



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110203** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61B 5/00
A61B 5/02 (2006.01)
G01N 33/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 04123**
(22) Дата подання заявки: **15.04.2016**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **26.09.2016**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **26.09.2016, Бюл.№ 18**

(72) Винахідник(и):
Котелюх Марія Юріївна (UA),
Кравчун Павло Григорович (UA)
(73) Власник(и):
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(74) Представник:
Євтушенко Тамара Григорівна

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ГОСТРОЇ ЛІВОШЛУНОЧКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ЗА ВМІСТОМ ТЕНАСЦИНУ С

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда який включає визначення вмісту тенасцину С імуноферментним методом, причому у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу моніторують вміст тенасцину С на 1-2 добу і на 10-12 добу та додатково вимірюють частоту дихальних рухів, значення одержаних вимірів вводять в формулу: $P=1/(1+EXP(0,066 \times \Delta TN-C-1,685 \times ЧДР+30,4))$, де Р (ризик) - вірогідність Killip>1; $\Delta TN-C$ - різниця між концентрацією тенасцину С на 10-14 добу та на 1-2 добу; ЧДР - частота дихальних рухів, і при значеннях $P>0,5$ прогнозують розвиток гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу.

UA 110203 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до внутрішніх хвороб, і може бути використана для прогнозування розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу за вмістом тенасцину С.

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) є однією з головних причин інвалідності та смертності серед населення. Перебіг ГІМ ускладнює його поєднання з іншими патологіями. Так, наприклад, цукровий діабет (ЦД) 2 типу може впливати на перебіг та ускладнення гострого інфаркту міокарда [Diabetes Fact sheet № 312 January 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru/>].

Тенасцин С (TN-C) - це глікопротеїн міжклітинного матриксу, який з'являється при патологічних умовах, зокрема гострому інфаркті міокарда. Він бере участь в регулюванні поведінки клітин та матриксної організації в ремоделюванні тканин; диференціюванні кардіоміоцитів; ангиогенезі. Тенасцин С може здійснювати ослаблення клітинної адгезії, регулює експресію і активність матриксних металопротеїназ та посилює фіброз [Imanaka-Yoshida K, Yoshida T., Miyagawa-Tomita S. Tenascin C in development and disease of blood vessels // Anat Rec (Hoboken). - 2014. - Vol. 297 (9). - P. 1747-1757].

Останні дослідження свідчать про зв'язок тенасцину С з розвитком серцевої недостатності у хворих на ГІМ. Тенасцин С може брати участь в ремоделюванні міокарда лівого шлуночка у хворих на ГІМ. Доведено, що відбувається збільшення вмісту тенасцину С у хворих на ГІМ протягом першого тижня, а також виявлено зв'язок між тенасцином С та ремоделюванням міокарда лівого шлуночка у хворих після перенесеного ГІМ [The importance of cardiac biomarkers on remodelling after myocardial infarction / A. Celik, N. Kalay, O. Sahin et al. // J Clin Med Res, - 2012. - Vol. 4 (1). - P. 20-25; Prognostic values of serum tenascin-C in patients with ischaemic heart disease and heart failure / H.C. Yao, Q.F. Han, A.P. Zhao et al. // Heart Lung Circ. - 2013. - Vol. 22 (3). - P. 184-187].

Даний спосіб прогнозування розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення способу прогнозування розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу за вмістом тенасцину С.

Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі прогнозування розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда, який включає визначення вмісту тенасцину С імуноферментним методом, згідно з корисною моделлю, у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу монітують вміст тенасцину С на 1-2 добу і на 10-12 добу та додатково вимірюють частоту дихальних рухів, значення одержаних вимірів вводять в формулу: $P = 1/(1 + \exp(0,066 \times \Delta TN-C - 1,685 \times ЧДР + 30,4))$, де Р (ризик) - вірогідність Killip > 1; $\Delta TN-C$ - різниця між концентрацією тенасцину С на 10-14 добу та на 1-2 добу; ЧДР - частота дихальних рухів, і при значеннях $P > 0,5$ прогнозують розвиток гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу.

Технічний ефект корисної моделі, а саме створення способу прогнозування розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу за вмістом тенасцину С, обумовлений тим, що синергізм моніторингу рівнів тенасцину С та додаткового оцінювання частоти дихальних рухів дає покращення специфічності та чутливості способу. Спосіб має високу чутливість (84 %) і специфічність (83 %), що дозволяє використовувати його для прогнозу розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу.

Спосіб виконують наступним чином: У хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу визначають вміст тенасцину С імуноферментним методом. Вміст тенасцину С визначають на 1-2 добу та на 10-12 добу. Додатково вимірюють частоту дихальних рухів. Значення одержаних вимірів вводять в формулу: $P = 1/(1 + \exp(0,066 \times \Delta TN-C - 1,685 \times ЧДР + 30,4))$, де Р (ризик) - вірогідність Killip > 1; $\Delta TN-C$ - різниця між концентрацією тенасцину С на 10-14 добу та на 1-2 добу; ЧДР - частота дихальних рухів. При значеннях $P > 0,5$ прогнозують розвиток гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу.

Ефективність способу доведена клінічними дослідженнями.

Під час дослідження обстежено 120 пацієнтів, серед яких 46 жінок (42,6 %) та 74 чоловіка (57,4 %). Усіх пацієнтів було поділено на групи: основну групу склали 60 хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу віком від 45 до 88 років (серед них 31 особа - чоловіки, 29 осіб - жінки); порівняльну групу склали 40 хворих на ГІМ з відсутністю ЦД 2 типу віком від 45 до 75 років. Контрольну групу (20 осіб) склали практично здорові особи.

