



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **118240**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 02143**

(22) Дата подання заявки: **06.03.2017**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.07.2017**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.07.2017, Бюл.№ 14**

(72) Винахідник(и):

**Ташук Віктор Корнійович (UA),
Аль Салама Мухамед Васек Обейд (UA),
Амеліна Тетяна Миколаївна (UA)**

(73) Власник(и):

**ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ
ЗАКЛАД УКРАЇНИ "БУКОВИНСЬКИЙ
ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ",
пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)**

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ СТАБІЛЬНОЇ СТЕНОКАРДІЇ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування перебігу стабільної стенокардії включає визначення рівня NT-proBNP як діагностичного маркера. Визначають рівень сечової кислоти, і при його зростанні відносно нормального визначають рівень NT-proBNP, при зростанні останнього відносно нормального прогнозують дестабілізацію перебігу стабільної стенокардії, а при нормі або спаданні відносно нормального прогнозують сприятливий перебіг стабільної стенокардії.

UA 118240 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до кардіології, і може бути використана з метою прогнозування перебігу стабільної стенокардії (СС) за рівнем сечової кислоти та промозкового натрійуретичного пептиду.

Результати попередніх епідеміологічних досліджень продемонстрували, що гіперурикемія (ГУ) тісно пов'язана з ризиком виникнення серцевої недостатності (СН), артеріальної гіпертензії (АГ), субклінічного атеросклерозу, ішемічної хвороби серця (ІХС), інфаркту міокарда (ІМ) та мозкового ішемічного інсульту, особливо в пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком. Поєднання ГУ та ІХС призводить до погіршення якості життя хворих та сприяє розвитку передчасної інвалідності внаслідок ускладнень. Експериментальні дослідження показали, що шляхами реалізації взаємозв'язку ІХС та ГУ є сприяння проатерогенним процесам, включаючи запалення, дисфункцію ендотелію судин і оксидативний стрес. Згідно з результатами дослідження MONICA/CORA, Роттердамського дослідження та інших, кардіоваскулярний ризик, асоційований з підвищенням рівня сечової кислоти (СК) на 1 мг/дл, зіставимий з підвищенням систолічного артеріального тиску (САТ) на 10 мм рт. ст. або підвищенням рівня загального холестерину (ЗХС) на 46 мг/дл. На думку багатьох дослідників, доцільність подальшого вивчення патогенетичної та прогностичної ролі ГУ при ІХС не підлягає сумніву.

Останніми роками визначення в плазмі крові вмісту циркулюючого мозкового натрійуретичного пептиду або амінотермінального фрагмента промозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) набуло статусу стандартного підходу в разі первинної діагностики СН та входить до складу рекомендованих лабораторних досліджень при цьому синдромі (Воронков Л.Г., 2011). Стандартом діагностики у всьому світі стає визначення рівня NT-proBNP. Необхідність визначення NT-proBNP у хворих на СН обумовлена діагностичною точністю і високою прогностичною здатністю цього маркера. Поряд з цим, рівень NT-proBNP при госпіталізації є потужним прогностичним маркером подальшого виживання пацієнтів та їх повторних госпіталізацій з приводу декомпенсації кровообігу, з'являється все більше даних щодо використання зазначеного методу з метою об'єктивізації ефективності терапії у хворих із СН. Доведено, що рівень NT-proBNP в плазмі крові хворих із стабільною ІХС корелює з віком, фракцією викиду лівого шлуночка, кліренсом креатиніну, а також виявився потужним незалежним прогностичним фактором раптової серцево-судинної смерті.

На сьогодні використання біомаркерів, що відображають різні сторони патогенезу СН, розглядають як пріоритетний напрямок для ідентифікації пацієнтів високого ступеня ризику настання несприятливих клінічних подій, а також проведення біомаркер-контрольованої терапії. Оскільки біологічні маркери, такі як NT-proBNP та СК-та, характеризують різні сторони патогенезу, використання зазначеної комбінації підвищить чутливість тесту без втрати його специфічності. Оптимальна комбінація біомаркерів може дати більше переваг у створенні найбільш адекватної прогностичної моделі, що дозволить на ранніх термінах виявити та попередити розвиток коронарних інцидентів.

