



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **69518** (13) **U**  
(51) МПК (2012.01)  
**A61B 5/00**  
**G01N 33/49** (2006.01)  
**A61B 8/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2011 14556</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Кравчун Павло Григорович (UA),</b> <b>Лапшина Лариса Андріївна (UA),</b> <b>Глебова Оксана Вікторівна (UA),</b> <b>Прохоров Олександр Валентинович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>08.12.2011</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.04.2012</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,</b> пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.04.2012, Бюл.№ 8</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Євтушенко Тамара Григорівна, реєстр. №0</b>

**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПОСТІНФАРКТНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ З Q-ПОЗИТИВНИМ ІНФАРКТОМ**

**(57) Реферат:**

Спосіб прогнозування постінфарктної серцевої недостатності у хворих з Q-позитивним інфарктом включає дослідження крові. При цьому на першу добу розвитку інфаркту визначають показники кардіогемодинаміки та розраховують індекс відносної товщини стінок лівого шлуночка в плазмі венозної крові. Додатково визначають рівень ендотеліну-1. Одержане значення порівнюють з попередньо визначеним контролем і прогнозують розвиток постінфарктної серцевої недостатності.

**UA 69518 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до кардіології, і може бути використаною для прогнозування постінфарктної серцевої недостатності у хворих з Q-позитивним інфарктом.

Відомий спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності (СН) у постінфарктних хворих, при якому застосовують серійне (первинне - на 3-7 дні від початку інфаркту міокарда і повторне - через 2 місяці після інфаркту міокарда) визначення сироваткових рівнів мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) за допомогою імуноферментної тест-системи Peninsula Laboratories Inc., США [Crilley J. Left ventricular remodelling and brain natriuretic peptide after first myocardial infarction / J. Crilley, M. Farrer // Heart. - 2001. - Vol. 86. - P. 638-642]. Однак даний спосіб має певні недоліки: за даними клінічного дослідження PRIMA при серійному вимірюванні BNP і амінотермінального фрагмента його попередника (NT-proBNP) не було показано достовірного зниження частоти госпіталізації і смертності з приводу СН (у тому числі постінфарктної) у порівнянні з групою без серійного контролю рівнів цих маркерів [Biomarker-guided Therapy in Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / G. Felker, V. Hasselblad, A. Hernandez [et al] // Amer. Heart J. - 2009. - Vol. 158. - P. 422-430]. Також відомо, що BNP має коротший період напіввиведення із системної циркуляції та значно нижчу толерантність до температурних коливань, ніж NT-proBNP [Januzzi J. An International Consensus Statement Regarding Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing: The International NT-proBNP Consensus Panel / James Januzzi, A. Mark Richards // Amer. J. Cardiol. - 2008. - Vol. 101 (Suppl. 3A). - P. S369-S377].

Відомий також спосіб прогнозування розвитку СН у хворих, які перенесли інфаркт міокарда з патологічним зубцем Q, котрий включає однократний вимір в гостру фазу інфаркту міокарда концентрації амінотермінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду в сироватці крові. При його значеннях, що перевищують граничне значення - 1120 нмоль/мл, прогнозують розвиток серцевої недостатності [Пат. №56373 Україна, МПК G01N 33/49. Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих, які перенесли інфаркт міокарда з патологічним зубцем Q / Багрий А.Е., Щукіна О.В., Воробйов А.С.; Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. - З. №u201008362; заявл. 05.07.2010; опубл. 10.01.2011, Бюл. №1].

Даний спосіб прогнозування постінфарктної серцевої недостатності у хворих з Q-позитивним інфарктом є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за найближчий аналог

В основу корисної моделі поставлено задачу розширення арсеналу способів для прогнозування післяінфарктної серцевої недостатності у хворих з Q-позитивним інфарктом.

