



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86279** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61B 10/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 07461	(72) Винахідник(и): Луговської Едуард Віталійович (UA), Колеснікова Ірина Миколаївна (UA), Платонова Тетяна Миколаївна (UA), Луговська Наталія Едуардівна (UA), Литвинова Людмила Михайлівна (UA), Костюченко Олена Петрівна (UA), Рубленко Андрій Михайлович (UA), Фіщенко Валерій Олександрович (UA), Чернищенко Тамара Мартинівна (UA), Горницька Ольга Володимирівна (UA), Комісаренко Сергій Васильович (UA)
(22) Дата подання заявки: 12.06.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.12.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.12.2013, Бюл.№ 24	(73) Власник(и): ІНСТИТУТ БІОХІМІЇ ІМ. О.В.ПАЛЛАДІНА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ, вул. Леонтовича, 9, м. Київ, 01601 (UA)

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування післяопераційних тромботичних ускладнень включає проведення лабораторних тестів із визначення вмісту маркерів системи гемостазу в плазмі крові хворого. За допомогою імуноферментних тест-систем проводять одночасне визначення концентрації двох маркерів активації системи гемостазу розчинного фібрину й D-димеру до операції та в період післяопераційного лікування та/або реабілітації. Визначають ступінь порушення динамічної рівноваги в системі гемостазу шляхом зіставлення між собою значень обох параметрів, фіксують кореляцію їх змін, на основі чого прогнозують ймовірність тромботичних ускладнень.

UA 86279 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до хірургії, і може бути використана як спосіб прогнозування післяопераційних тромботичних ускладнень, який полягає в одночасному кількісному визначенні в плазмі крові хворих та зіставленні концентрацій розчинного фібрину та D-димеру, як прогностичних маркерів тромботичних ускладнень, та для контролю ефективності антитромботичної терапії.

Для діагностики тромботичних і тромбоемболічних ускладнень у сучасній лабораторній клінічній практиці, на жаль, використовують малоінформативні й малочутливі методи, які не відображають реальної загрози розвитку тромбозу та мають вагомні недоліки. В хірургічній практиці на сьогодні не існує методичних рекомендацій щодо лабораторної діагностики та прогнозування тромботичних ускладнень після оперативного втручання.

Багато уваги в лабораторній діагностиці стану системи гемостазу приділяють визначенню D-димеру, підвищення концентрації якого вказує на утворення в плазмі крові фібрину та його лізис незалежно від причини утворення, об'єму та локалізації тромбу. Концентрація D-димеру підвищується при цілому ряді патологій, але як окремий показник цей параметр є діагностичним маркером не стільки активації системи зсідання крові, скільки стану фібринолітичної ланки системи гемостазу. Концентрація D-димеру пропорційна активності фібринолітичного процесу та кількості розщепленого фібрину тільки в разі зберігання динамічної рівноваги між коагуляційною та фібринолітичною ланками системи гемостазу [1, 2].

Однак для адекватної оцінки стану системи гемостазу хворого використання лише одного тесту на D-димер недостатньо, оскільки результати аналізу не надають достовірної інформації про ступінь активації системи зсідання крові, який можна оцінити за вмістом розчинного фібрину.

Розчинний фібрин (РФ) є маркером патологічної активації системи зсідання крові. Для визначення його вмісту в плазмі крові розроблено ряд напівкількісних паракоагуляційних методів: бета-нафтоловий, етаноловий, протамінсульфатний та фосфатний. Використання цих методів дозволяє визначити наявність в плазмі крові комплексів розчинного фібрину з фібриногеном та продуктами деградації фібриногену/фібрину (РФМК). Однак, бета-нафтоловий, етанолів та протамінсульфатний тести для визначення РФМК є малочутливими, залежать від ряду факторів і тому призводять до хибних результатів [3].

