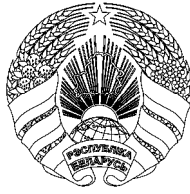


**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **20157**

(13) **С1**

(46) **2016.06.30**

(51) МПК

G 01N 33/48 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ И ПОТЕНЦИАЛЬНО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

(21) Номер заявки: а 20130560

(22) 2013.04.29

(43) 2014.12.30

(71) Заявитель: Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Снежицкий Виктор Александрович; Дорошенко Евгений Михайлович; Пырочкин Владимир Михайлович; Мирончик Елена Владимировна; Дешко Михаил Сергеевич; Смирнов Виталий Юрьевич; Зуховицкая Елена Владимировна; Сурмач Екатерина Михайловна (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет" (ВУ)

(56) ВУ а 20100168, 2011.

GALANTE O. et al. Clinical Cardiology. - 2008. - V. 31. - No. 12. - P. 586-589.

HAUGAA K.H. et al. Cardiology, 2011. - V. 118. - P. 129-137.

RU 2456019 C1, 2012.

RU 2477477 C1, 2013.

(57)

Способ оценки риска развития злокачественных и потенциально злокачественных желудочковых нарушений ритма у пациента с хронической сердечной недостаточностью, включающий определение в плазме крови уровня триптофана, отличающийся тем, что дополнительно определяют уровни глицина, глутатиона, гистидина, гомоцистеина и аспарагина, рассчитывают индекс I по формуле:

$$I = (0,4 \times \text{Gly} + 0,5 \times \text{GSH} + 0,7 \times \text{His}) / (0,6 \times \text{Hcy} + 0,8 \times \text{Asn} + 0,5 \times \text{Trp}),$$

где Gly - уровень глицина, мкмоль/л;

GSH - уровень глутатиона, мкмоль/л;

His - уровень гистидина, мкмоль/л;

Hcy - уровень гомоцистеина, мкмоль/л;

Asn - уровень аспарагина, мкмоль/л;

Trp - уровень триптофана, мкмоль/л,

и при значении I, равном 1,4 или менее, риск развития злокачественных и потенциально злокачественных желудочковых нарушений ритма оценивают как высокий, а при значении I более 1,4 - как низкий.

Изобретение относится к области медицины, а именно кардиологии, и может использоваться для оценки риска развития злокачественных и потенциально злокачественных желудочковых нарушений ритма (ЖНР) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

ВУ 20157 С1 2016.06.30

ХСН развивается как исход большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность ХСН составляет 1-2 % во всей популяции и более 10 % среди лиц старше 70 лет. Даже при отсутствии симптомов заболевания в начале развития ХСН она характеризуется прогрессирующим увеличением размеров камер сердца, снижением систолической функции левого желудочка, декомпенсацией сердечной деятельности [1, 2].

Регулярная коррекция симптомов ХСН требуется более чем у 45 % пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и у 46 % больных с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ). Годичная смертность больных ХСН I функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (ФК NYHA) составляет порядка 10 %, при II ФК - 20 %, при III ФК - 40 %, при IV ФК - более 60 % [1, 2].

Несмотря на внедрение новых методов терапии, уровень смертности больных с ХСН не снижается, причем одной из трех основных причин смерти больных с ХСН являются ЖНР сердца. Внезапная аритмическая смерть регистрируется у 35-50 % больных с ХСН. Особенно неблагоприятны высокие градации ЖНР, которые у большого числа пациентов с ХСН могут быть причиной смерти даже при адекватном контроле симптомов декомпенсации [3-5].

До настоящего времени проблема эффективного выявления больных с высоким риском неблагоприятного исхода не решена, несмотря на большое количество способов оценки риска, их положительная предсказательная ценность остается недостаточно высокой и редко достигает 40 % [6].

Известен способ оценки риска развития ЖНР и внезапной сердечной смерти у пациентов с ХСН, включающий определение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP), при этом уровень BNP более 91 пг/мл ассоциирован с высоким риском развития ЖНР и внезапной сердечной смерти (относительный риск (ОР) 3,5 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,2-10,2) [7].

При простоте определения и высокой предсказательной ценности отрицательного результата надежность изолированного использования BNP для определения прогноза пациентов с ХСН ограничена. Используемые в вышеперечисленных способах диагностические уровни не позволяют однозначно прогнозировать развитие ЖНР, в т.ч. и при сочетании с клиническими данными, т.к. умеренное повышение BNP может быть обусловлено наличием гипертрофии миокарда левого желудочка, тахикардией (особенно при ФП), перегрузкой правого желудочка и гипоксемией (при хронической бронхолегочной патологии), ишемией миокарда (при ишемической болезни сердца), дисфункция почек, пожилым возрастом, влиянием пола (у женщин выше), циррозом печени, сепсисом и инфекционными заболеваниями, соответственно, наблюдаемые исходы характеризуются значительной вариабельностью относительно предсказанных [8].

