



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121355** (13) **C2**
(51) МПК
G01N 33/50 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: a 2018 12395</p> <p>(22) Дата подання заявки: 13.12.2018</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 12.05.2020</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 25.04.2019, Бюл.№ 8</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.05.2020, Бюл.№ 9</p>	<p>(72) Винахідник(и): Лоскутов Олег Анатолійович (UA), Веремчук Сергій Федорович (UA), Дзюба Дмитро Олександрович (UA), Дружина Олександр Миколайович (UA), Хохлов Андрій Валерійович (UA), Маруняк Степан Романович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112 (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Колиця М.П. та ін. Біохімічні та морфологічні наслідки гострого коронарного синдрому. Український терапевтичний журнал, 2008, № 3, С. 38-41 Ikeda U. et al. Interleukin-6 and Acute Coronary Syndrome. Clin. Cardiol., 2001, Vol. 24, P. 701-704 Кияк Ю.Г. та ін. С-реактивний протеїн та інтерлейкін-6 у пацієнтів з гострим коронарним синдромом в залежності від кількості вживання алкоголю. Вісник проблем біології і медицини, 2013, Вип. 1, том 1 (98), С. 109-111 Перемот С.Д. та ін. Активність цитокінів у хворих на гострий коронарний синдром. Annals of Mechnikov Institute, 2010, № 3, С. 33-37 RU 2005105380 A, 10.08.2006 RU 2530633 C1, 10.10.2014 Веремчук С.Ф. та ін. Рівні сироваткового С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 як предикторів тяжкості перебігу гострого коронарного синдрому. Вісник Українська медична стоматологічна академія, 2018, Том 18, Випуск 3 (63), С. 39-43 Веремчук С. Ф. та ін. Динаміка рівня інтерлейкіна-6, як раннього маркера запальної відповіді після проведення коронарної ревазуляризації у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Український журнал медицини, біології та спорту, вересень 2018, Том 3, № 6 (15), С. 88-94</p>
--	--

(54) СПОСІБ ПРОГНОСТИЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ТЯЖКОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу прогностичного визначення тяжкості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому, який передбачає проведення під час госпіталізації загальноприйнятого клініко-інструментального обстеження та біохімічних досліджень крові, причому додатково для визначення 3-місячної летальності визначають рівень у сироватці крові інтерлейкіну-6, значення якого вносять у розроблену прогностичну таблицю, згідно з якою при рівні інтерлейкіну-6 15 пг/мл 3-місячна летальність досягає 11,34 %, при 20 пг/мл - 18,75 %, при 27,11

UA 121355 C2

UA 121355 C2

пг/мл - 57,1 %, при рівні 30 пг/мл - 59,14 %, при рівні 35 пг/мл - 62,27 % і при рівні 40 пг/мл - 64,5 %.

Винахід належить до медицини, конкретно до інтенсивної терапії та кардіології, і може знайти використання при проведенні терапії у пацієнтів з гострим коронарним синдромом.

За даними Міністерства охорони здоров'я України, протягом трьох останніх років зросла поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС) серед працездатного населення на 3,1 %. Показник первинної інвалідності від ІХС протягом останніх років стабільно посідає перші місця в структурі причин первинної інвалідності дорослого населення і фіксується практично на одному рівні (20,1 % - у 2009 р.; 19,9 % - у 2010 р.; 20,1 % - у 2011 р.; 19,5 % - у 2012 р.).

На сьогоднішній день, Україна посідає одне з перших місць в Європі за показниками смертності від хвороб системи кровообігу (459,48 на 100 000 населення), які істотно перевищують аналогічні показники у Франції (30,08 на 100 000 населення), Німеччині (75,09 на 100 000 населення), Польщі (88,37 на 100 000 населення), Великобританії (76,11 на 100 000 населення).

За період 2008-2012 рр. показники поширеності ІХС в Україні серед дорослих поступово збільшувалися (на 6,7 %) і досягли 24 088,1 особи на 100 тис. населення, а захворюваність зменшилася на 2,2 % і становила 1 639,9 особи на 100 тис. населення. За 2012 рік кількість хворих зросла на 60 332 особи (на 1,0 %). Питома вага працездатного населення у структурі поширеності й захворюваності серед усіх дорослих становить відповідно 28,9 % і 43,9 %.

Захворюваність населення України на хвороби системи кровообігу і вихід їх на перше рангове місце в структурі загальної смертності свідчать про поширеність цієї патології та є несприятливим показником стану популяційного здоров'я. Смертність від них становить близько 65,8 %, при цьому внесок ішемічної хвороби серця досягає 71,1 %.