Аналогом корисної моделі є спосіб прогнозування тяжкості перебігу нестабільної стенокардії (Пат. № 81151 Україна А61В 17/00, А61В 5/00. Спосіб прогнозування тяжкості перебігу нестабільної стенокардії / Шевчук С.В., Заявник Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів (Навчально-науково-лікувальний комплекс) Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. - заяв. № u201214363 від 17.12.2012; опубл. 25.06.2013, бюл. №12), що включає проведення ЕКГ, ехокардіографії, визначення рівня С-реактивного протеїну, реакції на тропонін, визначення концентрації ендотеліну-1 і при її підвищенні до 0,48-0,96 фмоль/мл прогнозують тяжкий перебіг з можливим летальним наслідком.

Недоліками аналога-способу є велика кількість досліджуваних величин, економічно необґрунтоване використання показників.

Прототипом корисної моделі є спосіб діагностики тяжкості серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду у хворих, що перенесли інфаркт міокарда на тлі артеріальної гіпертензії (Пат. № 95701 Україна А61В 10/00, G01N 33/48. Спосіб діагностики тяжкості серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду у хворих, що перенесли інфаркт міокарда на тлі артеріальної гіпертензії / Сиволап В.Д., Земляний Я.В., Заявник Запорізький державний медичний університет. - заяв. № u201402930 від 24.03.2014; опубл. 26.08.2014, бюл. №16), в якому у хворих з метою визначення тяжкості серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду у пацієнтів, що перенесли ІМ на тлі АГ, визначають рівні GDF-15 та NT-proBNP в сироватці крові та інтерпретують отримані дані для визначення тяжкості захворювання, а саме функціонального класу та безсимптомної діастолічної дисфункції.

Недоліками прототипу-способу є висока вартість дослідження.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалити та економічно спростити спосіб прогнозування перебігу стабільної стенокардії шляхом визначення рівня сечової кислоти та

промозкового натрійуретичного пептиду NT-proBNP і при підвищенні рівня СК, що супроводжується зростанням рівня NT-proBNP, прогнозують дестабілізацію перебігу стабільної стенокардії.

5 Спільними ознаками корисної моделі та прототипу є визначення рівня NT-proBNP як діагностичного маркера.

Відмінними ознаками корисної моделі від прототипу є те, що визначають рівень сечової кислоти, і при його зростанні відносно нормального визначають рівень NT-proBNP; при зростанні останнього відносно нормального прогнозують дестабілізацію перебігу стабільної стенокардії, а при нормі або спаданні відносно нормального прогнозують сприятливий перебіг стабільної стенокардії.

Порівняння корисної моделі та прототипу за ознаками наведене у наступній таблиці.

Таблиця

Порівняння корисної моделі та прототипу за ознаками

Ознаки	Корисна модель	Прототип
Визначення рівня промозкового натрійуретичного пептиду NT-proBNP.	Проводять	Проводять
Визначення показника GDF-15	Не проводять	Проводять
Визначення рівня сечової кислоти	Проводять	Не проводять

15 Визначення термінів, які використовуються при описі корисної моделі: стабільна стенокардія, сечова кислота, NT-proBNP.

Теоретичні передумови здійснення способу.

В дослідження були включені 120 пацієнтів, що надійшли в Чернівецький обласний кардіологічний диспансер, та були обстежені і проліковані з об'єктивізованим діагнозом СтСт II і III функціонального класу.

20 За критерій значущих змін вибрано приріст ($\Delta\%$) досліджених показників більше ніж на 5 %. Відповідно до динаміки цих показників пацієнти були згруповані наступним чином: зі збільшенням та зменшенням рівня СК-ти (обидві групи по 60 осіб (50,00 % випадків)), зі збільшенням та зменшенням концентрації NT-proBNP (16 осіб (34,78 % випадків) та 30 осіб (65,22 % випадків), відповідно). На початку стаціонарного лікування та через 6 міс. на амбулаторному етапі всім хворим проведено лабораторне дослідження з визначенням рівня СК-ти, NT-proBNP.

В зіставленні груп, що порівнювались залежно від збільшення/зменшення рівня СК-ти, визначено, що позитивне зниження вмісту СК-ти крові ч/з 6 міс. супроводжується вірогідним значнішим зниженням NT-proBNP ($\Delta\%$ $-64,43 \pm 15,89$ проти $+63,28 \pm 13,88$ %, $p < 0,001$).