Известен способ оценки риска развития ЖНР и внезапной сердечной смерти у пациентов с ХСН, включающий определение уровня С-реактивного белка (СРБ), цистатина-С, аминотерминального фрагмента проэнзима мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), функционального класса (ФК) сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца и частоты сердечных сокращений (ЧСС), при этом риск развития ЖНР и внезапной сердечной смерти возрастает при наличии сочетания признаков: уровня СРБ более 3 мг/л, цистатина-С - более 1,25 мг/л, NT-proBNP - более 1610 пг/мл, ФК ХСН более II, ЧСС более 70 уд/мин [9].

Недостатком данного способа является высокая чувствительность и при этом низкая специфичность определения СРБ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, поскольку повышение данного биомаркера может быть обусловлено наличием воспалительного процесса любой локализации, в т.ч. и на субклиническом уровне, что может привести к переоцениванию сердечно-сосудистого риска. Указанная проблема частично решается путем одновременного определения ряда биомаркеров и клинических параметров, однако это делает способ более дорогостоящим и трудоемким.

Наиболее близким к заявленному является способ оценки шанса развития пароксизмальной желудочковой тахикардии у больных ХСН, заключающийся в том, что в плазме крови пациента с ХСН определяют уровень триптофана (Trp) и, если значение Trp ниже 9,26 мкмоль/л, оценивают шансы развития аритмии как высокие (в 4 раза выше, чем у пациентов с уровнем Trp более 9,26 мкмоль/л) [10].

Недостатком данного способа является то, что для оценки прогноза пациентов используется незаменимая аминокислота, уровень которой зависит от нутритивного статуса пациентов, не принимается во внимание обмен других аминокислот, отсутствуют единые референтные значения уровня Trp, определение прогностического значения уровня триптофана базируется на обследовании гетерогенной группы пациентов с ХСН.

Задача изобретения - повышение точности оценки риска развития злокачественных и потенциально злокачественных ЖНР у пациентов с ХСН.

Поставленная задача решается путем определения у пациента с хронической сердечной недостаточностью в плазме крови уровня триптофана. Отличительным моментом является то, что дополнительно определяют уровни глицина, глутатиона, гистидина, гомоцистеина и аспарагина, рассчитывают индекс I по формуле: $I = (0,4 \times Gly + 0,5 \times GSH + 0,7 \times His) / (0,6 \times Hcy + 0,8 \times Asn + 0,5 \times Trp)$, где Gly - уровень глицина, мкмоль/л; GSH - уровень глутатиона, мкмоль/л; His - уровень гистидина, мкмоль/л; Hcy - уровень гомоцистеина, мкмоль/л; Asn - уровень аспарагина, мкмоль/л; Trp - уровень триптофана, мкмоль/л, и при значении I, равном 1,4 или менее, риск развития злокачественных и потенциально злокачественных желудочковых нарушений ритма оценивают как высокий, а при значении I более 1,4 - как низкий.

Способ осуществляют следующим образом. В плазме крови больного ХСН определяют уровень триптофана, глицина, глутатиона, гистидина, гомоцистеина и аспарагина. Рассчитывают индекс по формуле $I = (0,4 \times Gly + 0,5 \times GSH + 0,7 \times His) / (0,6 \times Hcy + 0,8 \times Asn + 0,5 \times Trp)$, где Gly - уровень глицина, мкмоль/л; GSH - уровень глутатиона, мкмоль/л; His - уровень гистидина, мкмоль/л; Hcy - уровень гомоцистеина, мкмоль/л; Asn - уровень аспарагина, мкмоль/л; Trp - уровень триптофана, мкмоль/л, и при значении I, равном 1,4 или менее, риск развития злокачественных и потенциально злокачественных желудочковых нарушений ритма оценивают как высокий, а при значении I более 1,4 - как низкий.

