



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112100** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)

A61B 5/00

G01N 33/50 (2006.01)

G01N 33/48 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 02782	(72) Винахідник(и): Лутай Михайло Іларіонович (UA), Ломаківський Олександр Миколайович (UA), Гавриленко Тетяна Іллівна (UA), Підгайна Олена Анатоліївна (UA), Рижкова Наталія Олександрівна (UA), Деяк Сергій Іванович (UA)
(22) Дата подання заявки: 21.03.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.12.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.12.2016, Бюл.№ 23	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР "ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА" НАМН УКРАЇНИ, вул. Народного Ополчення, 5, м. Київ, 03151 (UA)

(54) СПОСІБ ВІДНЕСЕННЯ ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ДО ГРУПИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СМЕРТІ

(57) Реферат:

Спосіб віднесення хворих на стабільну ішемічну хворобу серця до групи ризику розвитку серцево-судинної смерті включає дослідження імунологічних показників крові. Визначають сенсibiliзації Т-лімфоцитів до тканин артеріальних судин, гамма-інтерферону в мононуклеарних клітинах крові та у випадку, коли значення сенсibiliзації Т-лімфоцитів до тканин артеріальних судин більше 8 %, а гамма-інтерферону більше 13 пг/мл, роблять висновок про високий ризик розвитку серцево-судинної смерті впродовж шести років.

UA 112100 U

Розробка відноситься до медицини, до кардіології, а саме до лабораторної діагностики, і може бути використана для віднесення хворих на стабільну ішемічну хворобу серця до групи ризику розвитку серцево-судинної смерті.

Актуальність завдання діагностики ішемічної хвороби серця (ІХС) пов'язана з високою поширеністю і смертністю від цього захворювання. Ішемічна хвороба серця впродовж багатьох років є головною причиною смертності населення у багатьох економічно розвинених країнах. Нині серцево-судинні захворювання займають домінуючу позицію в структурі загальної смертності в Україні. Так, якщо в структурі причин загальної смертності в Україні на долю серцево-судинної патології доводиться більше 55 %, то усередині класу ІХС займає основне місце (47 %), причому явно видима тенденція до неухильного зростання цих показників. Слід зазначити, що в популяції тільки близько 40-50 % усіх хворих ІХС знають про наявність у них хвороби і отримують відповідне лікування, тоді як в 50-60 % випадків захворювання залишається нерозпізнаним.

Серед відомих в науково-медичній і патентній літературі методів прогнозування ІХС можна відмітити інструментальні, що дозволяють за допомогою фізичного навантаження виявити приховану гіпертонічну реакцію організму (Кобалова Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. - М., 1999) або оцінити толерантність до фізичного навантаження (Кленина И.С., Липевецкий Б.М. // Тер. архив. - 1984. - Т. 8. - С. 35-39).

Проте інформативність цих методів складає в середньому 50 % оскільки вони дозволяють виявити лише непрямі ознаки ушкодження міокарда. Крім того, вони не мають єдиного кількісного критерію діагностики.

Відомі способи прогнозування розвитку ІХС із застосуванням як прогностичних критеріїв відомостей про наявність чинників ризику ІХС (Оганов Р.Г. Первичная профилактика ишемической болезни сердца. - М.: Медицина. - 1990. - 160 с.); атерогенних дислипидемий (Кошечкин В.А. Выделение генетических факторов риска ИБС и их использование при диспансеризации: В сб. Профилактика наследственных болезней. / Под ред. Н.П. Бочкова, М., ВОНЦ, 1937), типів конституції (Апанасевич В.В., Зборовский Э.И., Козлов П.Д., Фомина Р.Ф., Авраменко Т.В. Ишемическая болезнь сердца у лиц разных соматических типов // Тер. архив. - 1990. - № 8. - С. 47-49).

Недоліком вказаних способів є вивчення чинників ризику ІХС без урахування індивідуальних особливостей організму людини як біологічної одиниці.

