



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **70137** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
A61B 1/267 (2006.01)
A61B 8/02 (2006.01)
A61B 10/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2011 14020	(72) Винахідник(и): Герич Петро Романович (UA), Островський Микола Миколайович (UA), Яцишин Роман Іванович (UA)
(22) Дата подання заявки: 28.11.2011	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.05.2012	(73) Власник(и): Герич Петро Романович, вул. Глібова, 24а, кв. 54, м. Івано-Франківськ, 76008 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2012, Бюл.№ 10	

(54) ДІАГНОСТИКА КОМОРБІДНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики коморбідної ішемічної хвороби серця у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень включає проведення лабораторних, інструментальних, загальноклінічних досліджень. Лабораторні дослідження включають забір периферійної крові і проведення тесту методом імунофлуоресценції. Інструментальні дослідження включають проведення ЕКГ, спірографії та коронарографії. Потім визначають електрокардіографічні ознаки коронарної недостатності та оклюзію коронарних судин. Після цього діагностують коморбідну ішемічну хворобу серця.

UA 70137 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема стосується впровадження в діагностику і клінічну практику нової нозологічної форми (варіанту) ішемічної хвороби серця (ІХС), а саме, коморбідної ішемічної хвороби серця у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

На сьогодні ХОЗЛ розглядається як хронічне дифузне неалергійне запалення бронхів, паренхіми легень і судин у клінічній картині якої домінує обструктивний тип дихальної недостатності з системними наслідками та супутніми захворюваннями. Отримані в останні роки результати наукових досліджень дали змогу з новітніх позицій дати характеристику патологічним морфо-функціональним змінам, які відбуваються в організмі хворого на ХОЗЛ. Ключовим елементом прогресування захворювання є тісний взаємозв'язок з уточненням ролі імунологічного дисбалансу на різних етапах патологічного процесу в бронхолегеновому комплексі (Роль системних маркерів запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію/колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень., Т.О. Перцева, Л.І. Конопкіна, 2010).

В останні роки широко обговорюються системні екстрапульмональні ефекти (прояви, реакції, наслідки) ХОЗЛ, які обтяжують його перебіг, і є важливою частиною "причинного патогенетичного кола". На думку провідних вчених сучасності, розвиток позалегенових ефектів ХОЗЛ має важливе клінічне і прогностичне значення (Фещенко Ю.І., Гаврисюк В.К., Моногарова Н.Е. Идиопатические интерстициальные пневмонии: классификация, дифференциальная диагностика // Укр. пульмонолог. журнал. - 2007. - № 2. - С. 5-11.). Системні прояви ХОЗЛ часто виражені якраз із боку серцево-судинної системи. Одними із потенційних системних проявів ХОЗЛ розглядається кардіоваскулярна патологія, зокрема важливе місце займають ушкодження ендотелію з розвитком ендотеліальної дисфункції, атеросклероз із формуванням ІХС, артеріальна гіпертензія, а в подальшому і розвиток хронічного легеневого серця, кардіоміопатії. Сумісний перебіг ХОЗЛ і ІХС найбільш поширений серед населення старших вікових груп і в сукупності складають більше 50 % у структурі смертності. Поєднання цих нозологічних форм входить в поняття "кардіореспіраторна патологія". Із збільшенням віку частота розвитку поєднаної кардіореспіраторної патології зростає і коливається від 12,6 до 84 % від усіх випадків ІХС. Таке поєднання патологічних станів у пацієнта (наприклад ХОЗЛ і ІХС) веде до формування синдрому "взаємного обтяження" з відповідними клінічними особливостями перебігу, які зумовлюють новий підхід до діагностики і, особливо, тактики лікування такої категорії хворих. Вперше поняття кардіореспіраторна патологія було сформовано в 60-ті роки ХХ-го століття, а в подальшому стало прерогативою радянських вчених. Висловлюється припущення, що власне персистуюче запалення, яке характерне для ХОЗЛ, вкладає вагомий внесок у патогенез серцево-судинних захворювань, зокрема, ІХС.

Основними механізмами патогенезу синдрому "взаємного обтяження" у хворих із поєднаною КРП є зміни реологічних властивостей крові і підвищення гемостатичного та зниження фібринолітичного потенціалу її, що сприяє порушенням мікроциркуляції в легенях і міокарді, вентиляційній, гемодинамічній, а пізніше - і тканинній гіпоксії, особливо при періодичній активації запального процесу в бронхіальному дереві.