Для разработки способа развития злокачественных и потенциально злокачественных ЖНР у пациентов с ХСН было обследовано 120 пациентов (78 (65 %) мужчин, возраст 60 (55-68) лет) с ХСН ишемической этиологии, в т.ч. 23 человека с ФК I сердечной недостаточности, 63 - ФК II, 26 - III, 8 - ФК IV. Все больные поступали в стационар для планового обследования либо коррекции лечения. Больные с сопутствующей тяжелой соматической патологией, сахарным диабетом, фибрилляцией предсердий, клапанными пороками, с анамнезом кардиохирургического или интервенционного лечения, острыми нарушениями коронарного, церебрального кровообращения, некоронарогенными сердечно-сосудистыми заболеваниями в исследование не включались.

Кроме того обследована группа лиц (n = 30, 20 (66,7 %) мужчин, возраст 55 (51-63) лет) с сердечно-сосудистой патологией, но не осложненной развитием ХСН.

У всех пациентов кроме общепринятых клинических, инструментальных и лабораторных методов обследования получали гепаринизированную плазму, в которой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли биогенные амины и родственные соединения (триптофан (Trp), 5-окситриптофан (5-НТФ), 5-оксииндолуксусная кислота (5-НИАА), N-ацетилсеротонин (NAS), N-ацетилтриптофан (NAT), серотонин (5-НТ), 5-метоксииндолуксусная кислота (МИАА), мелатонин (Mel), 5-метокситриптамиин (5MT), триптамиин (TRN)); свободные аминокислоты и их производные (цистеиновая кислота (CA), O-фосфосерин (P Ser), цистеинсульфиновая кислота (CSA), аспарагиновая кислота (Asp), глутаминовая кислота (Glu), аспарагин (Asn), серин (Ser), α -аминоадипиновая кислота (α -AAA), глутамин (Gln), гистидин (His), глицин (Gly),

3-метилгистидин (3MHis), фосфоэтанолламин (PEA), треонин (Thr), 1-метилгистидин (1MHis), цитруллин (Ctr), аргинин (Arg), β -аланин (β -Ala), аланин (Ala), таурин (Tau), β -аминоизомасляная кислота (β -ABA), γ -аминомасляная кислота (GABA), тирозин (Tyr), α -аминомасляная кислота (α -ABA), этаноламин (EA), δ -аминовалериановой кислоты (δ -AVA) - внутренний стандарт, валин (Val), метионин (Met), цистатионин (Ctn), цистин (Cys), триптофан (Trp), фенилаланин (Phe), изолейцин (Ile), лейцин (Leu), OH-пролин (H-Pro), орнитин (Orn), лизин (Lys), саркозин (Sar), пролин (Pro)); гомоцистеин (Hcy) и другие SH-содержащие соединения (цистеин (Cys), цистеинилглицин (CysGly) и глутатион (GSH)).

После выписки из стационара осуществляли динамический контроль (медиана 1 год) за состоянием пациентов путем беседы по телефону, амбулаторных визитов, повторной госпитализации.

Конечной точкой в исследовании было выявление потенциально злокачественных и злокачественных ЖНР по классификации J.T. Vigger (1984), что соответствует умеренному и высокому риску внезапной сердечной смерти: частая желудочковая экстрасистолия 10-100 в час, наличие пароксизмов желудочковой тахикардии, клинически - сердцебиения и синкопальных состояний [11]. Конечная точка по итогам наблюдения была зарегистрирована у 41 (34,2 %) пациента.

Больные ИБС с ЖНР и без них значительно не различались по возрасту, полу, результатам теста 6-минутной ходьбы, эхокардиографическим параметрам.

На основании дискриминантного анализа был предложен индекс, позволяющий стратифицировать пациентов с ИБС в зависимости от риска развития ЖНР. Показатели, используемые при расчете индекса, более чувствительны к различию двух групп пациентов ИБС между собой и менее - к различию их с группой сравнения.

На фиг. 1 представлены результаты расчета индекса в обследованных группах пациентов.

На фиг. 2 представлена характеристическая кривая для предложенного индекса как прогностического показателя оценки риска развития злокачественных и потенциально злокачественных ЖНР.

Из фиг. 1 видно, что значение индекса было наиболее высоким у пациентов группы сравнения (1,88 (1,53-2,15)), ниже у пациентов с ХСН без ЖНР (1,51 (1,42-1,70)) и наиболее низким у пациентов с ХСН (1,26 (1,20-1,38)), $p < 0,001$ по отношению к обеим группам.

Из фиг. 2 видно, что характеристическая кривая значительно отстоит от диагональной оси (площадь под кривой AUC 0,89, 95 % ДИ 0,82-0,96, $p < 0,001$). Таким образом, предложенный индекс имеет значительную прогностическую ценность. Разделительное значение, которое можно использовать для оценки риска развития ЖНР, составило 1,4.

