта залишався стабільним, терапія була ефективною, про що свідчив стан хворого та рівень прогностичного коефіцієнта дестабілізації, який суттєво знизився і складав 11,2 та 9,61 відповідно.

Заклучення: У хворого Б. на початку лікування було констатовано високий рівень ризику дестабілізації перебігу ІХС, однак після призначення адекватної терапії, стан пацієнта стабілізувався, та протягом всього періоду спостереження залишався стабільним, призначена терапія була ефективною.

Приклад 3. Хворий І., 52р. Історія хвороби №2561. Поступив до клініки Інституту терапії АМН України з метою обстеження та корекції антиангінальної терапії.

Діагноз: ІХС. Стабільна стенокардія напруження III функціональний клас. Постінфарктний (1998р.) кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба I ст. СН I ст., невизначений варіант I функціональний клас.

На час госпіталізації хворий скаржився на біль за грудиною, пекучого характеру, що іррадіював у ліву руку і виникав при фізичному навантаженні (ходьба за прискореним темпом до 500м), тривав до 5хв. Біль припинявся після прийому нітрогліцерину (добова потреба препарату складала 5 таблеток).

Із анамнезу: ангінозний біль турбує хворого на протязі останніх 4-х років. Регулярно приймає атенолол, інколи коринфар ретард. Останні 2 тижні ефективність лікування перестала бути достатньою: знизилася толерантність до навантажень, збільшилась кількість нападів стенокардії.

Об'єктивні дані: стан відносно задовільний. Шкіряні покрови звичайного кольору. Над легеньми везикулярне дихання. Межі відносної серцевої тупості розширені на 1,5см ліворуч. Серцева діяльність ритмічна, систолічний шум на верхівці серця. ЧСС=PS=76уд. за хв. АТ 140/90 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний. Периферичних набряків немає.

Клінічний аналіз крові, сечі, глюкоза крові, показники ліпідного обміну у межах норми.

ЕКГ: ритм синусовий. Рубцеві зміни передньої стінки лівого шлуночку.

За способом, що заявляється, на початку лікування було досліджено вміст ТБК- активні продукти та NO₂ в

сироватці крові, рівень SH-груп у цільній крові та розраховано прогностичний коефіцієнт дестабілізації, який дорівнює 10,56.

За результатами обстеження констатовано стабільність перебігу ІХС, відсутність ризику дестабілізації і призначено терапію органічними нітратами, бета-адреноблокаторами і інгібіторами АПФ.

Через 3 тижні стан хворого залишався стабільним, напади стенокардії зменшились і склали 1-2 протягом доби, прогностичний коефіцієнт дестабілізації склав 11,82. Враховуючи збільшення розрахованого прогностичного коефіцієнту була констатована недостатня ефективність терапії, проведена її корекція шляхом підвищення дози коріолу і додаткового призначення мілдронату. Через 6 тижнів спостереження стан хворого суттєво покращився, напади стенокардії були відсутні, підвищилась толерантність до фізичного навантаження, розрахований прогностичний коефіцієнт дестабілізації склав 9,3, констатовано стабільний перебіг ІХС, достатню ефективність лікування.

Заключення: у хворого І. на початку лікування та протягом всього періоду лікування зберігався стабільний перебіг ІХС, однак призначена терапія була недостатньо ефективною, про що свідчив стан хворого та розрахований нами прогностичний коефіцієнт дестабілізації, який збільшувався, після корекції терапії стан хворого суттєво покращився. Призначена терапія була ефективною, про що свідчить зниження розрахованого показника у співставленні з вихідним.

Технічний результат.

Використання заявляє мого способу у медичній практиці у порівнянні з прототипом дозволяє: ще до початку лікування, а також при тривалій терапії виявляти дестабілізацію перебігу ІХС, та оцінити ефективність лікування, що, в свою чергу, дозволяє попередити розвиток гострих коронарних синдромів та провести своєчасну корекцію медикаментозного лікування.

Крім того, розроблений спосіб скорочує час обстеження, і є більш ефективним, технічно простим та може бути виконаним у клініко-біохімічних лабораторіях закладів практичної охорони здоров'я. Спосіб безпечний для пацієнтів, може застосовуватись разом з іншими методами діагностики, не вимагає складного обладнання, дефіцитних матеріалів та дорогих реактивів і, відповідно, має важливе значення для індивідуалізації антиангінальної терапії а також зниження вартості лікування.