



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **73760** (13) **U**  
(51) МПК (2012.01)  
**G01N 33/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2012 02627</b>	(72) Винахідник(и): <b>Крайдашенко Олег Вікторович (UA), Шальміна Марія Олександрівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>05.03.2012</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.10.2012</b>	(73) Власник(и): <b>ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,</b> пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), <b>Крайдашенко Олег Вікторович,</b> вул. Патріотична, 34, кв. 12, м. Запоріжжя, 69035 (UA), <b>Шальміна Марія Олександрівна,</b> пр. Леніна, 155, кв. 71, м. Запоріжжя, 69035 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.10.2012, Бюл.№ 19</b>	

## (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

### (57) Реферат:

Спосіб прогнозування кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ішемічну хворобу серця похилого та старечого віку шляхом проведення дослідження крові та визначення прогностичного маркера. Проводять імуноферментний аналіз з визначенням концентрації білка CD40L, і якщо концентрація є більшою за 2 нг/мл, то прогнозують високий ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень.

UA 73760 U



Корисна модель стосується медицини, а саме кардіології, терапії та геронтології, і може бути використаною у прогнозуванні серцево-судинних ускладнень ішемічної хвороби серця (ІХС), стенокардії напруги у осіб старших вікових груп.

До теперішнього часу не вивчені фактори, що детермінують розвиток порушень функціонального стану судинного ендотелію, не визначено роль імунно-запальних процесів у прогресуванні ІХС у хворих осіб похилого та старечого віку. Імунна активація, яка обумовлює дестабілізацію судинотромбоцитарного гемостазу, встановлена при атерогенезі та інших захворюваннях, але даних аналогічних досліджень щодо ролі цього патогенетичного механізму, який відповідає за низку патологічних змін у судинах при ІХС у хворих осіб похилого та старечого віку, недостатньо, а результати їх доволі суперечливі, що викликало необхідність в розробці нових способів прогнозування даної патології.

Найбільш близьким за технічною сутністю та результатом, що досягається, є спосіб, який полягає у дослідженні крові та оцінці рівня С-реактивного білка (СРБ) як маркера атеросклеротичного процесу і коронарних подій у хворих з ішемічною хворобою серця [А.Е. Поляков, В.В. Шишкін. С-реактивный белок как прогностический фактор у больных с ишемической болезнью сердца // Украинский кардиологический журнал.-2006. - №1. - С. 64-66].

Спільними суттєвими ознаками прототипу та корисної моделі, що заявляється, є:

- дослідження крові;
- визначення прогностичного маркера.

Спосіб-прототип є не завжди достатньо ефективним, тому що СРБ - дуже неспецифічний індикатор запалення, елевацію рівня котрого можуть спричинити багато факторів, у тому числі і такі клінічно незначущі, як банальний риніт чи простуда, або такі серйозні події, як травми, пухлини, паразитарні інфекції тощо. Все це призводить до зниження чутливості та специфічності діагностичної значущості цього маркера, як прогностичного фактору кардіоваскулярних подій.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу прогнозування кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ішемічну хворобу серця похилого та старечого віку шляхом використання діагностичного маркера - білка CD40L, що забезпечить підвищення достовірності оцінки прогностичної значимості ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень та дозволить моніторувати його на тлі лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який включає проведення дослідження крові та визначення прогностичного маркера, новим є те, що проводять лабораторне дослідження (імуноферментний аналіз) з визначенням концентрації білка CD40L, і якщо концентрація є більшою за 2 нг/мл, то прогнозують високий ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у такому. Одним з небажаних наслідків розвитку дисфункції судинного ендотелію у пацієнтів з клінічними проявами атеросклеротичного процесу є збільшення ризику тромбоутворення. У пацієнтів з ІХС збільшується тромбоцитарно-лейкоцитарна адгезія в присутності Р-селектину, що супроводжується великою кількістю тромбоцитарно-моноцитарних агрегатів. Для прикріплення тромбоцитів до інших формених елементів крові і поверхні ендотелію існують рецептори CD40, а також ліганд CD40 (CD40L), який полегшує це прикріплення. Це з'єднання є тримерним трансмембранним білком, який в неактивній формі міститься в тромбоцитах. Він має властивості факторів некрозу пухлини. Під час активації тромбоцитів на їх поверхні різко збільшується експресія CD40L. Високий рівень CD40L використовують як маркера активації тромбоцитів. Найбільша експресія CD40L виявлена на поверхні Т-лімфоцитів і тромбоцитів. Це збільшує імовірність розриву атеросклеротичної бляшки та подальшого тромбоутворення в цьому місці. За участю CD40L посилюються процеси оксидативного стресу, збільшується секреція супероксиданіона, пероксинітриду та ін. Порушення міграції ендотеліоцитів викликано CD40L, який блокує ефекти васкулоендотеліального фактора росту, внаслідок чого погіршується реендотелізація. Комплекс рецептора CD40 і ліганду (CD40L) в місці атеросклеротичної бляшки взаємодіє з гамма-інтерфероном, при цьому формується імунна відповідь з пригніченням експресії рецепторів до інтерлейкіну 4 і 10; одночасно спостерігається зростання експресії молекул адгезії з високим рівнем секреції хемокинів, що підтримує хронічне запалення. При утворенні зв'язку CD40L з клітинами медії судин відзначається зниження кількості колагену в атеросклеротичних бляшках, що може бути субстратом для розвитку нестабільної стенокардії. Стабілізація тромбу забезпечується приєднанням тромбоцитів з допомогою CD40L і глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa. Експресія ліганду CD40L/CD154 виявлена на В- і Т-лімфоцитах, він бере участь в Т-залежній В-клітинній диференціації, таким чином формуючи одне з ланок клітинної імунної

