



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **83487** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
G01N 33/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2013 04433	(72) Винахідник(и):	Габісонія Тамарі Несторівна (UA), Кравчун Павло Григорович (UA)
(22) Дата подання заявки:	08.04.2013	(73) Власник(и):	ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	10.09.2013	(74) Представник:	Євтушенко Тамара Григорівна
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.09.2013, Бюл.№ 17		

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ З СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування розвитку атеросклерозу у хворих на стабільну стенокардію включає оцінку динаміки імунологічних показників. У хворих на стабільну стенокардію з супутнім ожирінням оцінюють динаміку рівня неоптерину, порівнюють одержані значення із значеннями цього показника в контролі і при його підвищенні до $9,92 \pm 0,15$ нмоль/л та більше прогнозують розвиток атеросклерозу коронарних артерій.

UA 83487 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до внутрішніх хвороб, і може бути використаною для прогнозування розвитку атеросклерозу у хворих на стабільну стенокардію з супутнім ожирінням.

Ішемічна хвороба серця (ІХС), зокрема стабільна стенокардія - одне з найпоширеніших захворювань у більшості розвинутих країнах світу, яке займає провідне місце серед причин втрати працездатності.

Одним з найважливіших факторів, сприяючих прогресуванню ІХС є ожиріння. З надмірною вагою чітко пов'язано багаторазове підвищення ризику і частоти розвитку атеросклерозу та ІХС. Встановлено, що при зниженні маси тіла прогресування атеросклерозу сповільнюється [Hackam D. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease. A critical review of the evidence. / D. Hackam, S.S. Anand // JAMA.-2003. - Vol. 290. - P. 932-940; Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease: predictive role of Creactive protein / E. Rossi, L.M. Biasucci, F. Citterio et al. //Circulation.-2002.-Vol. 105.-P. 800-803.].

Слід зазначити, що у розвитку ускладнень стабільної стенокардії, зокрема атеросклерозу, особисту участь беруть клітини імунної системи. На думку деяких авторів, першим етапом розвитку атеросклерозу є ушкодження ендотелію, яке приводить до того, що в ендотеліоцитах накопичуються ліпопротеїни, які окислюються під дією ферментів лізосом. Окиснені ліпопротеїни приводять до розвитку імунної відповіді, залучаючи клітини запалення. В результаті цих процесів у місцях десквамації ендотеліоцитів накопичується велика кількість клітин запалення: Т-лімфоцити, гранулоцити, макрофаги. Макрофаги, взаємодіючи з окисненими ліпопротеїнами низької щільності, продукують неоптерин, фактор некрозу пухлини-а, інтерлейкін-8, які підсилюють міграцію моноцитів, лімфоцитів і нейтрофілів. Під впливом цих клітин відбуваються проліферація та міграція гладких м'язових клітин (ГМК) із середньої оболонки у внутрішню, які трансформуються в пінисті клітини міоцитарного походження. ГМК і пінисті клітини починають продукувати колаген, еластин, глікозаміноглікани, що разом із відкладенням ліпідів є основою міжклітинного сполучнотканинного матриксу в майбутній атеросклеротичній бляшці [Yarnell J. Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies. / J. Yarnell, C.C. Patterson, P.M. Sweetnam // Eur Heart J.-2004. - Vol. 25. - P. 1049-1056.; Wilson P. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: Ability of Inflammatory Markers to Predict Disease in Asymptomatic Patients: A Background Paper. / P. Wilson // Circulation.-2004. - Vol. 1 (10). - P. 568-571; Creactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina / J.S. Zebrack, J.B. Muhlestein, B.D. Home et al. // J. Am. Coll Cardiol.-2002. - Vol. 39. - P. 632-637].

