



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110204** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61B 5/00
A61B 5/02 (2006.01)
G01N 33/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 04124**
(22) Дата подання заявки: **15.04.2016**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **26.09.2016**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **26.09.2016, Бюл.№ 18**

(72) Винахідник(и):
Котелюх Марія Юріївна (UA),
Кравчун Павло Григорович (UA)
(73) Власник(и):
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(74) Представник:
Свтушенко Тамара Григорівна

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ЛЕТАЛЬНОСТІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування летальності у хворих на гострий інфаркт міокарда включає вимір показників матриксних металопротеїназ, причому у хворих з поєднаним перебігом гострого інфаркту міокарда та цукрового діабету 2 типу на 1-2 добу визначають рівні матриксної металопротеїнази-13 та тканинного інгібітора металопротеїнази-4 і додатково визначають рівень глюкози, вік пацієнта та наявність стенту, значення одержаних вимірів вводять в формулу:

$$P=1 / (1+ \exp (0,96 \times \text{глюкоза} - 0,28 \times \text{вік} - 0,936 \times \text{ММП13} - 0,014 \times \text{ТІМП4} + 95,7 \times \text{стент} + 70,4),$$

де Р (ризик) - вірогідність виникнення летальності; глюкоза - глюкоза на 1-2 добу, ммоль/л; вік - вік, років; ММП13 - матриксна металопротеїназа-13 на 1-2 добу, пг/мл; ТІМП4 - тканинний інгібітор металопротеїнази-4 на 1-2 добу, пг/мл; стент - встановлення стенту, і при $P>0,5$ прогнозують ймовірність серцево-судинної смерті.

UA 110204 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до внутрішніх хвороб, і може бути використана для прогнозування летальності у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є головною причиною смертності в усьому світі та Україні [Сердечно-сосудистые заболевания Информационный бюллетень. - № 317. - Январь 2015 г. - [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>]. Часто перебіг та прогноз ІХС залежить від наявності коморбідної патології. Цукровий діабет (ЦД) 2 типу є істотним чинником, що зумовлює несприятливий перебіг ІХС [Васильєва Е.М. Значение метаболических и ферментативных нарушений в возникновении сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа (обзор) / Е.М. Васильева // Вестник новых медицинских технологий. - 2013. - ТХХ. - № 2. - С. 199-201] аж до летальних випадків.

Нещодавно було доведено, що матриксні металопротеїнази відіграють важливу роль у розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих з коморбідним перебігом ІХС та ЦД 2 типу.

Результати дослідження Sudip Das, Arunkumar Maiti та ін. [Das S., Maiti A. Matrix metalloproteinases in subjects with type 2 diabetes mellitus: Pattern of MMP-2 and MMP-9 profile in diabetes mellitus type-2 / S. Das, A. Maiti // Patients American international journal of research in formal, Applied & Natural Sciences. - 2013. - Vol. 3 (1). - P. 57-60.] показали, що активність матриксної металопротеїнази-9 і матриксної металопротеїнази-2 зростають в плазмі крові у хворих на ТЦД 2 типу. На думку вчених, гіперглікемія прямо або побічно (наприклад за допомогою окисного стресу або кінцевих продуктів глікування) може призвести до експресії матриксних металопротеїназ у великих судинах.

Матриксні металопротеїнази (ММП) є членами сімейства Zn^{2+} - і Ca^{2+} - залежних ендопептидаз, які мають важливе значення для клітинної міграції та ремоделювання тканин в патологічних станах, зокрема гострому інфаркті міокарда (ГІМ). Встановлено, що збільшення деградації ММП в атеросклеротичній бляшці є одним із ключових чинників, який призводить до нестабільності бляшки та розвитку серцево-судинних подій [Vanhoutte D. et al. Relevance of matrix metalloproteinases and their inhibitors after myocardial infarction: a temporal and spatial window / D. Vanhoutte, M. Schellings et al. // Cardiovascular Research. - 2006. - Vol. 69. - P. 604-613].