Задача, яку поставлено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі прогнозування постінфарктної серцевої недостатності у хворих з Q-позитивним інфарктом, який включає дослідження крові для виявлення прогностичних критеріїв та їх кількісних значень, згідно з корисною моделлю, хворому на першу добу розвитку інфаркту міокарда визначають показники кардіогемодинаміки ехокардіографічним дослідженням та, при значенні розрахованого індексу відносної товщини стінок лівого шлуночка 2H/D більше 0,45, додатково в плазмі венозної крові імуноферментним методом визначають рівень ендотеліну-1, одержане значення порівнюють з попередньо визначеним контролем, розвиток постінфарктної серцевої недостатності прогнозують при прирості рівня ендотеліну-1 в порівнянні з контролем в 2 та більше разів.

Технічний ефект корисної моделі обумовлений тим, що при гострому інфаркті міокарда активується система кардіального ендотеліну і відбувається збільшення рівня ендотеліну-1 [White M., Rouleau J.L., Hall C. et al. Changes in vasoconstrictive hormones, natriuretic peptides and left ventricular remodeling soon after anterior myocardial infarction // Am. Heart J. - 2001. - Dec., N 142(6). - P. 1056-64.; Cernacek P., Stewart D.J., Monge J.C., Rouleau J.L. The endothelin system and its role in acute myocardial infarction // Can. J. Physiol. Pharmacol. - 2003. - Jun. N 81(6). - P. 598-606.; Doggrell S.A. The endothelin system and its role in acute myocardial infarction // Expert Opin. Ther. Targets. - 2004. - Vol.8, N 3. - P.191-201], відмічається позитивна кореляція між рівнем ендотеліну-1, глибиною некротичного ураження й ускладненим перебігом інфаркту міокарда [Клиническая значимость показателей эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и гемостаза у больных инфарктом миокарда / Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Каретникова В.Н. и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия, 2007. - №2. - С. 28-33; Сыволап В.Д., Пивоваров С.Н., Сыволап В.В. Уровень эндотелина-1 при осложненном течении инфаркта миокарда // Врачебное дело. Лікарська справа, 2002. - №2. - С. 139-140] та достовірна позитивна кореляція між транскардіальною екскрецією ендотеліну-1 при гострому інфаркті міокарда та кінцево-діастолічним об'ємом лівого шлуночка через місяць після гострого інфаркту міокарда [Tsutamoto T., Wada A., Hayashi M. et al. Relationship between transcatheter gradient of

endothelin-1 and left ventricular remodeling in patients with first anterior myocardial infarction // Eur. Heart J. - 2003. - Feb. N 24(4). - P. 294-296].

Спосіб виконують наступним чином: хворому на першу добу розвитку інфаркту міокарда визначають показники кардіогемодинаміки ехокардіографічним дослідженням. При значенні розрахованого індексу відносної товщини стінок лівого шлуночка 2H/D більше 0,45 додатково в плазмі венозної крові імуноферментним методом визначають рівень ендотеліну-1. Одержане значення порівнюють з попередньо визначеним контролем. Розвиток постінфарктної серцевої недостатності прогнозують при прирості рівня ендотеліну-1 в порівнянні з контролем в 2 та більше разів.

Ефективність способу доказана експериментально.

