



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **121760**

(13) **U**

(51) МПК

A61B 5/02 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 07260**

(22) Дата подання заявки: **10.07.2017**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **11.12.2017**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **11.12.2017, Бюл.№ 23**

(72) Винахідник(и):

**Петюніна Ольга В'ячеславівна (UA),
Копиця Микола Павлович (UA),
Гальчинська Валентина Юрійовна (UA),
Петеньова Лариса Леонидівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ
ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л.Т. МАЛОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ
НАУК УКРАЇНИ",
пр. Любові Малої, 2-а, м. Харків, 61039 (UA)**

(74) Представник:

Беседіна Алла Семенівна

(54) СПОСІБ СТРАТИФІКАЦІЇ РИЗИКУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ПРИ СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ ПАТОЛОГІЇ

(57) Реферат:

Спосіб стратифікації ризику гострого інфаркту міокарда при серцево-судинній патології включає проведення загальноприйнятих клініко-інструментальних досліджень, біохімічного дослідження крові. За молекулярно-генетичним тестуванням ДНК визначають генетичні предиктори ризику інфаркту міокарда у осіб молодого віку. Спочатку у пацієнтів молодого та додатково середнього віку оцінюють 10-річний ризик серцево-судинної смертності за шкалою SCORE. При низькому або помірному ризику за шкалою SCORE у хворого як генетичний предиктор ризику інфаркту міокарда визначають генотип поліморфного маркера A1166C гена рецептора R1 до ангіотензину II. При наявності генотипу AC+CC поліморфного маркера A1166C прогнозують ризик виникнення гострого інфаркту міокарда.

UA 121760 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до кардіології, та може бути використана для стратифікації ризику виникнення гострого інфаркту міокарда у осіб молодого та середнього віку при серцево-судинній патології, зокрема у хворих на ІХС, з урахуванням генетичних особливостей розвитку захворювання.

Абсолютним лідером серед серцево-судинних захворювань (ССЗ) є ішемічна хвороба серця (ІХС), питома вага якої у структурі смертності від ССЗ складає більш ніж половину, причому значне підвищення темпів зростання захворюваності на ІХС та смертності від неї починається з молодого віку.

У значної частини пацієнтів у молодому віці ІХС дебютує з розвитком інфаркту міокарда (ІМ) з високим рівнем догоспітальної летальності. Тому необхідним є розробка нових способів оцінки з виявленням прогностичних маркерів виникнення інфаркту міокарда (ІМ) у пацієнтів молодого та середнього віку.

Відомі різні шкали для оцінки серцево-судинного ризику, зокрема шкала SCORE для оцінки ризику 10-річної смертності [див. Європейські рекомендації ESC Clinical Practice Guidelines Published in 2016 //EHJ-2016. - Vol. 37. - P.2315-2381], у яку входять клініко-біохімічні та демографічні показники, такі як стать, вік, рівень загального холестерину, артеріальний тиск, паління, які значно впливають на віддалений прогноз ризику при серцево-судинній патології. В залежності від комбінації оцінювальних показників констатують низький, помірний, високий та дуже високий ризику. На кожному рівні ризику надають рекомендації щодо профілактичних заходів, або, при необхідності, медикаментозної корекції для зниження смертності.

За допомогою шкали SCORE оцінюють довгостроковий фатальний або нефатальний ризик. Але недоліком можна вважати те, що відсутня можливість ранньої оцінки ризику при серцево-судинній патології, крім цього, відома шкала не передбачає оцінку ризику виникнення ІМ, що знижує прогностичну цінність відомої системи оцінки ризику.

Для підвищення прогностичної цінності наявних систем індивідуальної оцінки серцево-судинного ризику робились спроби розширення переліку показників, які оцінюють для визначення серцево-судинного ризику за рахунок деяких нових біомаркерів - С-реактивний білок (СРБ), гомоцистеїн. Але додаткова користь від них виявилась нікчемною.

На даний час разом з удосконаленням методів діагностики та лікування ІМ, йдеться пошук нових прогностичних критеріїв для ранньої оцінки серцево-судинного ризику та/або виникнення ІМ у осіб як молодого, так і середнього віку.