При проведении логистической регрессии установили, что выявление у пациентов значения предложенного индекса ниже 1,4 и менее ассоциировано с двадцатикратным повышением риска развития ЖНР у пациентов с ХСН ишемической этиологии осложнений (отношение шансов (ОШ) 0,05, 95 % ДИ 0,014-0,018, $p < 0,001$).

Приводим примеры, подтверждающие возможность применения способа.

Пример 1.

Пациент В., мужчина, 52 года, госпитализирован в кардиологическое отделение № 3 УЗ "Гродненский областной клинический кардиологический центр" с жалобами на выраженную одышку и сжимающие боли за грудиной при минимальной физической нагрузке, отеки нижних конечностей, ощущение сердцебиения и перебоев в работе сердца.

При объективном исследовании состояние средней степени тяжести, ортопноэ, отеки нижних конечностей до уровня коленного сустава, акроцианоз, симметричные крепитирующие хрипы в нижних отделах обоих легких, гепатомегалия (4 см ниже реберной дуги), частота сердечных сокращений 88 уд/мин, АД 110/70 мм рт. ст., ритмичные, приглушенные тоны сердца, расширение границ относительной тупости сердца влево (между левой среднеключичной и передней подмышечной линиями в VI межреберье).

При эхокардиографическом исследовании фракция выброса левого желудочка 44 %, конечно-диастолический и конечно-систолический диаметр левого желудочка 62 и 48 мм соответственно, конечно-диастолический и конечно-систолический объем левого желудочка 220 и 118 мл соответственно, размер левого предсердия 51 мм, правого желудочка 26 мм, умеренная легочная гипертензия, митральная и трикуспидальная регургитация II ст.

При Холтеровском мониторировании электрокардиограммы зарегистрированы 71 одинокая мономорфная желудочковая экстрасистола, 9 парных мономорфных желудочковых экстрасистол. Пароксизмы желудочковой тахикардии выявлены не были.

Значение предложенного индекса составило 1,22 (меньше 1,4, что соответствует высокому риску развития злокачественных и потенциально злокачественных ЖНР).

Назначена фармакологическое лечение согласно современным рекомендациям по лечению пациентов с ХСН. Больной выписан с положительной динамикой.

Выставлен диагноз: "ИБС: стабильная стенокардия напряжения. ФК III. Постинфарктный (2009) кардиосклероз. Атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий. Легочная гипертензия I ст. Н2Б. NYHA III ФК при поступлении, II ФК при выписке".

Через 6 месяцев динамического наблюдения у пациента появились жалобы на синкопальные состояния. При повторной госпитализации по результатам суточного мониторирования электрокардиограммы зарегистрированы 2 эпизода пароксизмальной неустойчивой желудочковой мономорфной тахикардии длительностью от 7 до 15 с.

Пример 2.

Пациент К., мужчина, 59 лет, госпитализирован в кардиологическое отделение № 3 УЗ "Гродненский областной клинический кардиологический центр" с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке, приступы удушья в горизонтальном положении, отеки нижних конечностей, ощущение сердцебиения и перебоев в работе сердца, резкую общую слабость.

При объективном исследовании состояние относительно удовлетворительное, ортопноэ, отеки голеней и стоп, акроцианоз, симметричные крепитирующие хрипы в нижних отделах обоих легких, гепатомегалия (2 см ниже реберной дуги), частота сердечных сокращений 92 уд/мин, АД 120/70 мм рт. ст., ритмичные, приглушенные тоны сердца, расширение границ относительной тупости сердца влево (1 см кнаружи от левой среднеключичной линии в V межреберье).

При эхокардиографическом исследовании фракция выброса левого желудочка 49 %, конечно-диастолический и конечно систолический диаметр левого желудочка 62 и 45 мм соответственно, конечно-диастолический и конечно-систолический объем левого желудочка 182 и 90 мл соответственно, размер левого предсердия 45 мм, правого желудочка 25 мм, легочная гипертензия I ст., митральная регургитация II ст., трикуспидальная регургитация II ст., признаки атеросклеротического поражения аорты.

При Холтеровском мониторировании электрокардиограммы зарегистрировано 246 одиночных мономорфных желудочковых экстрасистол, 1 парная мономорфная желудочковая экстрасистола. Пароксизмы желудочковой тахикардии выявлены не были.

Значение предложенного индекса составило 1,51 (больше 1,4, что соответствует низкому риску развития злокачественных и потенциально злокачественных ЖНР).

