



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118830** (13) **C2**
(51) МПК
G01N 33/50 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

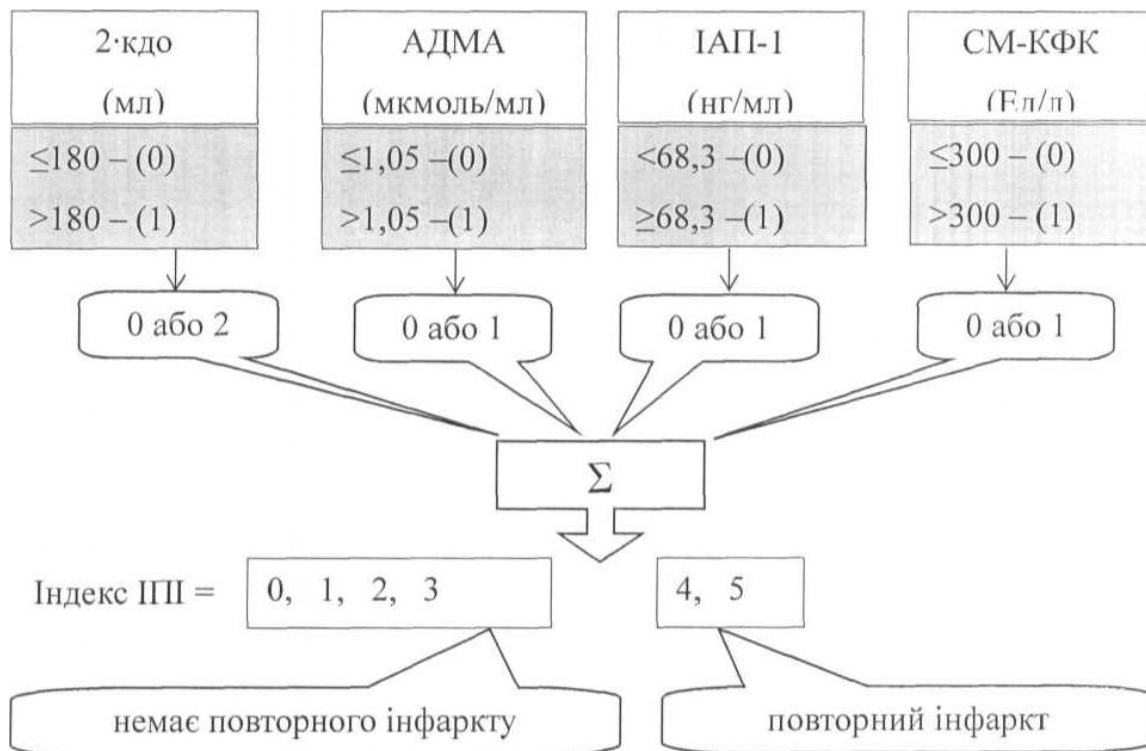
<p>(21) Номер заявки: а 2018 06260</p> <p>(22) Дата подання заявки: 04.06.2018</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 11.03.2019</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 10.10.2018, Бюл.№ 19</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.03.2019, Бюл.№ 5</p>	<p>(72) Винахідник(и): Мінухіна Діана Валеріївна (UA), Бабаджан Володимир Данилович (UA), Кравчун Павло Григорович (UA), Арсен'єв Олександр Володимирович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)</p> <p>(74) Представник: Голданська Анна Вадимівна</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: RU 2424531 C1, 20.07.2011 Кельмамбетова З.Р. Динамика уровней фактора Виллебранда и ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 у больных с инфарктом миокарда на фоне сахарного диабета. Тезисы российского национального конгресса кардиологов, 24-26 сентября 2014 г., Казань, С. 226 Березин А. Е. Клиническое и прогностическое значение биологических маркеров в стратификации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (обзор литературы). Український медичний часопис, № 6(80), 2010, С. 79-85 Заикина Т. С. И др. Прогнозирование тромботических осложнений у больных с острым инфарктом миокарда и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена. Актуальные вопросы полиморбидной патологии в клинике внутренних болезней, 5-я межд. научно-практическая конференция, Белгород, 19 апреля 2013, С. 40 Дупляков Д. В. и др. Рациональный подход к оценке размера инфаркта миокарда. Кардиология, 2013, Т. 53, №. 4, С. 69-75 He H. et al. A novel metabolic balance model for describing the metabolic disruption of and interactions between cardiovascular-related markers during acute myocardial infarction. Metabolism, 2013, Т. 62, №. 10. С. 1357-1366</p>
---	--