Діагноз гострого інфаркту міокарда визначено згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я № 455 вад 02.07.2014 року "Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST, базуючись на клінічних, електрокардіографічних та біохімічних критеріях"; наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 року "Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом без елевації ST".

Тривалість ЦЦ 2 типу - від одного до тридцяти років. Діагноз ЦД 2 типу визначено відповідно до сумісних рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA-American diabetes association) та Європейської асоціації з вивчення ЦД (EASD-European association for the study of diabetes).

Критеріями винятку були ревматологічні хвороби, онкологічні захворювання, дифузні захворювання сполучної тканини, захворювання гіпофіза та гіпоталамуса, захворювання щитоподібної залози, наявність симптоматичних гіпертензій.

Вміст тенасцину С визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів "Human Tenascin-C Large (FNIII-C)" (Immuno-Biological Laboratories Co. Ltd. (IBL), Takasaki-Shi, Japan).

Статистична комп'ютерна обробка результатів проведена за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Office Excel та Statistica 6.0. Для порівняльного аналізу вибірок здійснили розрахунок середньої арифметичної та статистичної похибки середнього арифметичного ($M \pm m$). Розбіжності між групами під час розподілу, близькому до нормального, оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента. Статистично значущими вважали відмінності при ($p < 0,05$).

Методом покрокової логістичної регресії, аналізуючи параметри ліпідного, вуглеводного обмінів, вік, рівні матриксних металопротеїназ, тенасцину С тощо, було виокремлено два показники, за якими можливо прогнозувати з достовірною точністю: тенасцин С та частота дихальних рухів.

Результати дослідження виявили, що вміст тенасцину С на 1-2 добу (табл.) достовірно збільшувався у хворих на ГІМ без ЦД 2 типу на 34 % при порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). У хворих з ГІМ та ЦД 2 типу тенасцинемія не досягала рівня вірогідності ($p = 0,07$). Виявлено зниження рівня тенасцину С на 10-12 добу в хворих на ГІМ та ЦД 2 типу на 38 % порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2 типу ($p < 0,05$). Вміст тенасцину С на 10-12 добу у хворих на ГІМ без ЦД 2 типу збільшився на 71 % порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

В результаті кореляційного аналізу виявлено наявність зворотного зв'язку між рівнем тенасцину С на 1-2 добу та глікозильованим гемоглобіном ($r = -0,28$; $p < 0,05$) та глюкозою - ($r = -0,24$; $p < 0,05$). Визначено зв'язок між тенасцином С на 10-12 добу та глікозильованим гемоглобіном - $r = -0,70$, $p < 0,05$. Зворотний характер зв'язків показників вуглеводного обміну з тенасцином С відображає його зниження у відповідь на наявність ЦД 2 типу.

Таблиця

Вміст тенасцину С у хворих на гострий інфаркт міокарда залежно від наявності чи відсутності цукрового діабету 2 типу

Показник	Хворі на ГІМ та ЦД 2 типу (n=60)	Хворі на ГІМ без ЦД 2 типу (n=40)	Контрольна група (n=20)
	$M \pm m$		
Тн С на 1-2 добу, нг/мл	18,64 \pm 1,28	20,12 \pm 1,48*	14,93 \pm 0,97
Тн С на 10-14 добу, нг/мл	15,90 \pm 1,34	25,67 \pm 1,92*	14,93 \pm 0,97
Глюкоза, ммоль/л	9,80 \pm 0,71*#	5,41 \pm 1,04	4,50 \pm 0,18
HbA1c, %	5,97 \pm 0,11*#	4,83 \pm 0,12	4,90 \pm 0,11

Примітка, n - кількість обстежених осіб, $M \pm m$ - середнє арифметичне значення \pm стандартне відхилення, HbA1c - глікозильований гемоглобін, Тн С - тенасцин С, * - $p < 0,05$ при порівнянні хворих з контрольною групою, # - $p < 0,05$ при порівнянні хворих з ГІМ залежно від наявності або відсутності ЦД 2 типу.

Результати дослідження показали, що зниження рівня тенасцину С більш, ніж на 12 % протягом спостереження (10-12 днів), супроводжується розвитком гострої серцевої недостатності, яка виявлена у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу. Отже, динаміка рівня тенасцину С, згідно з дизайном дослідження, проаналізована щодо прогностичних властивостей.

Формула обчислення прогнозу розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу має вигляд:

$$P=1/(1+\text{EXP}(0,066 \times \Delta\text{TN}-\text{C}-1,685 \times \text{ЧДР}+30,4)),$$

де Р (ризик) - вірогідність Killip>1; $\Delta\text{TN}-\text{C}$ - різниця між концентрацією тенасцину С на 10-12 добу та на 1-2 добу; ЧДР - частота дихальних рухів.

При значеннях $P>0,5$ прогнозують розвиток гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування розвитку гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда, який включає визначення вмісту тенасцину С імуноферментним методом, який **відрізняється** тим, що у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу моніторують вміст тенасцину С на 1-2 добу і на 10-12 добу та додатково вимірюють частоту дихальних рухів, значення одержаних вимірів вводять в формулу: $P=1/(1+\text{EXP}(0,066 \times \Delta\text{TN}-\text{C}-1,685 \times \text{ЧДР}+30,4))$, де Р (ризик) - вірогідність Killip>1; $\Delta\text{TN}-\text{C}$ - різниця між концентрацією тенасцину С на 10-14 добу та на 1-2 добу; ЧДР - частота дихальних рухів, і при значеннях $P>0,5$ прогнозують розвиток гострої лівошлуночкової недостатності у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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