Відомий спосіб визначення ліпідних порушень у хворих на ішемічну хворобу серця, що включає дослідження жирнокислотного складу фосфоліпідів мембран еритроцитів та ліпідного складу сироватки крові. Методом газорідинної хроматографії визначають склад есенціальних жирних кислот: лінолевої та арахідонової, розраховують їх співвідношення з контролем за формулою: $k = C18:2/C20:4$, де k - коефіцієнт, $C18:2$ - лінолева кислота, $C20:4$ - арахідонова кислота, і при зниженні отриманих показників ($k < 5-6$) визначають ліпідні порушення [UA53533, МПК G01 N33/48. дата публікації. 15.01.03].

Недолік відомого методу діагностики полягає в тому, що він дозволяє діагностувати захворювання лише пост фактум і не забезпечує прогнозування його розвитку в стадіях, передуючих захворюванню.

Відомий спосіб прогнозування тяжкості перебігу ІХС [див. Berges A., Van Nassauw L, Bosnians J. at all. (Бельгія) Role of nitric oxide and oxidative stress in ischaemic myocardial injury and GO preconditioning. // Acta Cardiol. 2003 Apr; 58(2): 119-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>]. який полягає у дослідженні у якості біохімічного критерію окису азоту NO, за збільшенням рівня NO свідчать про патофізіологію міокардіальної дисфункції.

Недоліками відомого процесу є те, що він має вузьку сферу застосування, і призначений лише для прогнозування патофізіології міокардіальної дисфункції.

Відомий спосіб виявлення пацієнтів високого ризику виникнення загрозливих для життя подій і раптової серцевої смерті серед осіб з ішемічною хворобою серця (UA85280, МПК A61B 5/0452, дата публікації: 11.11.2013, бюл. № 21), в ранній післяопераційний період, які оперуються із застосуванням епідуральної анестезії, з приводу пахової грижі із застосуванням епідуральної анестезії, в періопераційний період проводять добовий моніторинг електрокардіограми і визначають спектральні показники варіабельності ритму серця впродовж доби, оцінюють параметри симпто-вагального індексу та при величині співвідношення LF/HF більше або рівне 2,97 встановлюють високий ризик виникнення загрозливих для життя шлуночкових аритмій і раптової серцевої смерті в ранній післяопераційний період.

Недоліком відомого способу є те, що він характеризується вузькою сферою застосування, яка обмежується лише хворими, які оперуються з приводу пахової грижі із застосуванням

епідуральної анестезії, та коротким терміном та подіями прогнозування, лише смерті в ранній післяопераційний період.

Відомий спосіб ідентифікації схильності до атеросклерозу (RU2384847, МПК G01N 33/50, дата публікації 20.03.2010 р.), який припускає аналіз зразка для визначення процентної частоти щонайменше двох субпопуляцій Т-лімфоцитів і порівняння даних з порівняльними і/або контрольними даними, де щонайменше одна з вказаних субпопуляцій Т-лімфоцитів є популяцією CD8 Т-клітин, вибраною зі списку, що складається з CD8+/CD11L+/CD45RA+, CD8+/CD11L+/CD45RO+, CD8+CD11a+, CD8+CD62L+, CD8+CD11highRO+и CD8+CD38+RO+, і щонайменше одна інша з вказаних субпопуляцій Т-лімфоцитів є популяцією CD4 Т- клітин, вибрану зі списку, що складається з CD4+/62L+, CD4+CD49d+, CD4+CD25+, CD4+DRII+, CD4+CD44+и CD4+CD3+RO+.

Недоліки цього способу полягають в тому, що в нім оцінюється тільки схильність до атеросклерозу, і навіть для цієї оцінки не вказано конкретне практичне застосування: які саме показники з множини перерахованих і в якому поєднанні дають можливість судити про схильність до атеросклерозу, який до того ж є лише одним з чинників розвитку серцево-судинних подій.

Задачею розробки є створення способу віднесення хворих на стабільну ішемічну хворобу серця до групи ризику розвитку серцево-судинної смерті, в якому за рахунок зміни дій по визначенню порушень, застосуванню нових речовин та визначених емпіричним шляхом границь значень досліджуваних показників забезпечується можливість зробити більш достовірний та об'єктивний висновок про високий ризик розвитку серцево-судинної смерті впродовж шести років.

Задача вирішується в способі віднесення хворих на стабільну ішемічну хворобу серця до групи ризику розвитку серцево-судинної смерті, що включає дослідження імунологічних показників крові.