Пошкодження атеросклерозом коронарних артерій процес хронічний, який розвивається в перебігу багатьох років. Він супроводжується ураженням коронарних артерій не в одній, а в декількох зонах. Тип артерій, в яких розвиваються бляшки та місця їх утворення обумовлюють неоднаковість симптомів. Симптоматика стенокардії свідчить про оклюзію більше 50 % просвіту принаймні одної із основних коронарних артерій. Стабільна форма стенокардії може зберігатися в перебігу декількох місяців або років. Інколи частина хворих узнає про наявність у них атеросклерозу коронарних артерій тільки з розвитком інфаркту міокарда. У зв'язку з тим, що на ранньому етапі розвитку атеросклерозу коронарних артерій процес може бути клінічно безсимптомним, так як в стані спокою серце одержує достатньо крові для забезпечення потреб його міокарда, наслідки розвитку атеросклерозу можуть бути дуже серйозними, аж до інфаркту або летального виходу. Ця обставина обумовлює необхідність виявлення атеросклерозу коронарних артерій на ранніх стадіях та можливість прогнозування розвитку атеросклерозу для попередження фатальних виходів.

Відомо, що першим сигналом ушкодження коронарних артерій є короткочасні нападоподібні давячі або пекучі болі в за грудинній області (розвиток стенокардії). Про розвиток атеросклерозу коронарних артерій сигналізує також зменшення інтервалу ST на електрокардіограмі [Біловол О.М. Основи діагностики, лікування та профілактики основних кардіологічних захворювань / О.М. Біловол, П.Г. Кравчун: Учбовий посібник для студентів V курсу медичних ВУЗів IV рівня акредитації. - Харків: ХНМУ, 2009. - Ч. 1.-402 с].

Найбільш поширеним способом реєстрації розвитку атеросклерозу коронарних артерій є оцінка динаміки гемодинамічних, біохімічних та імунологічних показників. При їх погіршенні у порівнянні до попередніх прогнозують погіршення стану хворого [Біловол О.М. Основи діагностики, лікування та профілактики основних кардіологічних захворювань / О.М. Біловол, П.Г. Кравчун: Учбовий посібник для студентів V курсу медичних ВУЗів IV рівня акредитації. - Харків: ХНМУ, 2009. - Ч. 1.-402 с].

Даний спосіб прогнозування розвитку атеросклерозу у хворих на стабільну стенокардію є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано за прототип.

В основу корисної моделі поставлено задачу розширення арсеналу способів прогнозування розвитку атеросклерозу у хворих на стабільну стенокардію з супутнім ожирінням.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі прогнозування розвитку атеросклерозу у хворих на стабільну стенокардію, який включає оцінку динаміки імунологічних показників, згідно з корисною моделлю, у хворих на стабільну стенокардію з супутнім ожирінням оцінюють динаміку рівня неоптерину, порівнюють одержані значення із значеннями цього показника в контролі і при його підвищенні до $9,92 \pm 0,15$ нмоль/л та більше прогнозують розвиток атеросклерозу коронарних артерій.

Технічний ефект корисної моделі обумовлений тим, що неоптерин є високоспецифічним і високочутливим маркером активації макрофагів, що грають важливу роль на всіх етапах формування та розвитку атеросклеротичної бляшки. Підвищення вмісту неоптерину в біологічних рідинах - крові, сечі, слині свідчить про активацію клітинного імунітету. У ряді досліджень було показано, що підвищені рівні неоптерину дозволяють виявити пацієнтів з високим ризиком розвитку небажаних серцево-судинних подій. У здорових осіб та пацієнтів зі стабільною стенокардією встановлений достовірний взаємозв'язок між несприятливим прогнозом та лабораторними ознаками активної запальної реакції [Свиридов Е.А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете / Е.А. Свиридов, Т.А. Телегина // Успехи биологической химии.-2005. - Т. 45. - С. 355-390].

Теоретичним підґрунтям способу стали дані, одержані в дослідженні E. Zouridakis, в якому показано, що при рівні неоптерину $> 7,5$ нмоль/л ризик розвитку ІХС зростає в 5 разів. У пацієнтів з стабільною стенокардією неоптерин значно вище, ніж у здорових осіб [Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris / E. Zouridakis, P. Avanzas et al. // Circulation.-2004. -Vol. 110. - P. 1747-1753.].

Спосіб виконують наступним чином: у хворих на стабільну стенокардію з супутнім ожирінням оцінюють динаміку рівня неоптерину, порівнюють одержані значення із значеннями цього показника в контролі і при його підвищенні до $9,92 \pm 0,15$ нмоль/л та більше прогнозують розвиток атеросклерозу коронарних артерій.