Питання характеру загально-клінічних, імунологічних і структурно-функціональних порушень при ІХС, яка розвинулася на тлі ХОЗЛ, особливо при дестабілізації його перебігу, широко вивчаються, однак узгодженої думки щодо критеріїв і методів діагностики даних порушень до цього часу не вироблено. Отже, на сьогодні залишається актуальним питання діагностики коморбідної ІХС у хворих із ХОЗЛ.

Згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим із ІХС: стабільна стенокардія напруги I-IV ФК, наказ МОЗ України від 03.07.2006 р. № 436, ІХС визначається як гостре або хронічне ураження серця, викликане зменшенням або припиненням доставки крові до міокарда в зв'язку з атеросклеротичним процесом в коронарних судинах, що призводить до невідповідності між коронарним кровообігом та потребою міокарда в кисні. Клінічна класифікація ІХС включає п'ять клінічних форм з великою кількістю підформ. Такими формами ІХС є наступні: раптова коронарна смерть; стенокардія (стабільна стенокардія напруги, нестабільна стенокардія); гострий інфаркт міокарда; кардіосклероз; безбольова форма ІХС.

В наведеному протоколі надання медичної допомоги хворим із ІХС визначені клінічна симптоматика, діагностичні критерії функціонального класу, обов'язкові і додаткові дослідження та лікування стабільної стенокардії напруги. Водночас недостатня ефективність медикаментозного лікування коморбідної ІХС у хворих, що хворіють на ХОЗЛ, вимагає нових підходів до вибору програми діагностики і лікування.

В основу корисної моделі поставлена задача створити спосіб діагностики коморбідної ішемічної хвороби серця у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень, у якому

завдяки комплексному проведенню досліджень діагностують коморбідну ІХС у хворих із ХОЗЛ, що зменшить перспективи ризику розвитку загрозливих для життя ускладнень такого поєднання патологій.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб діагностики коморбідної ішемічної хвороби серця у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень, що включає проведення лабораторних, інструментальних, загально-клінічних досліджень, у якому, згідно з корисною моделлю, лабораторні дослідження включають забір периферійної крові і проведення тесту методом імуофлуоресценції з застосуванням моноклональних антитіл, інструментальні дослідження включають проведення ЕКГ, спірографії та коронарографії, визначають електрокардіографічні ознаки коронарної недостатності та оклюзію коронарних судин та діагностують коморбідну ішемічну хворобу серця.

Дослідження кардіоваскулярних ефектів, які проведені нами у хворих із хронічною бронхолегеневою патологією, і носять системний характер (ХОЗЛ), дозволили виділити наступні клініко-анамнестичні критерії коморбідності ІХС: тривалість перебігу ХОЗЛ перевищує в 1,3-1,5 рази і більше строки ІХС; середній вік хворих (переважно до 55 років); частіша верифікація у жінок; скарги на типовий біль за грудиною; зв'язок болю з фізичним навантаженням; зникнення болю після припинення навантаження або прийому нітрогліцерину; поєднання нападів типової стенокардії з вираженою задишкою (спостерігалися у 71 % хворих).

Лабораторно-інструментальні критерії коморбідності ІХС:

- електрокардіографічні ознаки коронарної недостатності, які виявлялися при реєстрації ЕКГ в спокою, або при стрес-ЕКГ; горизонтальна або косонисхідна депресія сегменту ST більше 1 мм від ізолінії через 80 мс після точки J, "німі" епізоди депресії сегменту ST; порушення ритму серця в спокою і при Холтерівському моніторингу ЕКГ; позитивні результати ергометричних тестів: велоергометрії і тредміл-тесту (висока і середня індивідуальна толерантність до фізичного навантаження зареєстрована у 86 % пацієнтів, низька толерантність - у 14 % хворих); рівень фізичного навантаження корелює з ОФВ₁, зменшення показників часової частини варіабельності ритму серця і перевага симпатичного впливу вегетативної нервової системи; наявність ехокардіографічних і доплерографічних ознак діастолічної дисфункції лівих і правих відділів серця і ремоделювання міокарда лівого шлуночка; слабка вираженість оклюзійного ураження коронарних судин за даними коронарографії; відсутні або слабковиражені ознаки атеросклерозу в артеріях екстракраніального відділу головного мозку, судин кінцівок і нирок; позитивний тест на ендотеліязалежну дисфункцію периферійних артерій менше 8 %; загальний холестерин більше 5,34±1,98 ммоль/л; ЛПВЩ - 0,98±0,4 ммоль/л і менше; ЛПНЩ - 3,32±1,4 ммоль/л і більше; тригліцериди - 2,21±1,34 ммоль/л і більше; рівні тропоніну Т менше, ніж 6 нг/мл і тропоніну І менше, ніж 15 нг/мл; доказана імуносупресія Т-клітинної ланки імунітету (CD3+ лімфоцитів 48,09±3,08 і менше, CD4+ лімфоцитів 29,10±2,97 % і менше, CD8+ лімфоцитів 13,51±0,71 і менше, CD16 лімфоцитів 13,51±0,71 і менше; CD22+ лімфоцитів 19,96±0,43 % і менше); - підвищення активіційних реакцій ІПО47 (HLA-DR) - лімфоцитів до 15,08±1,22 % і зменшення вмісту субпопуляцій тимоцитів та активованих лімфоцитів CD150+ (ІПО3+) до 4,78±0,32 і менше; вміст продуктів метаболізму оксиду азоту (нітратів (NO)₃/нітритів (NO)₂ в бронхоальвеолярній рідині (15,25±1,13) мкмоль/л і більше, у сироватці крові - (9,72±1,93) мкмоль/л і більше; високий вміст прозапальних цитокінів (збільшення концентрацій ІЛ-6 у середньому в 11,49 рази, TNF-α - в 48,1 рази, INF-γ - в 31,3 рази, С-реактивний білок (СРБ) - у 3 рази).