Новим у способі є те, що визначають сенсibilізації Т-лімфоцитів до тканин артеріальних судин, гамма-інтерферону в мононуклеарних клітинах крові та у випадку, коли значення сенсibilізації Т-лімфоцитів до тканин артеріальних судин більше 8 %, а гамма-інтерферону більше 13 пг/мл, роблять висновок про високий ризик розвитку серцево-судинної смерті впродовж шести років.

Застосування нових ознак способу, зокрема застосування нових речовин та визначених емпіричним шляхом границь значень досліджуваних показників забезпечує можливість зробити більш достовірний та об'єктивний висновок про високий ризик розвитку серцево-судинної смерті впродовж шести років, із одночасним суттєвим зменшенням травматичного навантаження на пацієнта та виключенням можливості алергічної реакції на застосовувані у дослідженні речовини.

Спосіб ілюструється прикладами його застосування.

При виконанні наведених прикладів значення γ -інтерферону визначали імуоферментним методом ELISA із застосуванням набору Diaclone (Франція), а Т-лімфоцити до тканин артеріальних судин визначали методом лазерної проточної цитофлюориметрії на лазерному проточному цитофлюориметрі FACScan за умов лінійного посилення сигналів PSC і SSC, логарифмічного - FL1, FL2 у прямому імуофлюорисцентному тесті за допомогою двохкольного забарвлення моноклональними антитілами (мкАТ) серії Leu виробництва фірми "Becton Dickinson"(CLLIA) [Simultaneous analysis of radio-induced membrane alteration and cell viability by flowcytometry /M. Benderitter, L. Vincent-Genod, A. Berroud et al. //Cytometry. - 2000. V.39. - p. 151-157] [Fernandez-Botran R., Vetvicka V. Advanced Methods in Cellular Immunology. - CRC Press, 2000. - 192 p.]

Приклад 1. Хворий Д., 53 роки, хворів на стабільну ішемічну хворобу серця упродовж 7 років.

Хворому проведено дослідження імунологічних показників крові, та визначено рівень сенсibilізації Т-лімфоцитів до тканин артеріальних судин та гамма-інтерферону в мононуклеарних клітинах.

Дослідження показали значення сенсibilізації Т-лімфоцитів до тканин артеріальних судин 10 % (що перевищує 8 %), а гамма-інтерферону 16 пг/мл (що перевищує 13 %). На підставі рівня значень досліджених показників зроблено висновок про високий ризик розвитку серцево-судинної смерті впродовж шести років.

Через чотири роки після дослідження у хворого сталася раптова серцево-судинна смерть.

Приклад 2. Хворий П., 50 років, хворів на стабільну ішемічну хворобу серця упродовж 5 років.

Хворому проведено дослідження імунологічних показників крові, та визначено рівень сенсibilізації Т-лімфоцитів до тканин артеріальних судин та гамма-інтерферону в мононуклеарних клітинах.

5 Дослідження показали значення сенсibilізації Т-лімфоцитів до тканин артеріальних судин 12 % (що перевищує 8 %), а гамма-інтерферону 17 пг/мл (що перевищує 13 %). На підставі рівня значень досліджених показників зроблено висновок про високий ризик розвитку серцево-судинної смерті впродовж шести років.

Через п'ять років після дослідження у хворого виникла раптова серцево-судинна смерть.

10 Як показують результати досліджень в наведених прикладах спосіб дозволяє здійснити об'єктивний висновок про високий ризик розвитку серцево-судинної смерті на підставі кількісно визначених граничних значень показників без травматичного навантаження на пацієнта.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15 Спосіб віднесення хворих на стабільну ішемічну хворобу серця до групи ризику розвитку серцево-судинної смерті, що включає дослідження імунологічних показників крові, який **відрізняється** тим, що визначають сенсibilізації Т-лімфоцитів до тканин артеріальних судин, гамма-інтерферону в мононуклеарних клітинах крові та у випадку, коли значення сенсibilізації Т-лімфоцитів до тканин артеріальних судин більше 8 %, а гамма-інтерферону більше 13 пг/мл,
20 роблять висновок про високий ризик розвитку серцево-судинної смерті впродовж шести років.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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