Відомі дослідження [див. статтю Шестерня П.А., Никулина С.Ю., Шульман В.А. и соавт. Генетические предикторы инфаркта миокарда у лиц молодого возраста //Кардиология. - 2013. - № 7. - С. 31-34], вибрані за прототип, у яких було обстежено 99 пацієнтів на інфаркт міокарда молодого віку (вік до 45 років). Група контролю - 111 осіб, які не мали статистично значних відмінностей за статтю, віком, палінням, наявністю артеріальної гіпертензії, гіперхолестеринемії. Статистично значні відмінності спостерігались між групами щодо наявності обтяжувальної спадковості. Вивчали взаємозв'язок однонуклеотидних поліморфізмів (ОНП) rs499818, rs6619203, rs10757278, rs1333049, rs2549513, rs4804611 з розвитком інфаркту міокарда у осіб молодого віку. Для цього виділяють геномну ДНК з 10 мл венозної крові фенол-хлороморфним методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі. Виявлено, що ОНП rs10757278, rs1333049 локуса 9p21.3 є предикторами інфаркту міокарда у осіб молодого віку та незалежними як від "традиційних" факторів ризику, так і від наявності обтяжувального сімейного анамнезу.

Недоліком прототипу можна вважати те, що у відомих дослідженнях оцінку серцево-судинного ризику проводять у пацієнтів після серцево-судинної події (інфаркту міокарда) та тільки у осіб молодого віку, що не дозволяє своєчасно оцінювати ризик виникнення ІМ, вирішувати задачі первинної профілактики серед населення як молодого, так і середнього віку. Тому проблема профілактики та пошуку прогностичних критеріїв маркерів ІМ у пацієнтів молодого та середнього віку залишається край актуальною.

В основу корисної моделі поставлена задача - максимально виділити групу високого ризику виникнення інфаркту міокарда при серцево-судинній патології шляхом забезпечення інтегральної оцінки традиційних факторів ризику за відомою шкалою SCORE та нових генетичних предикторів ризику. А це дозволить підвищити прогностичну цінність класичних систем оцінки, вірогідність прогнозу та ефективність лікувально-профілактичних засобів серед населення як молодого, так і середнього віку.

Задача вирішується у запропонованому способі тим, що проводять загальноприйняті клініко-інструментальні дослідження, біохімічне дослідження крові за молекулярно-генетичним тестуванням ДНК, визначають генетичні предиктори ризику у пацієнтів молодого віку.

Ознаки, що відрізняють корисну модель від прототипу, є такі:

спочатку у пацієнтів молодого та додатково середнього віку оцінюють 10-річний ризик серцево-судинної смертності за шкалою SCORE;

при низькому або помірному ризику за шкалою SCORE у хворого, як генетичний предиктор ризику інфаркту міокарда визначають генотип поліморфного маркера A1166C гена рецептора R1 до ангіотензину II;

при наявності генотипу AC+CC поліморфного маркера A1166C, прогнозують ризик виникнення гострого інфаркту міокарда.

Новим є те, що виявлення (за даними власних оригінальних досліджень) геномної інформації у пацієнтів молодого та додатково середнього віку при низькому та помірному серцево-судинному ризику, визначеному спочатку за шкалою SCORE, має особливе значення для індивідуальної оцінки ризику виникнення інфаркту міокарда при серцево-судинній патології та позбавить пацієнта від ймовірності неправильної оцінки його ризику. Це у першу чергу відноситься до пацієнтів з високим нормальним артеріальним тиском, з обтяженим сімейним анамнезом, метаболічним синдромом, низькою толерантністю до глюкози.

Дослідження проведені на базі відділу профілактики та лікування невідкладних станів Державної установи "Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України". Обстежено 87 пацієнтів на серцево-судинну патологію, 70 (80 %) чоловіків та 17 (20 %) жінок, у середньому віці ($58,94 \pm 10,16$) років. Згідно з корисною моделлю у 47 пацієнтів молодого віку з низьким ризиком за шкалою SCORE виявлений високий ризик виникнення інфаркту міокарда, у 40 пацієнтів середнього віку з помірним ризиком за шкалою SCORE виявлений високий ризик виникнення інфаркту міокарда.

Відтворюваність способу, що заявляють, при використанні у медичній практиці - 95 %.

Запропонований спосіб здійснюють у такій послідовності.

