



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 112814

(13) U

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 07732**

(22) Дата подання заявки: **13.07.2016**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **26.12.2016**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **26.12.2016, Бюл.№ 24**

(72) Винахідник(и):

**Целуйко Віра Йосипівна (UA),  
Лозова Тетяна Анатоліївна (UA),  
Домінас Валентина Михайлівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ,  
вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176 (UA)**

**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРОТЯГОМ 30 МІСЯЦІВ СПОСТЕРЕЖЕННЯ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА ПРАВОГО ШЛУНОЧКА НА ТЛІ Q-ІНФАРКТУ ЗАДНЬОЇ СТІНКИ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА**

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень протягом 30 місяців спостереження у хворих на інфаркт міокарда правого шлуночка на тлі Q-інфаркту задньої стінки лівого шлуночка здійснюють шляхом дослідження крові і визначення прогностичних маркерів. Додатково методом твердофазного імуноферментного аналізу в сироватці венозної крові хворих визначають концентрацію галектину-3 на 2 добу гострого інфаркту та через 6 місяців, і при значенні показника на 2-у добу в межах  $26,83 \pm 0,72$  нг/мл і достовірному зниженні через 6 місяців до  $18,8 \pm 0,53$  нг/мл - постінфарктний період протягом 30 місяців прогнозують благоприємним, при значенні концентрації галектину-3 на 2-у добу  $35,61 \pm 0,64$  нг/мл і збільшенні показника через 6 місяців ( $38,61 \pm 2,04$  нг/мл) прогнозують несприятливий прогноз протягом 30 місяців.

UA 112814 U



Корисна модель належить до медицини, а саме до кардіології, і може бути використана для прогнозування стану хворих, а саме вірогідності розвитку повторного інфаркту міокарда ІМ, нестабільної стенокардії (НС), гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК), випадків декомпенсації серцевої недостатності (СН) та серцево-судинної смерті протягом 30 місяців після гострого Q-ІМ.

Одним з основних факторів, що впливають на прогноз пацієнтів, які перенесли ІМ, є розмір некрозу серцевого м'яза [Steg G., James S., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal.-2012. - Vol. 33. - P. 2569-2619]. У зв'язку з цим особливу тривогу викликає виживання хворих, які перенесли бівентрикулярний ІМ. Інфаркт міокарда правого шлуночка (ПШ) спостерігається при Q-ІМ задньої стінки (ЗС) лівого шлуночка (ЛШ) у 30-50 % випадків, хоча в ряді літературних джерел вказується більш значна варіабельність частоти (14-84 %), що в першу чергу свідчить про недостатню настороженість у виявленні правшлуночкового пошкодження при Q-ІМ ЗСЛЖ.

На сьогоднішній день не сформовано єдиної думки про внесок ІМ ПШ в найближчий і віддалений прогноз хворих [1 Shan R.V., Chen-Tournoux A.A., Picard M.H. et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure // Eur. J Heart Fail.-2010. - Vol. 12 (8). - P. 826-832]. Ряд дослідників пояснюють збільшення ризику фатальних ускладнень не стільки фактом інфаркту ПШ, скільки поширеністю некрозу ЛШ. З іншого боку, є переконливі дані, що свідчать про безпосередній вплив інфаркту ПШ у збільшенні смертності і фатальних ускладнень, як в гострому періоді, так і в довгостроковій перспективі.

Відомим є спосіб прогнозування повторних ІМ (И.К.Следзевская, Я.Ю. Щербак, К.Д. Бабов и др. Иммунологические показатели у больных, перенесших инфаркт миокарда (по данным длительного наблюдения) //Кардиология.-1992. - No 9-10. - С. 26-27), що містить дослідження імунного статусу з аналізом ЦІК, титрів імуноглобулінів на 3-4 місяць від розвитку гострого ІМ і через 1 рік. При збереженні підвищених титрів ЦІК та антикардіальних антитіл до інфарцованого міокарда, зниженні вмісту Т-лімфоцитів, а саме функціональної активності Т-супресорів і передумов до запуску механізму аутоагресії може розвинути повторний ІМ, а при нормалізації цих показників-подальший перебіг ІХС - сприятливий.

