



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **117454** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/53 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2017 00590	(72) Винахідник(и):	Борзова-Коссе Соф'я Ігорівна (UA), Кравчун Павло Григорович (UA)
(22) Дата подання заявки:	23.01.2017	(73) Власник(и):	ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	26.06.2017	(74) Представник:	Свтушенко Тамара Григорівна
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	26.06.2017, Бюл.№ 12		

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ Q-ПОЗИТИВНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування розвитку Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з ожирінням включає визначення в сироватці крові тромбоспондину-2 та стандартних лабораторних показників крові в 1-й день захворювання. Тромбоспондин-2 визначають імуноферментним методом та додатково визначають кількість лейкоцитів за стандартом, при цьому ймовірність розвитку Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з ожирінням визначають за формулою:

$IM = 1 / (1 + \exp.(0,84 \times \text{тромбоспондин-2} + 0,39 \times \text{лейкоцити} - 39,2))$, де IM - показник ймовірності, тромбоспондин-2 - концентрація тромбоспондину-2 у сироватці крові у 1-й день захворювання в нг/мл, лейкоцити - кількість лейкоцитів крові, $10^9/\text{л}$, і при значенні $IM > 0,5$ прогнозують розвиток Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з ожирінням.

UA 117454 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до кардіології та ендокринології, і може бути використана для прогнозування розвитку Q-позитивного інфаркту міокарда (ІМ) у хворих з ожирінням.

Захворюваність гострими формами ішемічної хвороби серця (ІХС) і смертність при них залишається високою в усіх країнах світу, незважаючи на досягнення в області профілактики, ранньої діагностики та впровадження високотехнологічних методів лікування гострого коронарного синдрому (ГКС).

Одним з найважливіших завдань, що лежать в основі профілактики кардіальної смерті та інших ускладнень при ГКС, є прогнозування їх розвитку та уточнення ролі нових предикторів.

Визначення ступеня ризику розвитку гострого інфаркту міокарда (ГІМ) принципово важливо для вибору лікувальної тактики у відношенні хворого з ГКС з елевацією сегмента ST. Сполучення ГКС і ожиріння ускладнює це завдання. Пацієнти з ГКС і ожирінням мають більш низький короткостроковий ризик смерті, проте це характерно для осіб більш молодого віку. При ангіографії, у цієї когорти хворих коронарний атеросклероз виявляється на більш ранній стадії, але має більш агресивний перебіг.

Оцінка ризику розвитку несприятливого перебігу захворювання у пацієнтів з ГКС є багатогранною проблемою. Для цього використовують такі шкали прогнозування ризику як TIMI, PAMI, CADILLAC, GRACE, PURSUIT, STIMUL, які розроблено на базі клінічних досліджень. Однією з найточніших є шкала GRACE, розроблена на підставі міжнародного реєстру ГКС [Validity of a riskprediction tool for hospital mortality: the Global Registry of Acute Coronary Events / K.S. Pieper, J.M. Gore, G. FitzGerald et al. // Am. Heart J. - 2009. - Vol. 157. - P. 1097-1105]. В Україні у 2013 році була розроблена шкала STIMUL [Король С.В. Шкала оцінки ризику госпітальної летальності STIMUL у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST/С.В. Король // Український кардіологічний журнал. - 2016. № - 2. - С.24-28].

Всі ці шкали дозволяють розподіляти хворих з ГКС на групи з високим, проміжним та низьким ризиком серцево-судинних подій. Одночасно з цим, в існуючих прогностичних шкал є деякі обмеження, у зв'язку з чим вони не знаходять широкого розповсюдження у повсякденній практиці. Так, наприклад, існуючі шкали не завжди враховують патогенетичний аспект розвитку атеротромбозу і їх прогностична здатність не орієнтована на розвиток кардіоваскулярних ускладнень.

У зв'язку з цим ведеться уточнення ролі відомих маркерів, що мають високу передбачувану цінність щодо ризику розвитку фатальних і нефатальних ускладнень, перебігу захворювання та моніторингу результатів лікарської терапії, а також можливість поєднання даних маркерів з метою підвищення їх прогностичної точності. Відомо, що наявність гіперглікемії, анемії та лейкоцитозу у пацієнтів з ГКС свідчать про більш високий ризик і несприятливий прогноз захворювання. Це прості тести, які доступні скрізь і вважаються одними з найбільш часто виконуваних аналізів в екстреній практиці. Вони можуть бути виконані біля ліжка хворого при відсутності додаткових економічних витрат, пов'язаних з капіталовкладеннями в нову інфраструктуру або тести. В реальній практиці лікарі ігнорують отримані дані цих рутинних і обов'язкових, відповідно до діючих рекомендацій з ведення пацієнтів з ГКС, методів обстеження в період перебування хворих в стаціонарі, що обумовлює пошук нових ефективних способів прогнозування розвитку Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з ожирінням.