1. При першому контакті лікаря з пацієнтом, якщо є підозра на можливий розвиток ІМ, проводять загальноприйняті клініко-інструментальні обстеження, (збір скарг та анамнезу, вимірювання артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, антропометричних даних) та біохімічні дослідження крові (вимірювання вмісту загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, високої щільності, тригліцеридів). За молекулярно-генетичним тестуванням ДНК визначають генетичні предиктори ризику розвитку серцево-судинної патології у пацієнтів молодого віку.

2. Згідно з корисною моделлю, спочатку у пацієнтів молодого та додатково середнього віку оцінюють 10-річний ризик серцево-судинної смертності за відомою шкалою SCORE (Systemsc Coronary Risk Evaluation) в залежності від віку, статі, обтяжувальної спадковості в анамнезі, статусу куріння, систолічного артеріального тиску (CAT) і концентрації загального холестерину (ЗХС). Ризик вважають дуже високим, якщо при проєкції даних пацієнта на карту SCORE він більше 10 %, високим - якщо знаходиться у межах 5-10 %, та низьким - якщо він менш ніж 5 %.

3. Далі у пацієнтів, у яких за шкалою SCORE визначений низький або помірний ризик, за молекулярно-генетичним тестуванням ДНК визначають генотип поліморфного маркера A1166C гена рецептора R1 до ангіотензину II за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі, (з використанням наборів реактивів "Набір реагентів для виявлення поліморфізму A1166C в гені AGT2R1 методом ПЛР в реальному часі", виробник ООО НПФ "Літех"(РФ) кат. № S01121-100. Ампліфікацію та алельну дискримінацію проводили за допомогою "Системи детекції продуктів ПЛР в реальному часі CFX96 Touch").

4. Прогнозують високий ризик виникнення інфаркту міокарда при наявності у пацієнта генотипу AC+CC поліморфного маркера A1166C.

Можливість використання корисної моделі у медичній практиці підтверджується на прикладах.

Приклад 1

Хворий Г., молодого віку (42 роки) з'явився для профілактичного огляду. Скарг немає.

Анамнез хвороби: протягом трьох років наявний підвищений артеріальний тиск (до 140/80 мм рт. ст.) при емоціональному навантаженні. Мати страждала на гіпертонічну хворобу, перенесла інфаркт міокарда.

Об'єктивно: загальний стан задовільний. Пацієнт має збільшену окружність талії, яка складає 100 см. Не палить. Аускультативно: тони серця звучні, ритмічні, ЧСС - 72 уд./хв., артеріальний тиск (АТ) - 130/80 мм рт. ст., над легенями - везикулярне дихання. За результатами біохімічного дослідження крові, загальний холестерин складає 5,2 ммоль/л, глюкоза крові - 4,8 ммоль/л.

Згідно з корисною моделлю у пацієнта спочатку оцінюють ризик 10-річної смертності за шкалою SCORE. Виявлений низький ризик (менш, ніж 1 %). Далі для прогнозування індивідуального серцево-судинного ризику у хворого, як генетичний предиктор ризику інфаркту

міокарда, визначають генотип поліморфного маркера A1166C гена рецептора R1 до ангіотензину II. У хворого виявлений поліморфний генотип AA. Ризик виникнення інфаркту міокарда відсутній.

Приклад 2

5 Хворий С, молодого віку (45 років). Скарги на головний біль. Об'єктивно: загальний стан задовільний. Пацієнт має збільшену окружність талії, яка складає 106 см. Не палить. Аускультативно: тони серця звучні, ритмічні, ЧСС - 72 уд/хв, артеріальний тиск (АТ) - 120/80 мм рт.ст., над легеньми - везикулярне дихання. За результатами біохімічного дослідження крові загальний холестерин складає 5,6 ммоль/л, глюкоза крові - 4,9 ммоль/л.

10 Згідно з корисною моделлю у пацієнта спочатку оцінюють ризик 10-річної смертності за шкалою SCORE. Виявлений ризик, 2 %, помірний (менш ніж 5 %). Далі для прогнозування індивідуального серцево-судинного ризику як генетичний предиктор ризику інфаркту міокарда, визначають генотип поліморфного маркера A1166C гена рецептора R1 до ангіотензину II. У хворого виявлений поліморфний генотип AC+CC. У хворого прогнозують ризик виникнення

15 інфаркту міокарда.

Приклад 3

Хворий К., середнього віку (54 роки). Скарги на періодичне підвищення артеріального тиску до 160/100 мм рт.ст.