Однак даний спосіб не дозволяє в ранні терміни від моменту розвитку ІМ прогнозувати розвиток повторних несприятливих серцево-судинних подій, що ускладнює адекватну стратифікацію довгострокового прогнозу хворих і може бути причиною використання недостатньо активної тактики лікування, як в гострому періоді ІМ, та і на етапі реабілітації.

Найбільш близьким та вибраним за найближчий аналог є спосіб, який полягає у дослідженні венозної крові у хворих через 2 місяці після гострого ІМ на амбулаторно-поліклінічному етапі реабілітації. У крові в день звернення визначають коефіцієнт коагуляції і при величині його більше 2,8 прогнозують несприятливий перебіг післяінфарктного періоду (післяінфарктна стенокардія, повторний ІМ, раптова смерть), при значенні коефіцієнта менше 2,7 прогнозують неускладнений перебіг реабілітаційного періоду протягом 1 року спостереження (Патент РФ 2115126, МПК G01N 33/86 Способ прогнозирования течения постинфарктного периода. - Оpubл. 10.07.1998).

Спільною суттєвою ознакою найближчого аналога та способу, що заявляється, є дослідження крові і визначення прогностичних маркерів несприятливого перебігу гострого ІМ протягом тривалого часу спостереження.

Цей спосіб є недостатньо ефективним, тому що, по-перше, коефіцієнт коагуляції не є загально-прийнятим дослідженням у зв'язку з великою похибкою у результатах дослідження та низьким кореляційним зв'язком між коефіцієнтом коагуляції та частотою несприятливого прогнозу післяінфарктного періоду. По-друге, визначення показника через 2 місяці збільшує вірогідність розкиду результатів в зв'язку тим, що ІМ не єдиний з факторів, що можуть впливати на коефіцієнт коагуляції протягом такого тривалого періоду.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень протягом 30 місяців спостереження у хворих на інфаркт міокарда правого шлуночка на тлі Q-інфаркту задньої стінки лівого шлуночка, в якому за рахунок зміни досліджуваних показників, досягається визначення маркеру ризику ускладнень.

Поставлена задача вирішується в способі прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень протягом 30 місяців спостереження у хворих на інфаркт міокарда правого шлуночка на тлі Q-інфаркту задньої стінки лівого шлуночка, який здійснюють шляхом дослідження крові і визначення прогностичних маркерів, згідно з корисною моделлю, методом твердофазного імуноферментного аналізу в сироватці венозної крові хворих визначають концентрацію

галектину-3 на 2 добу гострого інфаркту та через 6 місяців, і при значенні показника на 2-у добу в межах  $26,83 \pm 0,72$  нг/мл і достовірному зниженні через 6 місяців до  $18,8 \pm 0,53$  нг/мл - постінфарктний період протягом 30 місяців прогнозують благоприємним, при значенні концентрації галектину-3 на 2-у добу  $35,61 \pm 0,64$  нг/мл і збільшенні показника через 6 місяців ( $38,61 \pm 2,04$  нг/мл) прогнозують несприятливий прогноз протягом 30 місяців.

Галектин-3 - представник сімейства  $\beta$ -галактозидзв'язуючих протеїнів, який бере участь у численних фізіологічних і патологічних процесах. Галектин-3 відіграє роль посередника в міжклітинній взаємодії. Для нього характерні численні аутокринні і паракринні властивості, він посилює прозапальні сигнали, що мають хемотаксичну функцію відносно до макрофагів і моноцитів, регулює процеси апоптозу, фіброзу і ангіогенезу, що пояснює його участь у процесах атерогенезу, прогресуванні серцевої недостатності та дестабілізації атеросклеротичної бляшки.

В результаті багатофакторного регресійного аналізу було встановлено, що концентрація галектину-3, визначеної на 2-у добу ІМ ПШ, є незалежним фактором ризику нестабільної стенокардії, повторних ІМ і СС-смертності в наступні 30 місяців спостереження.