Сполучений перебіг ХОЗЛ і коморбідної ІХС веде до зменшення об'ємних показників лівого та правого шлуночків і зміни швидкісних і часових параметрів їх діастолічної функції. При приєднанні до ХОЗЛ коморбідної ІХС порушення функції і структурні зміни в лівих і правих відділах серця взаємозв'язані, і ведуть до розвитку право- або лівошлуночкової недостатності. Основними чинниками таких змін виступають обструктивні процеси в бронхоальвеолярному комплексі, гіпоксемія, ішемічні розлади в міокарді, системне запалення, що проявляється порушеннями цитокінового балансу в бік активації і збільшенням рівнів системних маркерів запалення, тривалість коморбідної ІХС і вік хворих. Коморбідна ІХС у хворих із загостренням ХОЗЛ II-III ст. є чинником ризику розвитку лівошлуночкової недостатності, що значно погіршує прогноз перебігу хвороби. Виявлені зміни можуть бути предикторами дестабілізації перебігу ІХС, що дозволить використовувати випереджувальну лікувальну тактику з метою профілактики загрозливих для життя ускладнень з боку серцево-судинної системи.

Концептуально розвиток коморбідної ІХС у хворих на ХОЗЛ виглядає наступним чином. Тривала дія чинників ризику розвитку ХОЗЛ веде до активації клітинного та гуморального імунітету. Порушення імунітету супроводжується зниженням рівнів Т-лімфоцитів і імуноглобулінів М, підвищенням вмісту ЦІК і аутоантитіл, рідше IgG, медіаторів міжклітинної

взаємодії - цитокінів і факторів росту пептидної природи, сприяє активації лімфоцитів і підвищує їх готовність до Fas-залежного апоптозу. Продукція прозапальних цитокінів у міокарді хворих ІХС корелює з вираженістю лімфоцитарної інфільтрації і інтенсивністю процесів апоптозу. Апоптоз є мембрано-залежним, енергозатратним і енергоємним процесом програмованої смерті клітин індукований ішемією, який асоціюється з експресією специфічних рецепторів Fas/APO-I, реперфузією, цитокінами, нейрогормонами. На пізніх стадіях розвитку ХОЗЛ вичерпується адаптивний механізм обмеження впливу потенційних індукторів апоптозу на Fas/APO-I рецептори, що веде до потенціювання міокардіальної цитотоксичності $TNF-\alpha$ і Fas/APO-I і розвитку слабкості серцевого м'язу із-за розвитку склеротичних змін в міокарді. Крім того, при ІХС на тлі ХОЗЛ виявлено підвищення рівнів маркерів запалення, встановлена кореляція їх з тяжкістю захворювання. У хворих із ХОЗЛ коморбідна ІХС розвивається в більш ранньому віці і характеризується втягненням у патологічний процес дистального судинного русла.

Вищевказані і інші чинники (ліпідні атеросклерозні утворення, активація фібринолітичних агентів, лізис фібринної стромы ліпідних атеросклерозних утворень) створили передумови необхідності розробки діагностичних критеріїв коморбідної ІХС і хворих із ХОЗЛ. Згідно з нашим визначенням, "коморбідна ІХС" - це форма (варіант) ІХС, яка розвивається на тлі системного запального процесу, зокрема ХОЗЛ, в переважній більшості в осіб жіночої статі, проявляється специфічними клінічними ознаками (типова або атипова локалізація болю в поєднанні з вираженою задишкою), вираженими змінами імунного статусу та ліпідного обміну, характерними змінами на ЕКГ, структурними ознаками ремоделювання міокарда, що супроводжується погіршенням функціонального резерву серця.