Назначена фармакологическое лечение согласно современным рекомендациям по лечению пациентов с ХСН. Больной выписан с положительной динамикой.

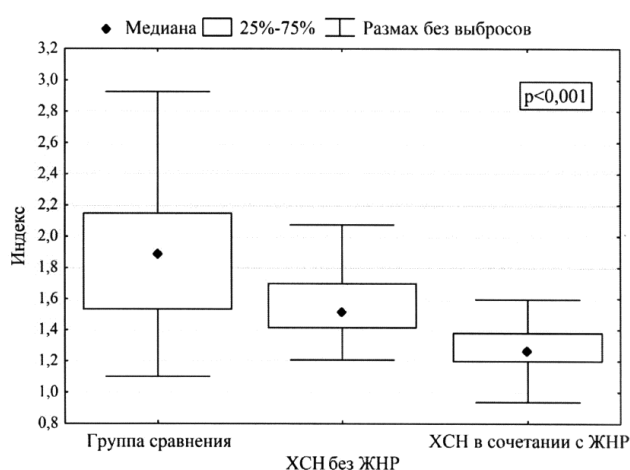
Постинфарктный (2010) кардиосклероз. Атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий. Выставлен диагноз: "ИБС: стабильная стенокардия напряжения. ФК III. мозговых артерий. Легочная гипертензия I ст. Н2Б. NYHA III ФК при поступлении, II ФК при выписке".

В течение 9 месяцев динамического наблюдения пациент был госпитализирован повторно в связи с декомпенсацией ХСН. Однако по результатам суточного мониторирования электрокардиограммы злокачественные и потенциально злокачественные ЖНР у пациента отсутствовали. Клинико-anamnestические данные, свидетельствующие в пользу пароксизмов желудочковой тахикардии, также отсутствовали.

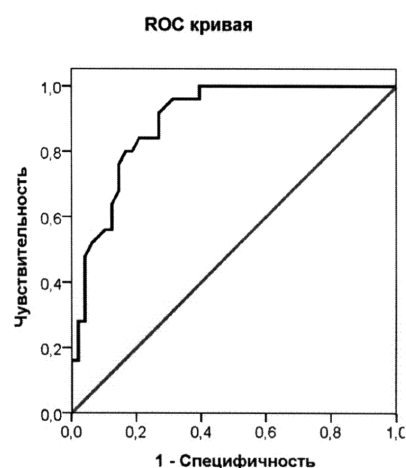
Из приведенных примеров видно, что предлагаемый способ позволяет вероятность развития злокачественных и потенциально злокачественных ЖНР у пациентов с ХСН, что имеет большое прикладное значение.

Источники информации:

1. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure // Heart. - 2007. - Vol. 93. - P. 1137-1146.
2. McMurray J.J. Clinical practice. Systolic heart failure // N. Engl. J. Med. - 2010. - Vol. 362. - P. 228-238.
3. Якушин С.С. и др. Прединдикты (несостоявшейся) сердечной смерти; возможности сердечно-легочной реанимации в условиях кардиодиспансера // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П.Павлова. - 2000. - № 1-2. - С. 107-114.
4. Kottkamp H. et al. Clinical significance and management of ventricular arrhythmias in heart failure // Eur. Heart J. - 1994. - Vol. 15, Suppl. D. - P. 155-163.
5. Khoshnevis G.R., Massumi A. Ventricular arrhythmias in congestive heart failure: clinical significance and management // Tex. Heart Inst. J. - 1999. - Vol. 26. - No. 1. P. 42-59.
6. Bozkurt B., Mann D. Use of biomarkers in the management of heart failure // Circulation. - 2003. - Vol. 107. - P. 1231-1233.
7. Galante O. et al. B-type natriuretic peptide levels stratify the risk for arrhythmia among implantable cardioverter defibrillator patients // Clin. Cardiol. - 2008. - Vol. 31. - No. 12. - P. 586-589.
8. Palazzuoli A. et al. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure // Vase. Health Risk Manag. - 2010. - Vol. 6. - P. 411-418.
9. Biasucci L.M. et al. Risk stratification of ischaemic patients with implantable cardioverter defibrillators by C-reactive protein and a multi-markers strategy: results of the CAMI-GUIDE study // Eur. Heart J. - 2012. - Vol. 33. - No. 11. - P. 1344-1350.
10. Заявка на патент РБ а20100168, МПК G 01N 33/48, 2011.
11. Bigger J.T. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death // Am. J. Cardiol. - 1984. - Vol. 54. - No. 9. - P. 3D-8D.



Фиг. 1



Фиг. 2