Обстежено 52 хворих з гострим Q-інфарктом міокарда, що знаходилися у відділенні інтенсивної терапії, потім - в інфарктному відділенні. Серед обстежених було 30 (57 %) чоловіків і 22 (43 %) жінки, середній вік склав  $64,5 \pm 4,8$  років. Тривалість ішемічної хвороби серця (ІХС) склала  $4,2 \pm 1,6$  років, стенокардія II-III функціонального класу (ФК) до інфаркту відзначалася у 34 (65,3 %) хворих, гіпертонічна хвороба - у 42 (80,7 %), цукровий діабет - у 17 (32,6 %), раніше гострий інфаркт міокарда (ГІМ) перенесли 12 (23 %) хворих. За локалізацією передній ГІМ був діагностований у 29 (55,7 %) хворих, задній - у 23 (44,2 %) пацієнтів. Хронічна серцева недостатність (ХСН) II ФК спостерігалася в 47 (90,4 %), III ФК - у 5 (9,6 %) хворих. У гострому періоді інфаркту міокарда й у наступному постінфарктному періоді хворі одержували терапію у відповідності зі стандартами лікування хворих, які перенесли ГІМ (тромболітики за показниками, антикоагулянти, дезагреганти, нітрати,  $\beta$ -адреноблокатори, ІАПФ, верошпірон, статини). Тривалість спостереження склала 89-93 дня, спеціальні дослідження проводилися в першу - другу добу ГІМ і через 3 місяці від його розвитку. Контрольну групу склали 14 практично здорових осіб у віці від 39 до 47 років.

Визначення рівня ендотеліну-1 у плазмі венозної крові проводилося імуноферментними наборами реактивів "Endothelin-1" DRG (США) на апараті "StatFax 303 Plus". Ехокардіографічне дослідження проводилося в двомірному і М-модальному режимах на апараті "Ultima pro 30" (Україна) з визначенням кінцево-систолического і кінцево-діастолічного об'ємів (КСО, КДО) з використанням методу Simpson, виходячи з цих значень, розраховувалася фракція викиду (ФВ). За формулою Perm Convention визначалася маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) з наступним підрахунком індексу ММЛШ (ІММЛП). Для оцінки постінфарктного ремоделювання розраховувалися індекс сферичності (ІСЛШ), індекс відносної товщини стінок лівого шлуночка (H/D), кінцево-діастолічний міокардіальний стрес (МСЛШ).

Статистична обробка проводилася методом визначення дискриптивних показників: медіани (Mediana) і середнього значення (Mean) як мір положення, стандартного відхилення верхнього (UQ) і нижнього (LQ) кuartілей розподілу як міри розсіювання. Для визначення відмінностей між групами використовувалися критерії Вілкоксона, Колмогорова-Смирнова, Манна-Уїтні. Вірогідність розходжень визначалася методом Фішера.

Розподіл хворих інфарктом міокарда в залежності від вихідного рівня ендотеліну-1 проведено за допомогою методу кластерного аналізу, відповідно до якого виділені 3 групи, що характеризувалися визначеними інтервалами значень Mean, Mediana, LQ, UQ ендотеліну-1.

Були виділені наступні групи:

1-а група (15 хворих) - кластер 1, значення ендотеліну-1 склали: Mean - 17,05 нг/мл, Mediana - 17,07 нг/мл, LQ - 15,74 нг/мл, UQ - 18,47 нг/мл;

2-а група (19 хворих) - кластер 2, відповідає наступним рівням ендотеліну-1: Mean - 22,8 нг/мл, Mediana - 21,75 нг/мл, LQ - 20,69 нг/мл, UQ - 26,1 нг/мл;

3-я група (18 хворих) - кластер 3, показники ендотеліну-1 склали: Mean - 10,71 нг/мл, Mediana - 11,08 нг/мл, LQ - 8,48 нг/мл, UQ - 12,35 нг/мл.

Слід зазначити, що всі представлені значення рівнів ендотеліну-1 перевищували показники норми, у тому числі в 3-й групі з більш низькими в порівнянні з 1-ю і 2-ю групами вихідними значеннями пептиду.

Був проведений аналіз кратності збільшення рівнів ендотеліну-1 в порівнянні з контролем. При гострому інфаркті міокарда в 1-й групі медіанний рівень ендотеліну-1 підвищувався в 1,8 разів, у 2-й групі - у 2,4 рази, у 3-й групі - у 1,13 разів.