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ПОВТОРНОГО Q-ПОЗИТИВНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ХВОРИХ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

UA 118830 C2

(57) Реферат:

Винахід стосується медицини, а саме кардіології та ендокринології, і може бути використаним для прогнозування розвитку повторного Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу, при якому на першу добу інфаркту міокарда визначають кінцевий діастолічний об'єм - КДО, концентрації асиметричного диметиларгініну - АДМА, інгібітора активатора плазміногену 1 типу - ІАП-1 та СМ-фракції креатинфосфокінази - СМ-КФК; потім всі кількісні показники перетворюють у дихотомічні: КДО \leq 180 мл дорівнює: 0 балів, КДО $>$ 180 мл - 1 бал, АДМА \leq 1,05 мкмоль/л - 0 балів, АДМА $>$ 1,05 мкмоль/л - 1 бал, ІАП-1 $<$ 68,3 нг/мл - 0 балів, ІАП-1 \geq 68,3 - 1 бал, СМ-КФК \leq 300 Од/л - 0 балів, СМ-КФК $>$ 1- 1 бал та на основі цих показників розраховують бальний індекс імовірності повторного інфаркту - Індекс ІПІ за формулою: Індекс ІПІ = 2"КДО"+"АДМА"+"ІАП-1"+"СМ-КФК", і якщо Індекс ІПІ $>$ 3, прогнозують розвиток повторного інфаркту міокарда.



Фіг. 1

Винахід належить до медицини, а саме до кардіології та ендокринології, і може бути використаним для прогнозування розвитку повторного Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

5 Гострий інфаркт міокарда (ГІМ), як одна з найпоширеніших форм ішемічної хвороби серця (ІХС), продовжує посідати одне з провідних місць серед причин смертності населення. Одним із факторів ризику розвитку ГІМ є цукровий діабет (ЦД), що може ускладнювати перебіг ГІМ.

Для оцінки ризику розвитку несприятливого перебігу захворювання у пацієнтів з гострими коронарними синдромами (ГКС) використовують шкали прогнозування ризику, такі як TIMI, PAMI, CADILLAC, GRACE, PURSUIT, STIMUL, які розроблено на базі клінічних досліджень. 10 Однією з найточніших є шкала GRACE, розроблена на підставі міжнародного реєстру ГКС [Validity of a riskprediction tool for hospital mortality: the Global Registry of Acute Coronary Events / K.S. Pieper, J.M. Gore, G. FitzGerald et al. // Am. Heart J. -2009. - Vol. 157. - P. 1097-1105]. В Україні у 2013 році була розроблена шкала STIMUL [Король С.В. Шкала оцінки ризику госпітальної легальності STIMUL у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST / С.В. Король // Український кардіологічний журнал. - 2016.- № 2. - С. 24-28]. 15

Недоліком існуючих прогностичних шкал є деякі обмеження, у зв'язку з чим вони не знаходять широкого розповсюдження у кардіологічній практиці. Так, наприклад, існуючі шкали не завжди враховують патогенетичний аспект розвитку атеротромбозу і їх прогностична здатність не орієнтована на розвиток кардіоваскулярних ускладнень.

20 У зв'язку з цим ведеться уточнення ролі відомих маркерів, що мають високу передбачувану цінність щодо ризику розвитку повторного інфаркту міокарда та моніторингу результатів лікарської терапії, а також можливість поєднання цих маркерів з метою підвищення їх прогностичної точності.

Відомо, що наявність гіперглікемії, гіперхолестеринемії та інсулінорезистентності у пацієнтів 25 з ГІМ свідчать про більш високий ризик і несприятливий прогноз захворювання. Це прості, доступні тести і є одними з найбільш часто виконуваних аналізів в екстреній практиці.

Проведений мета-аналіз Xuan C. і співавт., що включав 4713 учасників, продемонстрував, що підвищення рівня асиметричного диметиларгініну (АДМА), котрий є конкурентним інгібітором оксиду азоту, супроводжується підвищеним ризиком розвитку ІХС [Levels of 30 asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, and risk of coronary artery disease: a meta-analysis based on 4713 participants. // C. Xuan, Q.W. Tian, H. Li, et al. // Eur J Prev Cardiol. - 2016. - Vol. № 23(5). - P. 502-510]. Високий ризик судинних катастроф є спонукальним мотивом вивчення патогенетичних механізмів тромбоутворення при ЦД 2 типу.