Останнім часом увагу дослідників привертає тромбоспондин-2, який є матрично-клітинним протеїном, що бере участь у моделюванні кардіоміоцитів. Доведено, що нестача тромбоспондину-2 порушує структуру міокардіального матриксу. Встановлений прямий взаємозв'язок між зменшенням вмісту тромбоспондину-2 і ризиком виникнення розриву стінки міокарда лівого шлуночка в перші 3 доби гострого інфаркту міокарда, що обумовлено здатністю тромбоспондину-2 знижувати активність металопротеїнази-2 і сприяти накопиченню аномальних фібрил колагену [Schellings M.W. Matricellular proteins in the heart: possible role during stress and remodeling / M.W. Schellings, Y.M. Pinto, S. Heymans // Cardiovasc. Res. -2004. - Vol-64, № - 1. - P. 24-31].

Даний спосіб прогнозування розвитку Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з ожирінням є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано за прототип.

В основу корисної моделі поставлена задача створення способу прогнозування розвитку Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з ожирінням на підставі аналізу прогностичної цінності тромбоспондину-2 та рутинних лабораторних вимірів пацієнтів.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі прогнозування розвитку Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з ожирінням, який включає визначення в сироватці крові тромбоспондину-2 та стандартних лабораторних показників крові в 1-й день

захворювання, згідно з корисною моделлю, тромбоспондин-2 визначають імуноферментним методом та додатково визначають кількість лейкоцитів за стандартом, при цьому ймовірність розвитку Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з ожирінням визначають за формулою:

$$IM=1/(1+\exp. (0,84 \times \text{тромбоспондин-2} + 0,39 \times \text{лейкоцити} - 39,2)),$$

де IM - показник ймовірності, тромбоспондин-2 - концентрація тромбоспондину-2 у сироватці крові у 1-й день захворювання в нг/мл, лейкоцити - кількість лейкоцитів крові, $10^9/\text{л}$, і при значенні $IM > 0,5$ прогнозують розвиток Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з ожирінням.

Технічний ефект корисної моделі, а саме створення способу прогнозування розвитку Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з ожирінням на підставі аналізу прогностичної цінності тромбоспондину-2 та лейкоцитів, обумовлений синергізмом заходів та їх кількісних значень, які заявляються.

Спосіб виконують наступним чином: Тромбоспондин-2 визначають імуноферментним методом. Додатково визначають кількість лейкоцитів за стандартом. Ймовірність розвитку Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з ожирінням визначають за формулою:

$$IM=1/(1+\exp. (0,84 \times \text{тромбоспондин-2} + 0,39 \times \text{лейкоцити} - 39,2)),$$

де IM - показник ймовірності, тромбоспондин-2 - концентрація тромбоспондину-2 у сироватці крові у 1-й день захворювання в нг/мл, лейкоцити - кількість лейкоцитів крові, $10^9/\text{л}$, і при значенні $IM > 0,5$ прогнозують розвиток Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з ожирінням.

Ефективність способу доведена клінічними дослідженнями.

Обстежено 104 хворих на ГІМ, які розподілені на групи, в залежності від наявності та ступеня ожиріння. До першої групи увійшли хворі на ГІМ у поєднанні з ожирінням ($n=74$). Другу групу складали хворі на ГІМ без ожиріння ($n=30$). Як контрольна група обстежено 15 практично здорових осіб.

Хворі, що брали участь у дослідженнях підписували інформовану згоду на участь у ньому.

Критеріями виключення були хворі на цукровий діабет, онкологічні захворювання, хворі з гострим порушенням мозкового кровообігу, захворюваннями сполучної тканини.

Тромбоспондин-2 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів "HumanThrombospondin-2" (KonoBiotechCo., Ltd).

Всім пацієнтам було виконано визначення показників ліпідного комплексу. Зміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у плазмі крові визначали ензиматичними методами, рівні ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛІШЩ) - розрахунковим методом за формулою Фрідвальд.

