



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119276** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
G01N 33/48 (2006.01)
A61B 10/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2017 00602	(72) Винахідник(и):	Борзова-Коссе Соф'я Ігорівна (UA)
(22) Дата подання заявки:	23.01.2017	(73) Власник(и):	ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.09.2017		просп. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.09.2017, Бюл.№ 18	(74) Представник:	Голданська Анна Вадимівна

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ АКТИВНОСТІ ОСТЕОПОНТИНУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА ОЖИРІННЯ

(57) Реферат:

Спосіб визначення активності остеопонтину імуноферментним методом за допомогою реагентів у хворих з гострим інфарктом міокарда (ГІМ), які страждають на ожиріння. Його активність попередньо прогнозують за стандартними показниками кардіогемодинаміки, виміряними при ехокардіографічному обстеженні: кінцевим діастолічним об'ємом (КДО), кінцевим систолічним об'ємом (КСО) при їх збільшенні та при зменшенні фракції викиду (ФВ) у порівнянні до аналогічних вимірів хворих з гострим інфарктом міокарда без ожиріння. При цьому для хворих з ГІМ та ожирінням 1 ст. активність остеопонтину прогнозують як $96,24 \pm 1,09$ нг/мл, а для хворих з ГІМ та ожирінням 2 ст. активність остеопонтину прогнозують як $115,45 \pm 3,58$ нг/мл при КСО більше $108,56 \pm 1,09$ мл, КДО більше $171,71 \pm 8,11$ мл та ФВ менше $35,1 \pm 1,31$ %, потім при необхідності його активність визначають стандартним методом.

UA 119276 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до кардіології та ендокринології, і може бути використана для прогнозування активності остеопонтину у хворих з гострим інфарктом міокарда, які страждають на ожиріння.

Відповідно до сучасних уявлень ожиріння (ОЖ) - це хронічне поліетіологічне захворювання, пов'язане як з порушеннями енергетичного балансу, так і низкою генетичних і неврологічних факторів, порушеннями функцій ендокринної системи, способу життя та харчування пацієнта. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у світовій популяції відзначається чітка тенденція до збільшення розповсюдженості надлишкової маси тіла та ожиріння - на сьогоднішній день це майже 17 % жінок і 15 % чоловіків. У країнах Західної Європи більше половини дорослого населення віком 35-65 років мають або надмірну вагу тіла (індекс маси тіла (ІМТ) від 25 до 29,9 кг/м) або ожиріння (ІМТ більше 30 кг/м); в США надмірну вагу має одна третина всього населення (на 20 % і більше перевищуючи ідеальну вагу); в Україні близько 30 % осіб працездатного віку страждають на ожиріння, а 25 % мають надлишкову вагу тіла [Коваленко В.М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз. (Аналітично-статистичний посібник) / Під ред. Коваленка В.М., Корнацького В.М.-Київ, 2013.-239 с].

При цьому кількість таких осіб постійно підвищується, збільшуючись кожні 10 років на 10 %. За прогнозами експертів ВООЗ, за умови збереження таких темпів захворюваності до 2025 року у світі буде нараховуватись більше 300 млн. людей, які страждають на ожиріння [Ожирение и избыточный вес [Электронный ресурс]: информ. бюллетень // Всемирная организация здравоохранения. - 2011. № 311. - Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>].

Ожиріння є важливим фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), що підтверджується результатами Фремінгемського дослідження, яке продемонструвало чіткий зв'язок між ожирінням та розвитком серцево-судинних захворювань і визначило роль надмірної ваги тіла як детермінанти високого кардіоваскулярного ризику - у осіб з ожирінням в 1,5-2 рази підвищений ризик коронарної хвороби серця і менша тривалість життя [Osteopontin is proteolytically processed by matrix metalloproteinase 9 / M.L. Lindsey, F.A. Zouein, Y. Tian et al. // Can J Physiol Pharmacol. - 2015-Vol. 93 (10). -P. 879-886].