Лікування та реабілітація пацієнтів не завжди відзначаються високою ефективністю, а соціальні виплати по тимчасовій непрацездатності та інвалідизації потребують значних витрат держави та суспільства при втраті робочих ресурсів.

Встановлено, що запальні реакції завжди присутні при розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС), причому їх ступінь залежить від рівня нестабільності бляшки.

Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) вважається важливим біомаркером стану серцевої діяльності та пошкодження міокарда, а також одним із запальних маркерів коронарної бляшки, і у високих концентраціях виявляється в ліпідних смужках атеросклеротичної бляшки. Встановлено, що при виникненні запалення або розриву атеросклеротичної бляшки спостерігається різке зростання концентрації ІЛ-6 в крові. Більше того, за даними окремих досліджень висока концентрація ІЛ-6 у плазмі хворих з ГКС пов'язана з ризиком серйозних коронарних подій.

В даний час, актуальним залишається питання, щодо визначення рівнів ІЛ-6 в плані оцінки клінічного прогнозу у пацієнтів з ГКС.

Відомий метод прогнозування визначення тяжкості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому взятий нами за прототип - це визначення летальних наслідків інфаркту міокарда за рахунок визначення трьох показників периферичної крові: концентрації гемоглобіну, рівня лейкоцитів в 1 мм³ та швидкості зсідання еритроцитів та двох біохімічних показників активності аспартатамінотрансферази та активності аланінамінотрансферази. Далі в інтервалах, котрі визначають для кожного показника, знаходять відносні ризики летального результату по кожному з 5 показників. В подальшому розраховують загальний відносний ризик, підсумовуючи виявлені відносні ризики кожного показника. При цьому сумарний відносний ризик, який становить 5,6 відповідає 20 % ризику летального результату інфаркту міокарда, сумарний відносний ризик 6,25 відповідає 25 % ризику, 9,5-50 % ризику, 11,4-66,6 % ризику. Згідно зі способом аналіз 7 показників клінічного аналізу крові та 11 біохімічних показників на момент надходження хворого проводять за допомогою комп'ютерної техніки.

Основними недоліками цього методу є те, що у способі виявляють летальність лише на період госпіталізації. Також досліджувані біохімічні показники (аланінамінотрансфераза та аспартатамінотрансфераза) не є специфічними для ураження міокарда, що знижує точність та інформативність прогнозу, причому їх рівень починає зростати мінімум через 6 годин після розвитку інфаркту міокарда, а максимум значень досягається через 24 год. Крім того, необхідність використання комп'ютерного обладнання та спеціального програмного забезпечення робить даний метод недоступним для широкого використання в більшості клініках.

Задача винаходу полягає в запобіганні вищезазначеним недолікам.

Поставлена задача вирішується тим, що під час госпіталізації, крім загальноприйнятого клініко-інструментального обстеження та біохімічних досліджень крові, додатково для визначення 3-місячної летальності визначають рівень у сироватці крові інтерлейкіну-6, значення якого вносять у розроблену прогностичну таблицю, згідно з якою при рівні інтерлейкіну-6 15

пг/мл 3-місячна летальність досягає 11,34 %, при 20 пг/мл - 18,75 %, при 27,11 пг/мл - 57,1 %, при рівні 30 пг/мл - 59,14 %, при рівні 35 пг/мл - 62,27 %, і при рівні 40 пг/мл - 64,5 %.

Комп'ютерне обладнання та спеціальне програмне забезпечення, при цьому не використовується.

- 5 Спосіб здійснюється наступним чином: під час надходження пацієнта з ГКС, разом із загальноприйнятими методами діагностики, такими як клінічний та біохімічний аналіз крові, визначення рівня тропоніну I, електрокардіографія, Ехо-кардіографія та коронарографія, з периферичної вени пацієнта забирається зразок крові на визначення рівня сироваткового ІЛ-6.
- 10 Тривалість визначення даного показника складає до 40 хв. Після отримання результатів рівня ІЛ-6 для прогнозування клінічного перебігу ГКС і визначення відстрочених ускладнень використовується Таблиця.

Таблиця

Прогнозування тримісячної летальності у пацієнтів з ГКС на основі визначення рівня ІЛ-6

Рівень ІЛ-6 (пг/мл)	Прогнозована 3-місячна летальність
15	11,34 %
20	18,75 %
27,11	57,1 %
30	59,14 %
35	62,27 %
40	64,5 %

- 15 Таким чином за даними Таблиці 1, при рівні ІЛ-6 15 пг/мл 3-місячна летальність складає 11,34 %, при 20 пг/мл - 18,75 %, при 27,11 пг/мл - 57,1 %, при рівня 30 пг/мл - 59,14 %, при рівні 35 пг/мл - 62,27 %, і при рівні 40 пг/мл - 64,5 %.