Даний спосіб прогнозування летальності у хворих на гострий інфаркт міокарда є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення способу прогнозування летальності у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі прогнозування летальності у хворих на гострий інфаркт міокарда, який включає вимір показників матриксних металопротеїназ, згідно з корисною моделлю, у хворих з поєднаним перебігом ГІМ та ІЦД 2 типу на 1-2 добу визначають рівні ММП 13 та ТІМП4 та додатково визначають рівень глюкози, вік пацієнта та наявність стенту, значення одержаних вимірів вводять в формулу:

$$P = 1 / (1 + \exp(0,96 \times \text{глюкоза} - 0,28 \times \text{вік} - 0,936 \times \text{ММП13} - 0,014 \times \text{ТІМП4} + 95,7 \times \text{стент} + 70,4)),$$
 де Р (ризик) - вірогідність виникнення летальності; глюкоза - глюкоза на 1-2 добу, ммоль/л; вік - вік, років; ММП13 - матриксна металопротеїназа-13 на 1-2 добу, пг/мл; ТІМП4 - тканинний інгібітор металопротеїнази-4 на 1-2 добу, пг/мл; стент - встановлення стенту, і при $P > 0,5$ прогноують ймовірність серцево-судинної смерті.

Технічний ефект корисної моделі, а саме створення способу прогнозування летальності у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, обумовлений синергізмом вимірів та кількісних значень вимірів.

Спосіб виконують наступним чином: У хворих з поєднаним перебігом ГІМ та ЦД 2 типу на 1-2 добу визначають рівні ММП13 та ТІМП4 та додатково визначають рівень глюкози, вік пацієнта та наявність стенту. Значення одержаних вимірів вводять в формулу:

$$P = 1 / (1 + \exp(0,96 \times \text{глюкоза} - 0,28 \times \text{вік} - 0,936 \times \text{ММП13} - 0,014 \times \text{ТІМП4} + 95,7 \times \text{стент} + 70,4)),$$
 де Р (ризик) - вірогідність виникнення летальності; глюкоза - глюкоза на 1-2 добу, ммоль/л; вік - вік, років; ММП13 - матриксна металопротеїназа-13 на 1-2 добу, пг/мл; ТІМП4 - тканинний інгібітор металопротеїнази-4 на 1-2 добу, пг/мл; стент - встановлення стенту. При $P > 0,5$ прогноують ймовірність серцево-судинної смерті.

Ефективність способу доказана клінічними дослідженнями.

Під час дослідження обстежено 120 пацієнтів, серед яких 46 жінок (42,6 %) та 74 чоловіки (57,4 %). Усіх пацієнтів було поділено на групи: основну групу склали 60 хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу (серед них 31 особа - чоловіки, 29 осіб - жінки від 45 до 88 років);

порівняльну групу - 40 хворих на ГІМ з відсутністю ЦД 2 типу (серед них 32 особи - чоловіки, 8 осіб - жінки від 45 до 75 років). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (серед них 11 осіб - чоловіки та 9 осіб - жінки віком від 22-27 років).

Діагноз гострого інфаркту міокарда визначено згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я № 455 від 02.07.2014 року "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST"; наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 року "Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом без елевації ST".

Тривалість ЦД 2 типу - від одного до тридцяти років (середня тривалість становила 9,4 років). Діагноз ЦД 2 типу визначено відповідно до сумісних рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA-American diabetes association) та Європейської асоціації з вивчення ЦД (EASD-European association for the study of diabetes) - 2015 рік.

Критеріями виключення були ревматологічні хвороби, онкологічні захворювання, дифузні захворювання сполучної тканини, захворювання гіпофіза та гіпоталамуса, захворювання щитоподібної залози, наявність симптоматичних гіпертензій.