Пацієнтам що приймали участь у дослідженні було проведено ехокардіографічне обстеження, яке виконувалося на апараті Ultima PRO 30 (фірма RADMIR, Україна). За стандартними методиками, в В-режимі, були визначені кінцево-сistolічний об'єм лівого шлуночка (ЛШ), кінцево-діастолічний об'єм ЛШ та фракція викиду. Кінцево-діастолічний розмір ЛШ, кінцево-сistolічний розмір ЛШ, товщину задньої стінки лівого шлуночка, об'єм порожнини лівого передсердя вимірювали в М-режимі.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету статистичних програм "Microsoft Excel". Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F-Фішера. Аналіз взаємозв'язків проведено за допомогою кореляції Спірмена (r).

Для вирішення поставленої задачі використали метод логістичної регресії. Для дихотомічної логістичної регресії прогнозована змінна має лише два значення: "1" - подія відбулася та "0" у супротивному випадку. Результат підрахунку при проведенні прогнозу потрапляє до інтервалу 0-1 і може бути інтерпретований, як ймовірність прогнозованої події.

Такі властивості регресійного рівняння забезпечуються застосуванням наступного

$$\text{регресійного рівняння (логіт-перетворення): } P = \frac{1}{1 + e^{-Y}}.$$

Використовувався метод покрокової регресії, що дозволяє включати в модель лише предиктори з суттєвим вкладом у прогноз.

Відносний внесок окремих предикторів виражається величиною статистики (WaldChi-Square).

У модель включали рівень тромбоспондину-2 та рутинні лабораторні показники (кількість лейкоцитів і лейкоцитарна формула, рівень швидкості осідання еритроцитів, параметри ліпідного профілю - ЛПНЩ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ, ТГ, коефіцієнт атерогенності) у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST.

Після відсівання менш значущих предикторів отримали наступний набір з 2 змінних для пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST: тромбоспондин-2, кількість лейкоцитів.

Розвиток Q-позитивного ІМ кодували значенням 1, відсутність - 0. Логістична модель, що включає наведені показники дозволила прогнозувати розвиток Q-позитивного ІМ з чутливістю 98 % і специфічністю 96 %.

5 Розрахунок ймовірності розвитку Q-позитивного ІМ у хворих на ГКС з елевацією сегмента ST визначався за наступною формулою:

Ризик розвитку Q-позитивного ІМ $= 1 / (1 + \exp. (0,84 \times \text{Тромбоспондин-2} + 0,39 \times \text{Лейкоцити} - 39,2))$, де тромбоспондин-2 - концентрація тромбоспондину-2 у сироватці крові у 1-й день захворювання в нг/мл, лейкоцити - кількість лейкоцитів крові, $10^9/\text{л}$.

10 При значенні $>0,5$ у пацієнта прогнозували розвиток Q-позитивного ІМ у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST за наявності ожиріння.

Сумарно помилковий прогноз розвитку Q-позитивного ІМ склав лише 4 %. Отже, серед усіх показників, що аналізувалися найбільшу чутливість у прогнозуванні Q-позитивного ІМ мали концентрація тромбоспондину-2 у сироватці крові у 1-й день захворювання і кількість лейкоцитів крові, тому можливо стверджувати, що ці показники є маркерами ризику розвитку Q-позитивного ІМ у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST за наявності ожиріння.

15 Таким чином, спосіб прогнозування розвитку Q-позитивного ІМ у хворих з ожирінням має високу чутливість 98 % і специфічність 96 %, сумарно помилковий прогноз складає лише 4 %, що дозволяє рекомендувати його для клінічного використання.

20 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування розвитку Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з ожирінням, що включає визначення в сироватці крові тромбоспондину-2 та стандартних лабораторних показників крові в 1-й день захворювання, який **відрізняється** тим, що тромбоспондин-2 визначають імуноферментним методом та додатково визначають кількість лейкоцитів за стандартом, при цьому ймовірність розвитку Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з ожирінням визначають за формулою:

25 $IM = 1 / (1 + \exp. (0,84 \times \text{тромбоспондин-2} + 0,39 \times \text{лейкоцити} - 39,2))$,
де IM - показник ймовірності, тромбоспондин-2 - концентрація тромбоспондину-2 у сироватці крові у 1-й день захворювання в нг/мл, лейкоцити - кількість лейкоцитів крові, $10^9/\text{л}$, і при значенні $IM > 0,5$ прогнозують розвиток Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з ожирінням.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601