Покроковий багатофакторний регресійний аналіз продемонстрував, що концентрація галектину-3, визначена через 6 місяців після ІМ ПЖ, достовірно і незалежно пов'язана з розвитком серцево-судинних ускладнень - повторними ІМ, випадками нестабільної стенокардії та декомпенсації СН, ГПМК і серцево-судинною смертністю протягом 30-місячного періоду спостереження.

Спосіб, що заявляється, здійснюють таким чином.

Концентрацію галектину-3 визначають на 2 добу ІМ і через 6 місяців в сироватці венозної крові хворих методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів Human Galectin-3 Platinum ELISA (Vienna, Austria).

Концентрація галектину-3 на 2-у добу гострого ІМ ПШ визначалася в діапазоні 18,8-42,9 нг/мл ( $31,48 \pm 0,79$  нг/мл), при цьому середні значення галектину-3 у хворих з серцево-судинними ускладненнями протягом подальших 30 місяців ( $35,61 \pm 0,64$  нг/мл) були достовірно вище показників пацієнтів зі сприятливим перебігом післяінфарктного періоду ( $26,83 \pm 0,72$  нг/мл).

Таблиця 1

Зв'язок концентрації галектину-3, визначеної на 2-у добу ІМ ПШ на тлі Q-ІМ ЗСЛШ, з серцево-судинними ускладненнями

Показник	Бета	В	Ступінь впливу, %	Р
НС	0,16	1,13	6,5	0,029291
СС-смерть	0,29	3,11	8,9	0,000129
Повторний ІМ	0,15	0,16	9,9	0,028561
ОНМК	0,09	1,29	2,9	0,182642
Анамнез ІХС	0,13	0,08	2,6	0,075313
Вік	0,48	0,08	2,11	0,188
АГ	-0,09	-0,49	2,7	0,145

Через 6 місяців після ІМ в групі пацієнтів з ускладненим перебігом післяінфарктного періоду середня концентрація галектину-3 складала  $38,61 \pm 2,04$  нг/мл,  $p < 0,0001$ , що достовірно перевищувало показник хворих зі сприятливим прогнозом ( $18,8 \pm 0,53$  нг/мл,  $p < 0,0001$ ). В динаміці спостереження було встановлено, що в групі пацієнтів з ускладненнями у постінфарктному періоді концентрація галектину-3 через 6 місяців дещо збільшилася ( $38,61 \pm 2,04$  нг/мл,  $p = 0,17$ ), в той же час у хворих з відсутністю ускладнень вона достовірно зменшилася і становила  $18,8 \pm 0,53$  нг/мл, ( $p < 0,0001$ ).

Обстежено 155 хворих, які знаходилися на лікуванні в кардіологічному відділенні Сумської міської клінічної лікарні № 1 з діагнозом гострий Q-ІМ ЗСЛШ з залученням ПШ. Вік пацієнтів від 34 до 83 років ( $64,11 \pm 0,78$  років), серед них було 103 (66,5 %) чоловіки та 52 (33,5 %) жінки.

Гострий Q-ІМ ЗСЛШ і інфарцування ПШ діагностували на підставі клінічного та лабораторно-інструментального обстежень згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2012).

Стадію серцевої недостатності (СН) за Стражеско-Василенко й функціональний клас (ФК) (NYHA) встановлювали згідно з рекомендаціями Українського товариства кардіологів (2012).

Загальний період спостереження склав ( $30,6 \pm 4,5$ ) місяців. Оцінювали комбіновану кінцеву точку, яка включала серцево-судинну смерть (ССС), нестабільну стенокардію (НС), повторний ІМ і гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК). Ці ускладнення були зареєстровані у 65

(41,9 %) хворих з постінфарктним кардіосклерозом на тлі ІМ ПНІ і ЗСЛШ, що об'єднало цих пацієнтів у групу з ускладненим перебігом (1-а група). У 90 (58,1 %) осіб постінфарктний період протягом 30 місяців протікав відносно сприятливо (2-а група).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою пакета статистичних програм Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США) з використанням непараметричного критерію Манна-Уїтні. Достовірність результатів оцінювали за t-критерієм Стюдента для залежних і незалежних вибірок. Для порівняння якісних характеристик використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона (при малій вибірці з поправкою Йетса). Для виявлення зв'язку між показниками та оцінки відносного внеску кожної незалежної змінної використовували багатофакторний регресійний аналіз з розрахунком стандартизованих регресійних коефіцієнтів. Оцінку кумулятивної частки пацієнтів без кінцевих точок визначали шляхом побудови таблиць дожиття з графічним зображенням методом Каплана-Мейєра з використанням моделі Кокса. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично достовірними при  $p < 0,05$ .