відповіді. Розрив зв'язку між CD40L і тромбоцитом індукує запальні реакції з ростом продукції Е-селектину, молекул клітинної адгезії. Під впливом CD40L відбувається виділення ендотеліоцитами хемокінів, що сприяють збільшенню локальної концентрації лейкоцитів. Рівень експресії CD40L тромбоцитами і Т-лімфоцитами у пацієнтів з гострим коронарним синдромом збільшується. Збільшення ризику тромбоускладнень утворює порочне коло із збільшенням вмісту CD40. В інших дослідженнях визначили можливість CD40L стимулювати секрецію моноцитарного хемотоксичного пептиду-1, а також вихід матриксних металопротеїназ, що стимулює розрив атеросклеротичної бляшки. Сприятливі умови для розриву бляшки створюються при блокуванні міграції ендотеліоцитів за участю CD40L. Розчинна фракція CD40L є посередником у запальному процесі, збільшуючи продукцію прозапальних цитокінів, матриксних металопротеаз, бере участь у стабілізації тромбу, сприяє рестенозу. Також у розвитку та прогресуванні дисфункції судинного ендотелію відіграє роль зміни з боку імунної системи, підвищена активність запального процесу порушує регуляцію судинного тону, беручи участь в судинному ремоделюванні, що також регламентує прогноз цих хворих.

В даний час залишаються невивченими питання зміни вмісту CD40L в крові у пацієнтів похилого та старечого віку з клінічними проявами ІХС та різним ризиком серцево-судинних подій.

Запропонований новий спосіб прогнозування кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ішемічну хворобу серця похилого та старечого віку дозволить не тільки адекватно і достовірно оцінити виразність патологічних змін у імунному статусі хворих, а й визначити рівень ризику виникнення серцево-судинних ускладнень, що дозволить своєчасно провести необхідні лікувальні заходи щодо корекції з індивідуальним призначенням патогенетично обґрунтованої терапії та запобігти появі патологічних змін в організмі хворих на ішемічну хворобу серця похилого та старечого віку.

Спосіб здійснюють таким чином.

1. Після надходження хворого у стаціонар проводять оцінку його клінічного стану в залежності від скарг, анамнезу хвороби, даних фізикального обстеження, анкетування. Проводять загальноприйняті основні та додаткові обстеження. На підставі сукупних даних обстеження за критеріями ВООЗ та згідно рекомендаціям Європейського товариства кардіологів (2010) і Української асоціації кардіологів (2010) встановлюють попередній діагноз.

2. У відповідності корисної моделі імуноферментним методом визначають рівень CD40L.

3. При сироватковій концентрації CD40L вище 2 нг/мл судять про високий ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень.

Приклад.

Хвора Б. 1934 р.н., надійшла до стаціонару зі скаргами на періодично виникаючі за грудинні болі, що іррадіюють в ліве плече, ліву лопатку, оніміння мізинцю лівої руки, які купіруються прийомом нітратів; задишку при помірному фізичному навантаженні, слабкість, головні болі в скроневій і потиличній областях; періодичні запаморочення. АТ 149/90 мм. рт. ст., ЧСС 66 уд./хв.

Результати ехокардіографічного, імуноферментного досліджень та дослідження варіабельності серцевого ритму (BCP): розрахована за формулою маса міокарду лівого шлуночка серця (ММЛШ) - 238 г. Розрахований індекс ММЛШ (ІММЛШ) становить 129 г/м<sup>2</sup>, що більш за норму для жінок - 110 г/м<sup>2</sup>. Розрахована відносна товщина ЛШ (ВТС) склала 0,52, що більш за норму (0,45). Геометрична модель ЛШ за класифікацією Gaпau A. визначена як концентрична гіпертрофія.

Концентрація CD40L у сироватці крові хворої склала 2,71 нг/мл. Підвищення сироваткової концентрації CD40L більш ніж 2 нг/мл вказує на те, що структурно-функціональні зміни ЛШ супроводжуються виразними змінами міокарда, що достеменно асоціюється з високим ризиком кардіоваскулярних ускладнень. Значення часових показників BCP при 24-годинному моніторингу ЕКГ були такими: RMSSD 13 мс, SD 12 мс, що вказує на розвиток симпатовагальної дисфункції. Інтимомедіальний сегмент в середньому за 3 вимірювання склав 1,3 мм. Ендотелій-залежна вазодилатація дорівнює 5,1 % (ендотеліальна дисфункція). Додаткові прогностичні критерії (ВТС ЛШ, ІММЛШ, BCP) підтвердили прогноз, а саме високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування кардіоваскулярних ускладнень у хворих на ішемічну хворобу серця похилого та старечого віку шляхом проведення дослідження крові та визначення прогностичного маркера, який **відрізняється** тим, що проводять імуноферментний аналіз з

визначенням концентрації білка CD40L і, якщо концентрація є більшою за 2 нг/мл, то прогнозують високий ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень.

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

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