Вміст матриксної металопротеїнази-13 (ММП-13) визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів "Human MMP-13" (RayBiotech, Norcross, USA). Тканинний інгібітор металопротеїнази-4 (ТІМП-4) - імуноферментним методом за допомогою набору реагентів "Human TIMP-4" (R&D Systems, Minneapolis, USA).

Статистична комп'ютерна обробка результатів проведена за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Office Excel та Statistica 6.0. Для порівняльного аналізу вибірок здійснили розрахунок середньої арифметичної та статистичної похибки середнього арифметичного ($M \pm t$). Розбіжності між групами під час розподілу, близькому до нормального, оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента. Статистично значущими вважали відмінності при ($p < 0,05$). Під час аналізу різниці частот у двох незалежних вибірках використовували критерій Фішера.

У результаті проведеного аналізу взаємозв'язку досліджуваних показників з бінарною змінною випадків серцево-судинної смерті (летальність - "1", летальність - "0"), були обчислені коефіцієнти логістичного рівняння, на виході якого одержували оцінку ймовірності випадку серцево-судинної смерті. При цьому застосування покрокового методу дозволило виділити тільки ті показники, які достовірно пов'язані з прогнозованою величиною.

Після відсівання менш значущих предикторів отримали наступний набір з 5 змінних для пацієнтів на ГІМ та ЦД 2 типу: вік, глюкоза, матриксна металопротеїназа-13, тканинний інгібітор металопротеїнази-4, встановлення стенту.

При значеннях ймовірності, які перевищили 0,5, пацієнта з ГІМ та ЦД 2 типу, значення змінних якого підставлені в рівняння, належали до групи підвищеного ризику виникнення випадків серцево-судинної смерті.

Прикладом використання прогностичної цінності способу, що заявляється, є наступний клінічний випадок: Хворий Ж., 76 років, знаходився на стаціонарному лікуванні в інфарктному відділенні з 17.01.15р. по 03.02.15р.

Хворий потрапив до лікарні з скаргами на печучий біль за грудиною з іррадіацією в ліву руку, тривалістю понад 20 хвилин, який виник близько 16:45 17.01.15 р., що супроводжувалася почуттям нестачі повітря, різкою загальною слабкістю. Задишка не турбувала.

Із анамнезу хвороби: Страждає артеріальною гіпертензією більше 25 років з максимальними цифрами АТ 220/120 мм рт.ст. Регулярно приймає антигіпертензивні препарати: лористу, конкор. Інфаркти міокарда, порушення ритму заперечує. У 1999 р., 2001 р. переніс ішемічні інсульти, в 2005 повторні транзиторні ішемічні атаки, лікувався в Центральній клінічній лікарні Укрзалізниці, постійно спостерігався у невропатолога, 2 рази на рік вдома проходив курси нейропротекторної терапії. Болі за грудиною ніколи не турбували.

Із анамнезу життя: протягом 10 років хворіє цукровим діабетом 2 типу, регулярно приймає глюкованс 500 мг/5 мг.

На момент надходження об'єктивно: стан середньої тяжкості, свідомість ясна, статура правильна, підвищеного харчування, ІМТ 33 кг/м². Шкірні покриви блідо-рожеві, губи ціанотичні. Зів чистий. Периферійні лімфовузли не збільшені. Щитоподібна залоза не пальпується. Оглянутий на педикульоз, коросту - негативно. Грудні залози без патологічних ущільнень. ЧДД - 16 в 1 хв. Над легеньми перкуторно - ясний легеневий звук, аускультативно - везикулярне дихання, ослаблене в нижніх відділах з обох сторін. Межі відносної серцевої тупості розширені вліво на 2,0 см. Тони серця приглушені, ритмічні. АТ-140/80 мм рт.ст., ЧСС = 70 в хв, PS=70 уд / хв. Живіт м'який, безболісний. Печінка біля краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Периферичних набряків немає. Сатурація 02-95 %. Глікемія - 16,5 ммоль/л.