Окрім того, незалежний ефект ожиріння на серцево-судинну систему може бути пов'язаним з його впливом на функцію та структуру міокарда, зокрема розвиток ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ). ГЛШ частіше зустрічається у людей з надлишковою масою тіла, ніж у худих, незалежно від наявності артеріальної гіпертензії, що підтверджує незалежну роль ожиріння у походженні ГЛШ, яка в свою чергу є незалежним фактором розвитку гострого інфаркту міокарда (ГІМ), раптової смерті та інших серцево-судинних подій [Wilson P.W. Overweight and obesity as determinant of cardiovascular risk the Framingham experience / P.W. Wilson // Arch. Inter. Med. - 2002. -Vol. 162. - P. 1867-1872; Fontaine R.R. Years of life lost due to obesity / R.R. Fontaine // JAMA. - 2000. - Vol. 289. - P. 187-193]. У хворих ІХС поєднання вогнищ ураження, обумовлених порушенням жирового обміну, з вогнищами кардіосклерозу після перенесеного інфаркту міокарда суттєво знижує функціональні можливості серця.

Встановлений взаємозв'язок росту серцево-судинних захворювань та інфаркту міокарда у осіб, що страждають на ожиріння, з порушенням ліпідного, вуглеводного та інших видів метаболізму. За даними F. Kahles, остеопонтин є залученим до патогенезу інсулінорезистентності та метаболізму жирової тканини та виявляє протективні властивості щодо активності інсулінової секреції [Kahles F. Osteopontin: A novel regulator at the cross roads of inflammation, obesity and diabetes / F. Kahles, M. Hannes Findeisen, D. Bruemmer // Mol Metab. - 2014-Vol. 3 (4) - P. 384-393].

У зв'язку з вищевикладеним, визначення активності остеопонтину у хворих з ГІМ, які страждають на ожиріння, є актуальним діагностичним заходом.

Відомо, що активність остеопонтину визначають імуноферментним методом за допомогою тест-систем [Osteopontin / Остеопонтин JP27158 96 IBL Германия; "Human Osteopontin" Kono Biotech Co., Ltd].

Даний спосіб визначення активності остеопонтину є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його обрано за найближчий аналог.

В основу корисної моделі поставлено задачу розширення арсеналу способів визначення активності остеопонтину шляхом створення способу прогнозування його активності у хворих з гострим інфарктом міокарда, які страждають на ожиріння, за стандартними показниками кардіогемодинаміки.

Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі визначення активності остеопонтину імуноферментним методом за допомогою реагентів, згідно з корисною моделлю, у хворих з гострим інфарктом міокарда, які страждають на ожиріння, його активність попередньо прогнозують за стандартними показниками кардіогемодинаміки, вимірними при ехокардіографічному обстеженні: кінцевим діастолічним об'ємом (КДО), кінцевим систолічним об'ємом (КСО) при їх збільшенні понад $149,51 \pm 5,31$ мл і $98,57 \pm 4,76$ мл відповідно та при зменшенні фракції викиду (ФВ) менше $37 \pm 1,26$ % у порівнянні до аналогічних вимірів хворих з ГІМ без ожиріння, при цьому для хворих з ГІМ та ожирінням 1 ст. активність остеопонтину прогнозують як $96,24 \pm 1,09$ нг/мл, а для хворих з ГІМ та ожирінням 2 ст. активність остеопонтину прогнозують як $115,45 \pm 3,58$ нг/мл при КСО $> 108,56 \pm 5,36$ мл, КДО $> 171,71 \pm 8,11$ мл та ФВ $< 35 \pm 1,31$ %, затим при необхідності його активність визначають стандартним методом.

Технічний ефект корисної моделі, а саме розширення арсеналу способів визначення активності остеопонтину шляхом створення способу прогнозування його активності у хворих з гострим інфарктом міокарда, які страждають на ожиріння, за стандартними показниками кардіогемодинаміки, обумовлений синергізмом заходів та кількісних значень засобів, які заявляються.

Спосіб виконують наступним чином: у хворих з гострим інфарктом міокарда, які страждають на ожиріння, активність остеопонтину попередньо прогнозують за стандартними показниками кардіогемодинаміки, вимірними при ехокардіографічному обстеженні: кінцевим діастолічним об'ємом, кінцевим систолічним об'ємом при їх збільшенні понад $149,51 \pm 5,31$ мл і $98,57 \pm 4,76$ мл відповідно та при зменшенні фракції викиду менше $37 \pm 1,26$ % у порівнянні до аналогічних вимірів хворих з ГІМ без ожиріння, при цьому для хворих з ГІМ та ожирінням 1 ст. активність остеопонтину прогнозують як $96,24 \pm 1,09$ нг/мл, а для хворих з ГІМ та ожирінням 2 ст. активність остеопонтину прогнозують як $115,45 \pm 3,58$ нг/мл при КСО більше $108,56 \pm 5,36$ мл, КДО більше $171,71 \pm 8,11$ та ФВ менше $35 \pm 1,31$ %, потім при необхідності його активність визначають стандартним методом.