У наведених нижче прикладах підтверджується можливість використання розробленої прогностичної таблиці. Оцінку ризику здійснювали при ретроспективному аналізі історій хвороб у групи померлих та у групі пацієнтів, що вижили:

- 20 Приклад 1

Хворий А.К. 68 років, зріст 180 см, вага 78 кг. Був госпіталізований у 2018 році до ДУ "Інститут серця МОЗ України" відділення інтенсивної терапії з клінікою ГКС.

Скарги на загальну слабкість, пекучий біль за грудиною.

- 25 Об'єктивно: загальний стан хворого тяжкий, шкірні покриви та видимі слизові оболонки бліді, артеріальний тиск 90/45 мм рт. ст., частота серцевих скорочень 95 уд./хв. Аускультативно тони серця приглушені аритмічні, дихання над легеньми ослаблене везикулярне, проводиться однаково з обох сторін, частота дихання - 28 за хвилину.

Діагноз підтверджено зростанням тропоніну I до 1,7 нг/мл та ЕКГ-даними.

- 30 Разом із клінічним та біохімічним аналізом крові, визначенням рівня тропоніну I, електрокардіографією, Ехо-кардіографією та коронарографією у пацієнта визначався рівень сироваткового ІЛ-6. Рівень ІЛ-6 при цьому знаходився на рівні 32,4 пг/мл.

З огляду на рівень ІЛ-6 прогнозується високий ризик тримісячної летальності між 59,14 % та 62,27 %.

- 35 Прогноз підтвердився: у цього хворого, що помер, перебіг захворювання ускладнився фібриляцією шлуночків на 9 добу, не зважаючи на своєчасну допомогу та терапію, яка проводилась у повному обсязі.

Приклад 2

Хвора П.Р. 59 років, зріст 167 см, вага 88 кг. Була госпіталізована у 2018 році до ДУ "Інститут серця МОЗ України" відділення інтенсивної терапії з клінікою ГКС.

- 40 Скарги на загальну слабкість, пекучий біль за грудиною, страх смерті, нудоту.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості, шкірні покриви та видимі слизові оболонки бліді, артеріальний тиск 145/80 мм рт. ст., частота серцевих скорочень 62 уд./хв. Аускультативно тони серця приглушені ритмічні, дихання над легеньми ослаблене везикулярне, проводиться однаково з обох сторін, частота дихання - 19 за хвилину.

- 45 Діагноз підтверджено зростанням тропоніну I до 1,4 нг/мл та наявністю відповідних змін на ЕКГ.

Разом із клінічним та біохімічним аналізом крові, визначенням рівня тропоніну I, електрокардіографією, Ехо-кардіографією та коронарографією у пацієнта визначався рівень сироваткового ІЛ-6. Рівень ІЛ-6 при цьому знаходився на рівні 13,8 пг/мл.

З огляду на рівень ІЛ-6 прогнозований ризик тримісячної летальності складає до 11,34 %.

Прогноз підтвердився: при подальшому спостереженні хвора жива (через 3 місяці), причому ознак серцевої недостатності в неї не спостерігалось

5 Таким чином, завдяки запропонованій методиці вже на першу добу за рахунок визначення рівня ІЛ-6 за прогностичною таблицею можна оцінити тримісячну летальність у пацієнтів з ГКС. Визначення тримісячної летальності дозволить оптимізувати схему лікування таких пацієнтів та підвищити їх виживання.

10 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб прогностичного визначення тяжкості клінічного перебігу гострого коронарного синдрому, який передбачає проведення під час госпіталізації загальноприйнятого клініко-інструментального обстеження та біохімічних досліджень крові, який **відрізняється** тим, що додатково для визначення 3-місячної летальності визначають рівень у сироватці крові інтерлейкіну-6, значення якого вносять у розроблену прогностичну таблицю, згідно з якою при 15
15 рівні інтерлейкіну-6 15 пг/мл 3-місячна летальність досягає 11,34 %, при 20 пг/мл - 18,75 %, при 27,11 пг/мл - 57,1 %, при рівні 30 пг/мл - 59,14 %, при рівні 35 пг/мл - 62,27 % і при рівні 40 пг/мл - 64,5 %.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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