Відомо, що інгібітор активатора плазміногену 1 типу є членом суперродино інгібіторів серинових протеаз і основного інгібітора фібринолізу в системі активатора плазміногену [Fortenberry Y.M. Plasminogen activator inhibitor-1 inhibitors: a patent review / Y.M. Fortenberry // 35 Expert Opin Ther Pat. - 2013. - Vol. 23(7). - P. 801-815]. Висока концентрація ІАП-1 відіграє ключову роль в патогенезі артеріального і венозного тромбозу та сприяє виникненню тромботичних подій [Causal Effect of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 on Coronary Heart 40 Disease / C. Song, S. Burgess, J.D. Eicher et al. // J Am Heart Assoc. - 2017. - Vol. 6(6). - P. 1-14]. Існують дані щодо використання цього маркера як предиктора смертності внаслідок серцево-судинної недостатності [Acute release of plasminogen activator inhibitor-1 in ST-segment elevation myocardial infarction predicts mortality / J.P. Collet, G. Montalescot, E. Vicaut et al. // Circulation. - 2003. - Vol. 108(4). - P. 391-394].

45 Відомий спосіб прогнозування повторного інфаркту міокарда, що відрізняється тим, що пацієнту з гострим інфарктом міокарда (ІМ) в стадію загоюючого ІМ проводять дослідження сироватки крові, в якій визначають окисленомодифіковані ліпопротеїди (ОЛП) і позаеритроцитарний гемоглобін (ПЕГ). При значеннях ОЛП 13,5 нМ/мг β-ліпопротеїдів і вище, а рівня ПЕГ 60 моль/л і вище прогнозують розвиток повторного ІМ [Пат. № 2424531, RU, МПК G01N 33/72, G01N 33/92 / Гридасова Р.А., Микашинович З.И., Олемпиева Е.В., Терентьев В.П. - 3. № 2010119412/15, заявл. 14.05.2010, опубл. 20.07.2011. Спосіб прогнозування повторного інфаркта миокарда].

Цей спосіб прогнозування розвитку повторного інфаркту міокарда є найбільш близьким до 55 того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за найближчий аналог.

Недоліком цього способу є те, що він не враховує об'єктивну комплексну оцінку функціональних і інструментальних даних, а також ендокринний статус пацієнта.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу винаходу поставлено задачу створення способу 60 прогнозування розвитку повторного Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Задачу, яку поставлено в основу винаходу, вирішують тим, що у відомому способі прогнозування розвитку повторного інфаркту міокарда, який включає дослідження показників крові, згідно з винаходом, для прогнозування розвитку повторного Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу на першу добу інфаркту міокарда визначають кінцевий діастолічний об'єм (КДО), концентрації асиметричного диметиларгініну (АДМА), інгібітору активатора плазміногену 1 типу (ІАП-1) та СМ-фракції креатинфосфокінази (СМ-КФК); з тим всі кількісні показники перетворюють у дихотомічні: КДО \leq 180 мл дорівнює 0 балів, КДО $>$ 180 мл - 1 бал, АДМА \leq 1,05 мкмоль/л - 0 балів, АДМА $>$ 1,05 мкмоль/л - 1 бал, ІАП-1 $<$ 68,3 нг/мл - 0 балів, ІАП-1 \geq 68,3-1 бал, СМ-КФК \leq 300 Од/л - 0 балів, СМ-КФК $>$ 1-1 бал та на основі цих показників розраховують бальний індекс імовірності повторного інфаркту (Індекс ІПІ) за формулою:

$$\text{Індекс ІПІ} = 2 \cdot \text{КДО} + \text{АДМА} + \text{ІАП-1} + \text{СМ-КФК},$$

і якщо Індекс ІПІ $>$ 3, прогнозують розвиток повторного інфаркту міокарда.