Ефективність способу доведена клініко-експериментальними дослідженнями.

Обстежено 104 хворих на ГІМ, які розподілені на групи, в залежності від наявності та ступеню ожиріння. До першої групи увійшли хворі на ГІМ у поєднанні з ожирінням ($n=74$). Другу групу складали хворі на ГІМ без ожиріння ($n=30$). Як контрольна група обстежено 15 практично здорових осіб.

Хворі, що брали участь у дослідженні підписували інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були хворі на цукровий діабет, онкологічні захворювання, хворі з гострим порушенням мозкового кровообігу, захворюваннями сполучної тканини.

Остеопонтин визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів "Human Osteopontin" (Kono Biotech Co., Ltd). Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету статистичних програм "Microsoft Excel". Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F-Фішера. Аналіз взаємозв'язків проведено за допомогою кореляції Спірмена (r).

Пацієнтам, що приймали участь у дослідженні, було проведено ехокардіографічне обстеження, яке виконувалося на апараті Ultima PRO 30 (фірма RADMIR, Україна). За стандартними методиками були визначені кінцево-систолічний об'єм (КСО) лівого шлуночка (ЛШ), кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ та фракція викиду (ФВ). В М-режимі вимірювали кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ, кінцево-систолічний розмір (КСР) ЛШ, товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), об'єм порожнини лівого передсердя (ЛП) [High osteoprotegerin levels predict MACCE in STEMI patients, but are not associated with / M. Bjerre, K. Munk, A.D. Sloth et al. // Scand. Cardiovasc. J. - 2014 - № 48 (4) - P. 209-215; Abdel_Azeez H.A. Plasma osteopontin as a predictor of coronary artery disease: association with echocardiographic characteristics of atherosclerosis. / H.A. Abdel_Azeez, M. Al-Zaky // Clin Lab Anal. - 2010-Vol. 24 (3) - P. 201-206].

Результати дослідження: Виявлено вірогідне зростання вмісту остеопонтину у хворих з ожирінням 2 ступеня порівняно з пацієнтами, що мали ожиріння 1 ступеня. Зіставлення даних параметрів у хворих з ожирінням 1 ступеня, ожирінням 2 ступеня при ГІМ з пацієнтами, що мали нормальну масу тіла, визначило достовірні відмінності у вигляді зростання остеопонтинемії.

Рівень остеопонтину був вищим у хворих з ГІМ порівняно з контрольною групою як при ожирінні, так і без нього. Проте більш виразні відмінності отримані під час співставлення пацієнтів, що мали ожиріння 2 ступеня. Результати представлено у табл. 1.

Таблиця 1

Показники остеопонтинемії (ОП) залежно від ступеня ожиріння у хворих на гострий інфаркт міокарда

Показник, одиниці вимірювання	ОЖ 1 ст	ОЖ 2 ст	ІМТ	КГ
	1	2	3	4
ОП, нг/мл	96,24±1,09	115,45±3,58	75,77±0,85	12,83±1,52 P _{1и2} <0,01 P _{1и3} <0,01 P _{2и3} <0,01 P _{1и4} <0,01 P _{2и4} <0,01 P _{3и4} <0,01

5 Дослідження параметрів кардіогемодинаміки виявило відмінності у вигляді зростання КДО, КСО, КДР пропорційно зростанню ступеня ожиріння. Так у хворих з ожирінням 2 ступеня, рівень КДО, КСО, КДР був вищий, ніж при ожирінні 1 ступеня. За іншими параметрами відмінностей виявлено не було (p>0,05). Дані наведено у табл. 2.