Через 3 місяці після ГІМ відбувалося зниження рівня ендотеліну-1 у трьох кластерних групах, показники Mean, Mediana, UQ, LQ складали: в 1-й групі 12,21; 12,11; 8,16; 14,7 нг/мл ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$  у порівнянні з вихідними значеннями), у 2-й групі - 17,14; 17,52; 15,11; 19,8 нг/мл ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,04$ ,  $p < 0,05$ ), у 3-й групі - 10,14; 10,18; 8,64; 12,6 нг/мл ( $p < 0,05$  усіх показників у порівнянні з вихідними значеннями). Однак, якщо в 3-й групі з вихідним

низьким значенням ендотеліну-1 відбувалася нормалізація медіан, то в 1-й і 2-й групах медіанний рівень ендотеліну-1 залишався високим, у 1,3 і 1,88 разів перевищуючи норму.

Ехокардіографічне обстеження групи контролю дозволило встановити наступні показники кардіогемодинаміки за значеннями Mean, Mediana, LQ і UQ: КДО лівого шлуночка 118; 119; 91; 128 мл; КСО лівого шлуночка 49,4; 48,6; 38,4; 50,1 мл; ІММЛШ 168,4; 164,5; 142,3; 170,3 г; ФВ 58,6; 57,1; 52; 60,1 %; ІСЛШ 0,57; 0,58; 0,50; 0,60 %; 2H/D 0,4; 0,39; 0,28; 0,45; МСЛШ 142; 139; 124; 157 кПа.

В усіх групах медіанні значення ЕхоКГ-показників у перші дні ГІМ вірогідно відрізнялися від норми, складаючи в 1-й, 2-й, 3-й групах за рівнем КДО ЛШ - 130,8; 139,4; 139,2 мл ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ), КСО ЛШ - 58,96; 61,6; 60,9 мл ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,006$ ), ММЛШ - 200,74; 198,65; 200,35 г ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ), ФВ - 43,1; 42,4; 41,4 % ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ), ІСЛШ - 0,65; 0,653; 0,64 % ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ), 2H/D - 0,56; 0,55; 0,57 ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ), МСЛШ - 160,06; 164,5; 156,8 кПа ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ).

Через 3 місяці після перенесеного інфаркту міокарда медіанні рівні КДО ЛШ, КСО ЛШ мали тенденцію до зниження в 1-й і 3-й кластерних групах ( $p < 0,05$  при порівнянні КДО, КСО в зазначених групах), у пацієнтів з найбільш високими вихідними значеннями ендотеліну-1 спостерігалася достовірне збільшення медіан КДО і КСО в порівнянні з гострим періодом інфаркту міокарда ( $p = 0,02$ ,  $p < 0,01$ ). Одночасно спостерігалася збільшення медіан ФВ у всіх трьох групах: у 1-й групі ФВ збільшувалася на 14,15 %, у 2-й - на 4,48 %, у 3-й - на 16,18 %.