Додаткові методи дослідження:

Клінічний аналіз крові (19.01.2015р.) - Нв - 100 г/л, ер - 3,5 Т/л, КП - 0,85, тромбоцити - 210,0 г/л, лейкоцити - 13,1 Г/л, ШОЕ - 14 мм/год., нейтрофіли: паличкоядерні - 1 %, сегментоядерні - 43 %, еозинофіли - 2 %, лімфоцити - 48 %, моноцити 6 %.

5 Клінічний аналіз сечі (19.01.15) - питома вага - 1019, реакція - сл.кисл., білок - 0,387 г/л, ерит. - на все поле, лейкоц. - 4-5 в п/зору, епіт. перех. - 2-3 в п/з, слиз - небагато, бактерій - небагато.

Кількісний тропонін І (19.01.15р.) - 7,62 нг/мл (норма до 0,5 нг/мл).

Глікемічний профіль (19.01.15р.): 8-15-12,3 ммоль/л, 11-00-14,2 ммоль/л, 13-00-8,2 ммоль/л.

Цукор крові (20.01.15р.): 10,1 ммоль/л.

10 Білірубін крові (19.01.15р.): загальний - 14,4 ммоль/л, прямий - 2,0 ммоль/л, непрямий - 12,4 ммоль/л.

Біохімічний аналіз крові (21.01.15) - загальний білок - 83 г/л; Р-ЛП - 50 опт. од.; АСТ-35 Од/л; АЛТ - 33 Од/л; сечовина - 7,7 ммоль/л; креатинін - 0,102 ммоль/л.

15 Коагулограма (20.01.15): протромбін - 53 % (80-100 %), час кальцифікації плазми - 283" (60"-120"), толерантність плазми до гепарину - 15" (7'-11'), концентрація фібриногену - 5,55 г/л (2-4 г/л), тромботест - V (IV-VI), фібриноген В негативний.

Коагулограма (29.01.15): протромбін - 71 % (80-100 %), час кальцифікації плазми - 119" (60"-120"), толерантність плазми до гепарину - 7'45" (7'-11'), концентрація фібриногену - 4,88 г/л (2-4 г/л), тромботест - IV (IV-VI), фібриноген В слабопозитивний.

20 Матриксна металопротеїназа-13 (19.01.15р): 46,15 пг/мл.

Матриксна металопротеїназа-13 (29.01.15р): 50,65 пг/мл.

Тканинний інгібітор металопротеїнази-4 (19.01.15р): 1566,98 пг/мл.

Тканинний інгібітор металопротеїнази-4 (29.01.15р): 1977,65 пг/мл.

25 ЕКГ (17.01.15р. в 18:20) - ритм синусовий, елевация сегменту ST до 4 мм в V2-V4, патологічний Q в V2-V3.

УЗД серця (19.01.15р.): - КСР 3,9 см, КДР- 4,6 см, КСО - 69 мл, КДО -100 мл, УО-30 мл, ФВ - 30 %, ЛП - 3,5 см, ПП - 3,7 см, ПШ - 2,5 см, діаметр легеневого стовбура - 2,0 см, діаметр аорти - 3,9 см, ЗС - 1,3 см, МТТТП - 1,2 см. Висновок: акінезія перегородково-верхівкової області.

30 УЗД серця (23.01.15р.): КСР - 7,3 см, КДР- 8,5 см, КСО - 288 мл, КДО -394 мл, УО-105 мл, ФВ - 26 %, ЛП - 3,7 см, ПП - 3,7 см, ПШ - 2,5 см, діаметр легеневого стовбура - 2,0 см, діаметр аорти - 3,4 см, ЗС - 1,3 см, МШП - 1,2 см. Висновок: акінезія перегородково-верхівкової області, дилатація лівого шлуночка.

Коронарографія (19.01.2015): оклюзія лівої коронарної артерії.