Таблиця 2

Показники кардіогемодинаміки залежно від ступеня ожиріння у хворих на ГІМ (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГІМ та ожиріння		Хворі на ГІМ без ожиріння	P
	Ожиріння I ст.	Ожиріння II ст.		
	1	2	3	
КДО, мл	149,51±5,31	171,71±8,11	133,95±5,63	1 і 2<0,05 1 і 3<0,05 2 і 3<0,01
КСО, мл	98,57±4,76	108,56±5,36	83,15±4,87	1 і 2<0,01 1 і 3<0,05 2 і 3<0,01
КДР, см	5,21±0,09	5,70±0,09	4,72±0,11	1 і 2<0,01 1 і 3<0,01 2 і 3<0,01
КСР, см	4,35±0,10	4,73±0,09	4,32±0,10	1 і 2>0,05 1 і 3>0,05 2 і 3<0,01
ФВ, %	37±1,26	35,1±1,31	40,66±1,50	1 і 2>0,05 1 і 3>0,05 2 і 3<0,01
ТЗС, см	1,31±0,007	1,32±0,01	1,30±0,01	1 і 2>0,05 1 і 3>0,05 2 і 3>0,05
ТМШП, см	1,20±0,004	1,22±0,01	1,20±0,01	1 і 2>0,05 1 і 3>0,05 2 і 3>0,05
ЛП, см	3,89±0,09	4,01±0,09	3,84±0,09	1 і 2>0,05 1 і 3>0,05 2 і 3<0,01

10 Зіставлення вищезазначених параметрів у хворих з ГІМ згідно з наявністю або відсутністю супутнього ожиріння визначило відмінності. Так рівень КДО, КСО, КДР, КСР, ЛП були вище при ожирінні 2 ступеня, а ФВ нижча порівняно з групою зіставлення. ТЗСЛШ вірогідно не відрізнялася. Що стосується хворих з ГІМ при ожирінні 1 ст., КДО був вище, а ФВ нижче, ніж у групі зіставлення. КСО виявив тенденцію до зростання (p= 0,05).

За іншими параметрами відмінностей не виявлено.

Отриманні відмінності знайдено як у хворих з ожирінням, так і без нього при ГІМ, проте ступінь їх виразності був вищим при ожирінні 2 ступеня.

Для оцінки наявності і характеру зв'язків між остеопонтином і антропометричними параметрами використовуються кореляції. У хворих з ГІМ та ожирінням знайдено прямий зв'язок середньої сили між остеопонтином та ІМТ ($r=0,54; p<0,05$), ОТ ($r=0,48; p<0,05$), тобто зростання маси тіла у хворих з ГІМ асоціюється з гіперостеопонтинемією, при цьому не тільки наявність, а і розподіл жирової тканини має вплив на активність жирового маркера. Отримані результати підтверджені характером кореляції між ОТ та остеопонтином.

Знайдено позитивний зв'язок між рівнем остеопонтинемії та КСО ($r=0,14; p<0,05$), КДО ($r=0,47; p<0,05$) у хворих з ГІМ та ожирінням.

Визначається достовірний зв'язок зворотного характеру між концентрацією остеопонтину та ФВ ($r=-0,38; p<0,05$).

Таким чином, створено оригінальний спосіб визначення активності остеопонтину у хворих з ГІМ, які страждають на ожиріння.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб визначення активності остеопонтину імуноферментним методом за допомогою реагентів, який **відрізняється** тим, що у хворих з гострим інфарктом міокарда (ГІМ), які страждають на ожиріння, його активність попередньо прогнозують за стандартними показниками кардіогемодинаміки, виміряними при ехокардіографічному обстеженні: кінцевим діастолічним об'ємом (КДО), кінцевим систолічним об'ємом (КСО) при їх збільшенні понад 149,51±5,31 мл і 98,57±4,76 мл відповідно та при зменшенні фракції викиду (ФВ) менше 37±1,26 % у порівнянні до аналогічних вимірів хворих з ГІМ без ожиріння, при цьому для хворих з ГІМ та ожирінням 1 ст. активність остеопонтину прогнозують як 96,24±1,09 нг/мл, а для хворих з ГІМ та ожирінням 2 ст. активність остеопонтину прогнозують як 115,45±3,58 нг/мл при КСО більше 108,56±5,36 мл, КДО більше 171,71±8,11 мл та ФВ менше 35,1±1,31 %, потім при необхідності його активність визначають стандартним методом.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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