30 Така ж динаміка змін спостерігалась у пацієнтів, що порівнювались за зменшенням/збільшенням вмісту NT-proBNP - нами підтверджено вірогідне зменшення СК-ти ($\Delta\%$ $-28,72 \pm 8,89$ проти $+45,49 \pm 11,13$ %, $p < 0,001$) за умови зменшення NT-proBNP.

Отримані дані дозволяють стверджувати, що підвищення рівня СК, що супроводжується зростанням NT-proBNP, свідчить про погіршення перебігу СС та може виступати маркером ранньої діагностики дестабілізації ІХС у даної категорії пацієнтів.

40 Для прогнозування перебігу стабільної стенокардії актуальним є попереднє визначення рівня сечової кислоти та при його перевищенні стандартних вікових норм, оцінити прогноз за допомогою визначення рівня NT-proBNP. Так як визначення рівня NT-proBNP є досить дорогим, вказаний порядок визначення діагностичних параметрів дозволяє значно зменшити витрати хворих на прогнозування захворювання.

Спосіб здійснюється наступним чином:

45 Хворим на СС напруження проводять забір крові вранці натще. Кров центрифугують при швидкості 1000 обертів/хв. Отриману сироватку заморожують в пластикових пробірках при температурі -20 °C і в подальшому досліджують на аналізаторі імуноферментних реакцій "Уніплан" АИФР-01. Далі визначають рівень СК-ти. При збільшенні показника вище норми (150-350 мкмоль/л для жінок та 210-420 мкмоль/л для чоловіків), додатково визначають рівень NT-proBNP, при зростанні якого вище норми (до 75 років 0-125 пг/мл, понад 75 років 450 пг/мл) прогнозують дестабілізацію перебігу захворювання.

50 При визначенні у пацієнта підвищеного рівня СК-ти, що супроводжується спаданням NT-proBNP або його нормальним рівнем прогнозують подальший сприятливий перебіг СС.

Приклади використання корисної моделі

Приклад № 1. Хворий Л., 56 р., історія хвороби № 3239. Діагноз: ІХС. Стабільна стенокардія напруження. ІІІ ФК. Постінфарктний кардіосклероз (неQ ІМ ППБ, 16.02.12). ГХ ІІІ. СН ІІА, із систолічною дисфункцією ЛШ. Сечова кислота - 839,4 мкмоль/л, NT-proBNP - 889,29 пг/мл. З використанням запропонованого способу було прогнозовано дестабілізацію перебігу захворювання. Підтверджено несприятливий перебіг СтСт з частим виникненням дестабілізації перебігу захворювання, яка вимагала повторних госпіталізацій.

Приклад № 2. Хвора С, історія хвороби № 2093, знаходилась на лікуванні у відділенні ішемічної хвороби серця Чернівецького обласного кардіологічного диспансеру. Діагноз: ІХС. Стабільна стенокардія напруження ІІ ФК. Дифузний кардіосклероз. СН І, зі збереженою ФВ ЛШ. Сечова кислота - 428,4 мкмоль/л, NT-proBNP - 60,0 пг/мл. З використанням запропонованого способу було прогнозовано сприятливий перебіг СС. Подальше тривале спостереження не виявило дестабілізації клінічної ситуації, пацієнт вказував на задовільний рівень життя.

Технічний результат. Запропонований спосіб дозволяє ефективно прогнозувати перебіг стабільної стенокардії за рівнем сечової кислоти та промозкового натрійуретичного пептиду, попередити прогресування захворювання, розвиток серцевої недостатності, коронарних інцидентів із призначенням препаратів, що нормалізують рівень сечової кислоти та NT-proBNP.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування перебігу стабільної стенокардії, який включає визначення рівня NT-proBNP як діагностичного маркера, який **відрізняється** тим, що визначають рівень сечової кислоти, і при його зростанні відносно нормального визначають рівень NT-proBNP, при зростанні останнього відносно нормального прогнозують дестабілізацію перебігу стабільної стенокардії, а при нормі або спаданні відносно нормального прогнозують сприятливий перебіг стабільної стенокардії.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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

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