Відомий спосіб прогнозування післяопераційних тромботичних ускладнень із застосуванням методу ультразвукової доплерографії. Цей метод має велику похибку, його чутливість недостатня для діагностування дистальних тромбозів. Крім того, недоліком цього методу є використання складної апаратури та необхідність спеціального навчання персоналу, що ускладнює процедуру діагностування. Крім того, застосування методу обмежено виключно післяопераційним прогнозом [4].

Відомо спосіб прогнозування післяопераційних тромботичних ускладнень, який складається з визначення вмісту D-димеру, плазміногену та активності антитромбіну-III [5]. Однак вміст плазміногену не надає інформацію про потенціал системи фібринолізу; визначення вмісту D-димеру недостатньо для адекватної оцінки стану системи гемостазу хворого, оскільки низька концентрація D-димеру при накопиченні розчинного фібрину не виключає можливість розвитку тромботичних ускладнень. Отже, перелічені тести не надають інформації про наявність маркерів тромбоутворення і не відображають стану системи гемостазу в цілому.

Відомо спосіб прогнозування післяопераційних тромботичних ускладнень, який включає тести на визначення кількості еритроцитів і швидкості їх осадження, визначення гематокриту, етаноловий тест на визначення розчинних фібрин-мономерних комплексів [6]. Недоліком такого способу є використання лабораторних показників, які не повною мірою відображають стан системи зсідання крові. Етаноловий тест для визначення ступеню активації системи зсідання крові є низько чутливим, не надає кількісної інформації. Результати його залежать від багатьох факторів.

Отже, перелічені способи розроблено на основі застарілих малочутливих методик, вони не дають вичерпної кількісної інформації щодо показників системи гемостазу, тому висновки, зроблені на їхніх результатах, часто є хибними. Більше того, такі тести є переважно орієнтованими на фіксацію наслідків змін, які вже відбулися, вони не дають змоги скласти обґрунтований прогноз і не мають адекватних критеріїв оцінки резервних можливостей системи гемостазу.

Найближчим аналогом способу, що заявляється, є спосіб прогнозування тромботичних ускладнень за патологій, для яких характерним є розвиток внутрішньосудинного зсідання крові [7]. Такий спосіб прогнозування включає проведення лабораторних тестів для визначення маркера активації системи зсідання крові "РФМК" та показника фібринолітичного потенціалу "активність тканинного активатору плазміногену". Індекс тромботичних ускладнень визначають

за співвідношеннями між показниками вмісту РФМК та активності тканинного активатору плазміногену. Однак при такому підході *in vitro* визначають тільки потенційну активність тканинного активатору плазміногену без урахування накопичення інгібіторів системи фібринолізу, що не є достатнім для характеристики ступеню активації системи фібринолізу та процесу розщеплення фібрину.

Для прогнозування розвитку післяопераційних тромботичних ускладнень необхідно проводити кількісну характеристику вмісту розчинного фібрину та D-димеру, яка дозволить визначити ступінь активації системи зсідання крові та стан системи фібринолізу.

Завданням корисної моделі, що заявляється, є розробка способу прогнозування післяопераційних тромботичних ускладнень, який дозволяє виявити кореляцію між ступенями активації системи зсідання крові та системи фібринолізу на прикладі операції з приводу ендопротезування кульшового суглобу.

Ендопротезування суглобів є досить поширеним оперативним втручанням в ортопедії й проводиться за різних патологій суглобів, при травмах і переломах. Цей вид хірургічного втручання пов'язаний з високим ступенем ризику післяопераційних тромбоемболічних ускладнень, оскільки для хворих, яким проводиться ендопротезування кульшового суглобу, характерна схильність до розвитку гіперкоагуляційного стану системи гемостазу, і, таким чином, існує ризик розвитку тромботичних ускладнень не тільки в перші дні після операції, але й у наступні кілька місяців (при операціях на стегні та колінних суглобах ризик розвитку тромбозів складає 30-50 %) [8]. Питання прогнозування післяопераційної загрози латентного тромбозу на сьогодні не вирішені. Це пов'язано як з труднощами розпізнавання порушень системи гемостазу в цілому, так і з недосконалістю методів ранньої лабораторної діагностики.