Звертав увагу менший приріст скорочувальної здатності міокарда в групі із вихідним максимальним рівнем ендотеліну-1 у порівнянні з пацієнтами із вихідними середніми і низькими значеннями пептиду. Медіанні значення ІСЛШ, 2H/D у 1-й і 3-й групах через 3 місяці після перенесеного інфаркту міокарда практично не змінювалися, у групі хворих з початковим високим значенням ендотеліну-1 відбувалася достовірне збільшення цих показників ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ). Відомо, що збільшення 2H/D  $> 0,45$  є ознакою дилатаційного типу гіпертрофії лівого шлуночка, і якщо в 1-й і 3-й групах спостерігалася чітка тенденція до його зниження і нормалізації геометрії лівого шлуночка після перенесеного інфаркту, то в 2-й групі збільшення індексу 2H/D вказувало на прогресування дилатаційного процесу, що в сполученні зі збільшенням ІСЛШ демонструє тенденцію до придбання серцем сферичної форми. Аналогічним чином мінявся медіанний показник МСЛШ, що у 1-й і 3-й групах через 3 місяці після перенесеного інфаркту залишався вище норми, але не мінявся в порівнянні з вихідними значеннями, у 2-й групі спостерігалася достовірне збільшення медіани міокардіального стресу ( $p < 0,03$ ). Таким чином, у 1-й і 3-й групах спостерігалася достовірна тенденція до зменшення розмірів порожнини лівого шлуночка, збереження більш вигідної циліндричної форми, збільшенню скорочувальної функції міокарда і стабілізації міокардіального стресу, що сполучалося зі зниженням ступеня ендотеліальної дисфункції через 3 місяці після перенесеного інфаркту. Така динаміка може бути зв'язана як з позитивним процесом, що відбувається безпосередньо в міокарді (зменшення ішемії, гіпоксії, поліпшення метаболізму), так і з поліпшенням периферичного кровообігу. В 2-й групі з вихідним найбільш високим рівнем ендотеліну-1 через 3 місяці після перенесеного інфаркту міокарда прогресували дилатація порожнини лівого шлуночка, ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка, перехід до гемодинамічно не вигідної сферичної форми шлуночка, спостерігався ріст міокардіального стресу і стабілізація зниженої скорочувальної здатності лівого шлуночка. У цій групі до кінця періоду спостереження визначалися більш високі рівні ендотеліну-1, чим у 1-й і 3-й кластерних групах, тобто зберігалася більш виражена активність ендотеліальної дисфункції.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади.

#### Приклад 1

У хворого С, 59 років, при надходженні в клініку був встановлений діагноз першого інфаркту міокарда з патологічним зубцем Q передньої стінки лівого шлуночка, клас Killip 2. При надходженні у пацієнта не було симптомів хронічної СН як в анамнезі так і на момент огляду. В першу добу від початку інфаркту міокарда у хворого імуноферментним методом визначили рівень ендотеліну-1 у плазмі венозної крові, який у порівнянні з контролем збільшився в 1,4 рази. Після проведення ехокардіографічного дослідження був розрахований індекс відносної товщини стінок лівого шлуночка, який дорівнював 0,34. Хворому було призначено стандартну лікувальну терапію, згідно з існуючими рекомендаціями. Пацієнт протягом 3-х місяців регулярно приймав рекомендовану терапію в повному обсязі, спостерігався в клініці. Через 3 місяці після перенесеного інфаркту міокарда у хворого при повторному обстеженні ніяких клінічних проявів СН не було.

#### Приклад 2

Хворий В., 64 років, надійшов у відділ невідкладної кардіології, де було діагностовано перший інфаркт міокарда з патологічним зубцем Q передньої стінки лівого шлуночка, клас Killip 3. В першу добу від початку інфаркту міокарда у хворого імуноферментним методом визначили рівень ендотеліну-1 у плазмі венозної крові, який у порівнянні з контролем збільшився в 2,7 разів. Після проведення ехокардіографічного дослідження був розрахований індекс відносної товщини стінок лівого шлуночка, який дорівнював 0,68. Хворому було призначено стандартну лікувальну терапію. Через 3 місяці після інфаркту міокарда при повторному обстеженні у хворого визначені клінічні прояви СН, які відповідали 3-му функціональному класу СН за класифікацією NYHA.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування постінфарктної серцевої недостатності у хворих з Q-позитивним інфарктом, що включає дослідження крові для виявлення прогностичних критеріїв та їх кількісних значень, який **відрізняється** тим, що хворому на першу добу розвитку інфаркту міокарда визначають показники кардіогемодинаміки ехокардіографічним дослідженням та, при значенні розрахованого індексу відносної товщини стінок лівого шлуночка  $2H/D$  більше 0,45, додатково в плазмі венозної крові імуноферментним методом визначають рівень ендотеліну-1, одержане значення порівнюють з попередньо визначеним контролем і розвиток постінфарктної серцевої недостатності, прогнозують при прирості рівня ендотеліну-1 в порівнянні з контролем в 2 та більше разів.

---

Комп'ютерна верстка А. Рябко

---

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