Технічний ефект винаходу, а саме розширення арсеналу способів прогнозування розвитку Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з супутнім ЦД 2 типу на підставі аналізу прогностичної цінності асиметричного диметиларгініну, інгібітору активатора плазміногену 1 типу, СМ-фракції креатинфосфокінази та кінцевого діастолічного об'єму, обумовлений синергізмом заходів та їх кількісних значень. Відрізняє винахід те, що поєднане використання відомих в медицині заходів та вимірів невідоме із рівня техніки і приводить до результату, який не витікає із очевидності з відомих характеристик цих заходів і вимірів, таким чином одержуючи значний зверхсумарний результат - створення способу прогнозування розвитку повторного Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Спосіб виконують наступним чином: У хворого з ГІМ і супутнім ЦД 2 типу у сироватці крові на 1-шу добу ГІМ визначають КДО, концентрації АДМА, ІАП-1 та СМ-КФК; з тим всі кількісні показники перетворюють у дихотомічні: КДО \leq 180 мл дорівнює 0 балів, КДО $>$ 180 мл - 1 бал, АДМА \leq 1,05 мкмоль/л - 0 балів, АДМА $>$ 1,05 мкмоль/л - 1 бал, ІАП-1 $<$ 68,3 нг/мл - балів, ІАП-1 \geq 68,3-1 бал, СМ-КФК \leq 300 Од/л - 0 балів, СМ-КФК $>$ 1-1 бал. На основі цих показників розраховують бальний індекс імовірності повторного інфаркту за формулою:

$$\text{Індекс ІПІ} = 2 \cdot \text{КДО} + \text{АДМА} + \text{ІАП-1} + \text{СМ-КФК},$$

і якщо Індекс ІПІ $>$ 3, прогнозують розвиток повторного інфаркту міокарда (фіг. 1).

Ефективність способу доведена клінічними дослідженнями.

Задача прогнозування вирішувалася у два етапи. Як показали кластери й аналіз, хворі з ГІМ і супутнім ЦД 2 поділяються на дві однорідні групи відповідно до тяжкості стану. Одна з груп (її кількість складала 73 % від загального числа хворих) була кваліфікована як група підвищеного ризику розвитку повторного інфаркту міокарда. В цій групі ймовірність повторного інфаркту була 77 % (41 випадок з 53), тоді як у другій групі тільки 15 % (3 з 20).

Прогнозування належності хворого до групи підвищеного ризику розвитку повторного інфаркту міокарда виконувалося методом багатовимірною дискримінантного аналізу. За допомогою отриманих класифікаційних функцій було отримано нерівність, яка визначала належність хворого до групи підвищеного ризику розвитку повторного інфаркту міокарда:

$$\text{холестерин} + 0,2 \text{ інсулін} - 19,5 \geq 0,$$

$$\text{де } [\text{холестерин}] = \text{ммоль/л}; [\text{інсулін}] = \text{мкМЕ/мл}.$$

На другому етапі були вибрані такі інформаційні показники, які мали порогові значення, при яких частоти дихотомічних показників достовірно розрізнялися в групах без і з повторним інфарктом (таблиця 1). Таким чином 4 неперервних числових показники були трансформовані у дихотомічні.

Таблиця 1

Порогові значення та кодування для інформативних показників для групи підвищеного ризику розвитку повторного інфаркту міокарда

Порогові значення показників (кодування)	без повторного інфаркту (n=12)	з повторним інфарктом (n=41)	Поправка Йетса χ^2 (p)
КДО, мл: \leq 180 - (0) $>$ 180 - (1)	8 4	9 32	6,59 (p=0,01)
АДМА, мкмоль/л: \leq 1,05 - (0) $>$ 1,05 - (1)	8 4	12 29	4.05 (p=0,044)

Порогові значення та кодування для інформативних показників для групи підвищеного ризику розвитку повторного інфаркту міокарда

Порогові значення показників (кодування)	без повторного інфаркту (n=12)	з повторним інфарктом (n=41)	Поправка Йетса χ^2 (p)
СМ-КФК, Од/л:			
≤300 - (0)	8	10	5,63
>300 - (1)	4	31	(p=0,0176)
ІАП-1, нг/мл:			
< 68,3 - (0)	7	7	6,15
≥ 68,3 - (1)	5	34	(p=0,013)

Для прогнозування ймовірності повторного інфаркту на основі 4-х інформативних дихотомічних показників використовувався кореспондентський аналіз (аналіз відповідностей), який являє собою метод аналізу багатовимірних таблиць спряженості. За допомогою цього методу були отримані зворотні відстані між точками, що відповідають повторному інфаркту, і точками предикторів, що позначають можливості їх спільної появи. Це дозволило записати вирази для повної ймовірності подій (повторний інфаркт не стався) або події (повторний інфаркт стався) як суму умовних ймовірностей, які визначаються предикторами.