20 Анамнез хвороби: протягом останніх 5 років пацієнт погладшав на 15 кг, має окружність талії 120 см. Палить до 1 пачки на день.

Об'єктивно: загальний стан задовільний. Аускультативно: тони серця звучні, ритмічні, ЧСС - 76 уд./хв., артеріальний тиск (АТ) - 140/80 мм рт.ст., над легеньми - везикулярне дихання. За результатами біохімічного дослідження крові загальний холестерин складає 4,5 ммоль/л. Глюкоза крові 4,6 ммоль/л.

25 Згідно з корисною моделлю у пацієнта спочатку оцінюють ризик 10-річної смертності за шкалою SCORE. Виявлений ризик 3 %, помірний, (менш ніж 5 %). Далі для прогнозування індивідуального серцево-судинного ризику як генетичний предиктор ризику інфаркту міокарда, визначають генотип поліморфного маркера A1166C гена рецептора R1 до ангіотензину II. У хворого виявлений поліморфний генотип AC+CC. У хворого прогнозують ризик виникнення

30 інфаркту міокарда.

У прикладах 2, 3 на підставі отриманих даних пацієнту рекомендовано модифікацію стилю життя - відмова від куріння, дієтичні рекомендації, збільшити обсяг фізичних навантажень до 2,5-5 часів на тиждень або 30-60 хвилин за добу більшість днів тижня.

Приклад 4

35 Хворий К., середнього віку, 52 роки. Скарги на дискомфорт в області серця. Анамнез хвороби: Палить до 1 пачки на день. Мати та батько страждали на ІХС - померли від інфаркту міокарда, пацієнт має обтяжену спадковість. Об'єктивно: загальний стан задовільний. Аускультативно: тони серця звучні, ритмічні, ЧСС - 68 уд./хв., артеріальний тиск (АТ) - 140/80 мм рт.ст., над легеньми - везикулярне дихання. Окружність талії складає 90см. За результатами

40 біохімічного дослідження крові загальний холестерин складає 5,2 ммоль/л. Пацієнту визначили рівень глюкози крові - 5,8 ммоль/л. Проведено тест з толерантності до глюкози: через 1 годину після цукрового навантаження рівень глюкози склав 6,0 ммоль/л, через 2 години - 8 ммоль/л. Діагностовано низька толерантність до глюкози.

45 Згідно з корисною моделлю у пацієнта спочатку оцінюють ризик 10-річної смертності за шкалою SCORE. Виявлений ризик 4 %, помірний (менш ніж 5 %). Далі для прогнозування індивідуального серцево-судинного ризику як генетичний предиктор ризику інфаркту міокарда, визначають генотип поліморфного маркера A1166C гена рецептора R1 до ангіотензину II. У хворого виявлений поліморфний генотип AC+CC. У хворого прогнозують ризик виникнення

50 інфаркту міокарда.

Оскільки у хворого (приклад 4) виявлений високий ризик виникнення інфаркту міокарда, рекомендовано модифікацію стилю життя: відмовитись від куріння, дієта, збільшити обсяг фізичних навантажень до 2,5-5 часів на тиждень або 30-60 хвилин за добу більшість днів тижня, призначити метформін для покращення толерантності до глюкози.

55 Технічний результат. Використання корисної моделі у медичній практиці забезпечить інтегральну оцінку традиційних факторів ризику за відомою шкалою SCORE та нових генетичних предикторів ризику та дозволить підвищити прогностичну цінність класичних систем оцінки, вірогідність прогнозу та ефективність лікувально-профілактичних засобів серед населення як молодого, так і середнього віку.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Спосіб стратифікації ризику гострого інфаркту міокарда при серцево-судинній патології, що включає проведення загальноприйнятих клініко-інструментальних досліджень, біохімічного дослідження крові, за молекулярно-генетичним тестуванням ДНК визначають генетичні предиктори ризику інфаркту міокарда у осіб молодого віку, який **відрізняється** тим, що спочатку у пацієнтів молодого та додатково середнього віку оцінюють 10-річний ризик серцево-судинної смертності за шкалою SCORE, при низькому або помірному ризику за шкалою SCORE у хворого як генетичний предиктор ризику інфаркту міокарда визначають генотип поліморфного маркера A1166C гена рецептора R1 до ангіотензину II, при наявності генотипу AC+CC поліморфного маркера A1166C прогнозують ризик виникнення гострого інфаркту міокарда.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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