Рентгенограма ОГК (19.01.15): легені без змін, аорта розширена.

35 Рентгенограма ОГК (27.01.15): зміни застійного характеру.

Було встановлено клінічний діагноз: ІХС. Гострий (17.01.15.) Q-позитивний поширений передній інфаркт міокарда, протрагований перебіг. Атеросклеротичний кардіосклероз, атеросклероз аорти і коронарних артерій. Стентування від 19.01.2015 лівої коронарної артерії стентом Integrity BMS, 3,5 × 26 мм. СН ПА ст. з систолічною дисфункцією лівого шлуночка.

40 Догоспітальна тромболітична терапія металізе 17.01.15. Гіпертонічна хвороба III ст., 3 ст., ризик дуже високий. Ускладнений гіпертонічний криз 17.01.15. на догоспітальному етапі. Фібриляція передсердь, персистуюча форма, пароксизм 18.01.15, з 20.01.15. по 29.01.15. Фібриляція шлуночків 27.01.15. Стан після успішної реанімації. Екстрасистолічна аритмія. Перенесений ішемічний інсульт (1999 р. в коркових гілках лівої середньої мозкової артерії, 2001р. - в басейні лівої задньої мозкової артерії) з сенсорно-моторною афазією, з правостороннім геміпарезом.

45 Цукровий діабет 2 типу, тяжкий перебіг.

Враховуючи терміни від початку больового синдрому (3 години), хворому був проведений тромболісис металізе в дозі 9 тис. ОД в/в болюсно. 20.01.15р. спостерігається початок еволюції інфаркту міокарда, про що свідчить успіх проведеного тромболісису.

50 Проведене лікування: промедол, фленокс п/к, лопісел, аспірин, аторвакор, фуросемід в/в, еналаприл, аритміл, спіронолактон, цефтріаксон в/в стр., проксіум, реамберін в/в кап., фармасулін Н п/к, корвітин в/в кап., тризипін в/в стр.

55 Згідно з рівнями системи міжклітинного матриксу на 1-2 добу, наявні дані щодо предикторності летальності, а саме ММП-13>36,5 пг/мл - 46,15 пг/мл, ТІМП-4>1470 пг/мл - 1566,98 пг/мл.

60 Не дивлячись на успішність проведеного тромболісису, у хворого протягом знаходження в стаціонарі неодноразово рецидивував больовий синдром, що вимагало повторного введення наркотичних і ненаркотичних анальгетиків, і було розцінено, як протрагований перебіг гострого інфаркту міокарда, ускладнений подальшим розривом міокарда в області акінезії в області передньої стінки лівого шлуночка, що стало причиною exitus letalis.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб прогнозування летальності у хворих на гострий інфаркт міокарда, який включає вимір показників матриксних металопротеїназ, який **відрізняється** тим, що у хворих з поєднаним перебігом гострого інфаркту міокарда та цукрового діабету 2 типу на 1-2 добу визначають рівні матриксної металопротеїнази-13 та тканинного інгібітора металопротеїнази-4 і додатково визначають рівень глюкози, вік пацієнта та наявність стенту, значення одержаних вимірів вводять в формулу:
- 10
$$P = 1 / (1 + \exp (0,96 \times \text{глюкоза} - 0,28 \times \text{вік} - 0,936 \times \text{ММП13} - 0,014 \times \text{ТІМП4} + 95,7 \times \text{стент} + 70,4)),$$
 де Р (ризик) - вірогідність виникнення летальності; глюкоза - глюкоза на 1-2 добу, ммоль/л; вік - вік, років; ММП13 - матриксна металопротеїназа-13 на 1-2 добу, пг/мл; ТІМП4 - тканинний інгібітор металопротеїнази-4 на 1-2 добу, пг/мл; стент - встановлення стенту, і при $P > 0,5$ прогнозують ймовірність серцево-судинної смерті.
- 15

Комп'ютерна верстка О. Рябо

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