Повторний інфаркт станеться, якщо ймовірність повторного інфаркту буде більше ймовірності того, що він не відбудеться:

$$P(\text{повторний інфаркт: 1}) > P(\text{повторний інфаркт: 0})$$

або

$$\Delta P = P(\text{повторний інфаркт: 1}) - P(\text{повторний інфаркт: 0}) > 0.$$

Підставляючи числові значення у вирази для повних ймовірностей, отримаємо:

$$\Delta P = -0,381 + 0,258 \cdot \text{КДО} + 0,1326 \cdot \text{АДМА} + 0,1282 \cdot \text{ІАП-1} + 0,139 \cdot \text{СМ-КФК} > 0.$$

Ця нерівність незручна для практичного використання, тому методом апроксимації була отримана наступна нерівність:

$$\Delta P \approx \Delta P_{\text{апр.}} = -3 + 2 \cdot \text{КДО} + \text{АДМА} + \text{ІАП-1} + \text{СМ-КФК} > 0.$$

Тобто, якщо нерівність $2 \cdot \text{КДО} + \text{АДМА} + \text{ІАП-1} + \text{СМ-КФК} > 3$ виконується, це свідчить про високу ймовірність розвитку повторного інфаркту міокарда.

Використання цієї нерівності дозволяє побудувати просту бальну систему для прогнозування повторного інфаркту, яка засіювана на використанні Індексу ІПІ:

$$\text{Індекс ІПІ} = 2 \cdot \text{КДО} + \text{АДМА} + \text{ІАП-1} + \text{СМ-КФК}.$$

Так як предикторні дихотомічні показники приймають значення тільки 0 або 1 (відповідно до таблиці 1), то Індекс ІПІ може змінюватися від 0 до 5 балів. При цьому ймовірність повторного інфаркту буде значною за умови, що Індекс ІПІ > 3.

У дослідження було включено 73 пацієнта з ГІМ і супутнім ЦД 2 типу (серед них - 43 чоловіки та 30 жінок, середній вік хворих $62,73 \pm 1,39$ років). Контрольна група - 20 практично здорових осіб (в т.ч. 10 чоловіків і 10 жінок; середній вік становив $60,85 \pm 1,37$ років).

Діагноз ГІМ було встановлено згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 455 від 02.07.2014 р. "Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST, базуючись на клінічних, електрокардіографічних та біохімічних критеріях".

Тривалість ЦД 2 типу у хворих з ГІМ - від одного до 30 років. Діагноз ЦД 2 типу визначали відповідно до спільних рекомендацій Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association) та Європейської асоціації з вивчення ЦД (European Association for the Study of Diabetes).

Критеріями виключення є ревматологічні, онкологічні хвороби, дифузні захворювання сполучної тканини, захворювання гіпофіза та гіпоталамуса, захворювання щитоподібної залози, наявність симптоматичних гіпертензій.

Кількісний вміст ІАП-1 визначали імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми Technoclone PAI-1 ELISA Kit (Австрія), АДМА - за допомогою тест-системи виробництва фірми Immunodiagnostik ADMA Xpress ELISA Kit (Австрія), СМ-КФК - за допомогою тест-системи виробництва фірми Monobind Inc. Accu-Bind ELISA microwells (USA) на 1-у добу інфаркту міокарда.

Усім хворим була проведена ехокардіографія у одно- і двомірному режимах за допомогою апарата ультразвукового дослідження "Радмір" Т1228А (Харків, Україна).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакета Statistica 6.0.

- 5 Про точність розробленої бальної моделі можна судити на підставі апостеріорної класифікації, коли ми вважаємо невідомим наявність у хворого повторного інфаркту, а визначаємо його за допомогою індексу ІПІ (таблиця 2).

Таблиця 2

Матриця апостеріорної класифікації

Групи	Процент вірних	Немає повторного інфаркту	Повторний інфаркт
Немає повторного інфаркту	93,1 %	27	2
Повторний інфаркт	84,1 %	7	37
Всього	87,7 %	34	39