За результатами 30 місячного періоду спостереження комбінована кінцева точка дослідження була досягнута у 62 (41,9 %) пацієнтів - 1-а група.

Реєструвалося 51 (32,9 %) випадок повторних госпіталізацій з приводу НС, 22 (14,2 %) випадків госпіталізацій з приводу декомпенсації СН, повторний ІМ перенесли 16 хворих (10,3 %), ГПМК - 9 (5,8 %) обстежених. У ході спостереження за серцево-судинних причин померло 16 осіб (10,3 %).

Таблиця 2

Динаміка галектину-3 у досліджених пацієнтів, (М $\pm$ м)

Показник	1-а група n=62	2-а група n=93	P
Галектин-3, нг/мл 2-а доба	35,61 $\pm$ 0,64	26,83 $\pm$ 0,72	<0,0001
Галектин-3, нг/мл 6 міс.	38,61 $\pm$ 2,04	18,8 $\pm$ 0,53*	<0,0001

\* достовірна різниця в показниках через 6 місяців,  $p < 0,0001$

Показники галектину-3, отримані в даному дослідженні, відповідають високим значенням. Дані літератури вказують, що у пацієнтів з ГКС середні значення галектину-3-16,7 нг/мл асоціюються з 2-кратним збільшенням ризику прогресування СН порівняно з показником 14,6 нг/мл.

Таблиця 3

Зв'язок концентрації галектину-3, визначеної через 6 місяців після ІМ ПШ на тлі Q-ІМ ЗСЛШ, з серцево-судинними ускладненнями

Показник	Бета	В	Ступінь впливу, %	P
НС	0,34	9,77	12,5	0,000028
СС-смерть	0,43	15,65	14,1	0,0000001
СН-декомпенсація	0,76	6,98	8,6	0,0069
Повторний ІМ	0,19	7,5	6,5	0,002259
ГПМК	0,24	12,39	7,9	0,000514
Анамнез ІХС	0,11	0,23	3,6	0,106
Вік	0,08	0,29	2,11	0,33
АГ	0,19	0,27	2,18	0,14
ЦД	-0,17	-0,26	2,44	0,089

Результати 30-місячного спостереження за пацієнтами, що перенесли ІМ ПШ на тлі Q-ІМ ЗСЛШ, показали наявність прямого зв'язку між концентрацією галектину-3, визначеної через 6 місяців після ІМ ПШ, і частотою розвитку комбінованої кінцевої точки.

Таким чином, запропонований спосіб можливо використовувати при спостереженні за хворими для прогнозування розвитку можливих серцево-судинних ускладнень протягом 30 місяців спостереження у хворих на інфаркт міокарда правого шлуночка на тлі Q-інфаркту задньої стінки лівого шлуночка.

# ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень протягом 30 місяців спостереження у хворих на інфаркт міокарда правого шлуночка на тлі Q-інфаркту задньої стінки лівого шлуночка, який здійснюють шляхом дослідження крові і визначення прогностичних маркерів, який **відрізняється** тим, що методом твердофазного імуноферментного аналізу в сироватці венозної крові хворих визначають концентрацію галектину-3 на 2-гу добу гострого інфаркту та через 6 місяців, і при значенні показника на 2-у добу в межах  $26,83 \pm 0,72$  нг/мл і достовірному зниженні через 6 місяців до  $18,8 \pm 0,53$  нг/мл - постінфарктний період протягом 30 місяців прогнозують благоприємним, при значенні концентрації галектину-3 на 2-у добу  $35,61 \pm 0,64$  нг/мл і збільшенні показника через 6 місяців ( $38,61 \pm 2,04$  нг/мл) прогнозують несприятливий прогноз протягом 30 місяців.

---

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

---

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