Ефективність способу доведена експериментально.

Було обстежено 90 хворих на стабільну стенокардію II-III функціонального класу (ФК). Середній вік хворих на стабільну стенокардію з супутнім ожирінням склав $65,45 \pm 1,09$ років, а 2 групи - $66,87 \pm 1,96$. Було обстежено 55 чоловіків (60,75 %) та 35 жінки (39,25 %). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

У дослідження не включалися хворі на стабільну стенокардію з гострими або хронічними запальними захворюваннями, нирковою недостатністю, онкологічними захворюваннями й інсулінозалежним цукровим діабетом.

Всім пацієнтам було проведено комплексне обстеження згідно наказу № 436 МОЗ України "Протоколи надання медичної допомоги хворим із ІХС-стабільною стенокардією".

Антропометричні вимірювання включали визначення зросту, маси тіла, окружності талії (ОТ) та стегон (ОС).

Для характеристики ожиріння використовувався індекс маси тіла (ІМТ), розрахунок якого проводився за формулою

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла у (кг)} / \text{на зріст у (м}^2\text{)}$$

Було визначено наявність ожиріння за класифікацією IDF. Для встановлення типу розподілу жирової тканини було розраховано показник співвідношення ОТ/ОС. ОТ вимірювали як найменший об'єм нижче грудної клітини над пупком; ОС - як найбільший об'єм на рівні стегна.

Значення ОТ > 102 см для чоловіків, > 89 см для жінок (за АТФ III-2001) й значення індексу ОТ/ОС $> 0,90$ для чоловіків, $> 0,85$ для жінок є ознакою абдомінального ожиріння.

Рівень неоптерину визначали імуноферментним методом на імуноферментному аналізаторі "LabLine-90" (Австрія). Концентрацію неоптерину визначали з використанням набору фірми "ElisaKit" (Німеччина).

Статистичну обробку результатів виконували за допомогою програмного пакету "Statistika" (StaSoftInc, США). Розраховували: середнє значення (М), дисперсію, стандартне відхилення, медіану (m), вірогідність й рівень значущості (p). Використовували стандартну програму кореляційного аналізу з розрахунком середніх арифметичних величин: $M \pm m$, σ , вірогідності й рівня достовірності (p). Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції Пірсона (r).

В залежності від функціонального класу стабільної стенокардії хворі з ожирінням були поділені на групи: 1 група - хворі на стабільну стенокардію II ФК (n=67), 2 група - стабільна стенокардія III ФК (n=23). Нами отримані наступні дані: у хворих першої групи рівень неоптерину склав $9,92 \pm 0,15$ нмоль/л, у той час як у хворих другої групи цей показник досягнув $12,41 \pm 0,34$ нмоль/л, що на 20,1 % вище ніж у першій. Також встановлено достовірне підвищення неоптерину у обох групах (відповідно $9,92 \pm 0,15$ нмоль/л; $12,41 \pm 0,34$ нмоль/л) порівняно з контрольною групою ($5,21 \pm 0,13$ нмоль/л). Так, на тлі наростання ФК стабільної стенокардії відбувалося достовірне збільшення рівня неоптерину, тобто активація імунного запалення, що свідчить про збільшення атеросклеротичної бляшки та прогресування атеросклерозу у хворих на стабільну стенокардію. Отримані дані дозволяють розцінювати неоптерин, як маркер розвитку та прогресування атеросклерозу у хворих на стабільну стенокардію, яка перебігає на фоні ожиріння. Кількісні значення цього показника, встановлені для хворих на стабільну стенокардію з ожирінням, не тільки розширюють арсенал способів прогнозування розвитку атеросклерозу у хворих на стабільну стенокардію з супутнім ожирінням, а й доповнюють знання, одержані іншими дослідниками.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування розвитку атеросклерозу у хворих на стабільну стенокардію, який включає оцінку динаміки імунологічних показників, який **відрізняється** тим, що у хворих на стабільну стенокардію з супутнім ожирінням оцінюють динаміку рівня неоптерину, порівнюють одержані значення із значеннями цього показника в контролі і при його підвищенні до $9,92 \pm 0,15$ нмоль/л та більше прогнозують розвиток атеросклерозу коронарних артерій.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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