Запропонований спосіб здійснюють наступним чином.

Визначення популяційного і субпопуляційного складу лімфоцитів периферійної крові проводили за ідентифікацією диференційованих антигенів у тесті імунофлуоресценції з застосуванням моноклональних антитіл, які належать до кластерів диференціації, виробництва ЗАТ "Сорбент-Сервіс" (Москва, Росія). Препарати досліджували в люмінесцентному мікроскопі, оснащеному фазово-контрастним пристосуванням "Люмам-ІЗ". В роботі використовували наступні моноклональні антитіла: до маркеру загальної популяції Т-лімфоцитів - CD3+, до маркеру Т-хелперів - CD4+, до маркеру Т-цитотоксичних лімфоцитів (супресорів) - CD8+, до маркеру нормальних кілерів - CD16+, до маркеру зрілих В-лімфоцитів - CD22+ (суперродина Ig). Імунофенотипування субпопуляцій лімфоцитів: CD150+(ІПО3+), ІПО47+(HLA-DR+) проводили з використанням моноклональних антитіл, дані клітини виділяли з периферійної крові за методом Л.Б. Хейфец, В.Ф. Абалкіна (1973).

Приклад 1. Хворий А. 62 р., діагноз: хронічне обструктивне захворювання легень, II ст., помірна тяжкість, фаза інфекційного загострення. Перибронхіальний пневмосклероз. Емфізема легень. ЛН-II ст.

ІХС, стабільна стенокардія напруги, ФК II, НК I.

При поступленні пацієнт скаржиться на задишку, кашель з виділенням мокроти жовто-зеленого кольору, підвищення температури тіла, пітливість.

За клініко-анамнестичними даними відомо, що даний пацієнт хворіє на ХОЗЛ близько десяти років, чотири роки тому назад, вперше почав подавати скарги з боку серцево-судинної системи, зокрема на біль та важкість за грудиною при посиленні фізичного навантаження, серцебиття та перебої в роботі серця, підвищену втомлюваність.

Аускультативно: над легеньми дихання везикулярне з жорстким відтінком, множинні сухі розсіяні свистячі хрипи. ЧД - 20/хв. ЗАК: ШОЕ - 24 мм/год., лейкоцитоз з нейтрофільним зсувом вліво, вміст продуктів метаболізму оксиду азоту (нітратів (NO_3)/нітритів (NO_2)) в сироватці периферійної крові склав - 3,75 мкмоль/л, а в бронхоальвеолярній рідині склав 5,32 нмоль/мг. При проведенні ФБС: ідентифіковане яскраво виражене гнійне запалення, без ознак атрофії слизової оболонки бронхів. Рентгенологічно: визначається перибронхіальний та периваскулярний пневмосклероз, корені легень структурні, поширені, спірографічно: ЛН-II ст. по змішаному типу.

ЕКГ: ритм синусовий правильний, ЧСС - 87/хв. Вольтаж збережений. Електрична вісь серця відхилена вліво. Помірна гіпертрофія лівого шлуночка. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса.

ЕхоКС: незначна легенева гіпертензія, гіпертрофія лівого шлуночка, артокардіосклероз, регургітація на трикуспідальному клапані - +.

Проводилася комплексна терапія у визначених дозах із включенням антибактеріальних етіотропних середників, статинів, протизапальних, бронхолітичних, муколітичних, антистенокардитичних груп препаратів.

В динаміці розвиток коморбідної ІХС з урахуванням змін у серцево-судинній системі: хронічне обструктивне захворювання легень, II ст., помірна тяжкість, фаза інфекційного загострення. Перибронхіальний пневмосклероз. Емфізема легень. ЛН-II ст. ІХС, стабільна стенокардія напруги, ФК II, НК I.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 Спосіб діагностики коморбідної ішемічної хвороби серця у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень, що включає проведення лабораторних, інструментальних, загально-клінічних досліджень, який **відрізняється** тим, що лабораторні дослідження включають забір периферійної крові і проведення тесту методом імунофлуоресценції з застосуванням моноклональних антитіл, інструментальні дослідження включають проведення ЕКГ, спірографії та коронарографії, визначають електрокардіографічні ознаки коронарної недостатності та оклюзію
- 15 коронарних судин та діагностують коморбідну ішемічну хворобу серця.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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