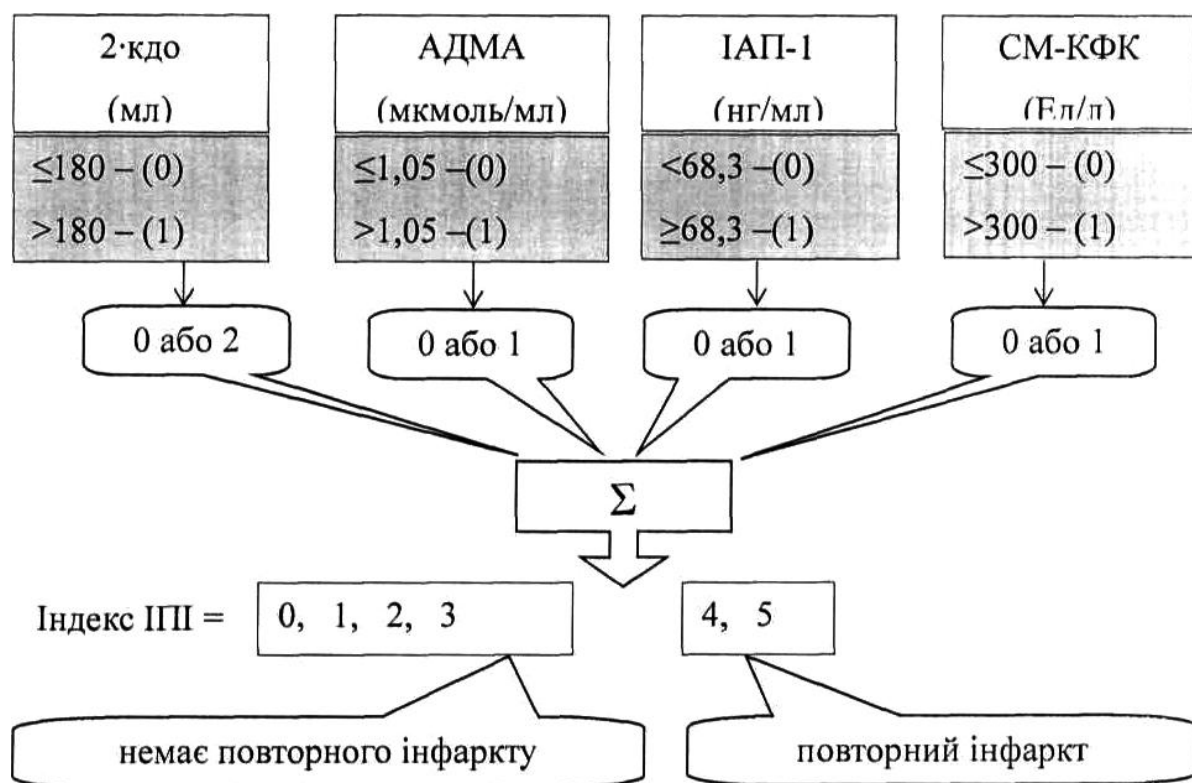
- 10 З 73 хворих з ЦД 2 типу 44 пацієнта мали повторний інфаркт міокарда. За допомогою бальної системи вірно було визначено повторний інфаркт у 37 хворих. Таким чином, точність прогнозування повторного інфаркту, тобто чутливість методу, становила 84,1 % (37/44).

- 15 З 29 хворих без повторного інфаркту вірно прогнозовані 27 хворих. Отже отримана специфічність дорівнює 93,1 % (27/29). При цьому загальна точність прогнозування досягала 87,7 % (64/73).

Таким чином, спосіб прогнозування розвитку повторного Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих з супутнім цукровим діабетом 2 типу має високу прогностичну цінність.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 20 Спосіб прогнозування розвитку повторного інфаркту міокарда, який включає дослідження показників крові, який **відрізняється** тим, що для прогнозування розвитку повторного Q-позитивного інфаркту міокарда у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу на першу добу інфаркту міокарда визначають кінцевий діастолічний об'єм - КДО, концентрації асиметричного диметиларгініну - АДМА, інгібітора активатора плазміногену 1 типу - ІАП-1 та СМ-фракції креатинфосфокінази - СМ-КФК; потім всі кількісні показники перетворюють у дихотомічні:
- 25 КДО \leq 180 мл дорівнює: 0 балів, КДО $>$ 180 мл - 1 бал, АДМА \leq 1,05 мкмоль/л - 0 балів, АДМА $>$ 1,05 мкмоль/л - 1 бал, ІАП-1 $<$ 68,3 нг/мл - 0 балів, ІАП-1 \geq 68,3 - 1 бал, СМ-КФК \leq 300 Од/л - 0 балів, СМ-КФК $>$ 1 - 1 бал, та на основі цих показників розраховують бальний індекс імовірності повторного
- 30 інфаркту - Індекс ІПІ за формулою:
Індекс ІПІ=2"КДО"+"АДМА"+"ІАП-1"+"СМ-КФК",
і, якщо Індекс ІПІ $>$ 3, прогнозують розвиток повторного інфаркту міокарда.



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