Задачу корисної моделі, що заявляється, вирішують шляхом зіставлення одночасних змін концентрації двох показників системи гемостазу - розчинного фібрину (РФ), як основного показника активації системи зсідання крові, та D-димеру, як опосередкованого показника стану системи фібринолізу, дію якої спрямовано на розщеплення фібрину, в динаміці лікування та/або реабілітації. Прогнозування загрози післяопераційних тромботичних ускладнень проводять шляхом зіставлення кількісних змін цих параметрів у процесі післяопераційного лікування хворих та/або в процесі реабілітації, що дає можливість виявити порушення балансу між системами зсідання крові й фібринолізу.

Клінічна апробація способу, що заявляється, проведена на базі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (кафедра травматологи та ортопедії) при обстеженні 55 хворих, яким було проведено операцію з приводу ендопротезування кульшового суглобу.

Для прогнозування розвитку післяопераційних тромботичних ускладнень в плазмі крові вказаних хворих одночасно визначають концентрації РФ та D-димеру в динаміці лікування: до операції, на 1-у, 3-ю, 7-у та 14-у добу після операції. Всім хворим проводять загальноприйнятту антитромботичну терапію препаратами низькомолекулярного гепарину.

Визначення концентрації РФ і D-димеру в плазмі крові проводять з використанням відповідних імуноферментних тест-систем, розроблених на основі специфічних антитіл до РФ і D-димеру [9-11].

Аналіз системи гемостазу хворих до операції показує підвищення в плазмі крові хворих концентрації РФ (у 76 % хворих), та D-димеру (у 56 % хворих). Зростання концентрації РФ свідчить про гіперкоагуляційні зміни в системі зсідання крові.

За одержаними результатами хворих умовно розподіляють на дві групи.

До I групи відносять хворих, в плазмі крові яких концентрація РФ до операції перевищує подвійну норму, тобто більше 6 мкг/мл плазми крові (для тест-системи, яка застосовується, в плазмі крові практично здорових донорів концентрація РФ у нормі не перевищує 3 мкг/мл). Хворі I групи до операції мають потенційну загрозу післяопераційних тромботичних ускладнень.

До II групи належать хворі, в плазмі крові яких концентрація РФ до операції є нижчою від подвійної норми, тобто менше 6 мкг/мл плазми крові. Для хворих II групи існує невисока ймовірність післяопераційних тромботичних ускладнень.

Приклад 1

Визначають концентрації РФ і D-димеру в плазмі крові хворих I та II груп до операції та на всіх етапах післяопераційного лікування (табл. 1), далі проводять зіставлення змін одержаних показників, на основі чого одержують інформацію про наявність або порушення балансу між системами зсідання крові та фібринолізу для адекватної оцінки стану системи гемостазу кожного хворого.

Таблиця 1

Концентрація РФ і D-димеру в плазмі крові хворих I та II груп з патологією кульшового суглобу до операції та в динаміці післяопераційного лікування

Хворі	Концентрація РФ мкг/мл			Концентрація D-димеру, нг/мл		
	до операції	1-а доба після операції	3-я доба після операції	до операції	1-а доба після операції	3-а доба після операції
Хворі I групи						
А.	8,13	94,4	107,6	515	160,2	244,9
Б.	10,9	48,2	15,7	64,8	1186,2	492,5
В.	13,1	11,5	15	60,7	71,4	100
Г.	14,7	16,7	16,7	356,5	356,5	333,5
Д.	26	21,9	6,7	8,17	50	346,6
Е.	46,4	32,8	17,2	15	36,6	94
Є.	109,6	102,7	19,2	1228,7	172,5	409,5
Хворі II групи						
Ж.	2,5	3,4	7,7	5,8	62,1	59
З.	2,5	6,4	2,6	114	1160	407
І.	2,9	3,8	4,5	8,1	56	47
К.	4,6	6	2,5	150,4	192,2	113,2
Л.	5,1	3,06	4,9	12,9	83,8	251,6
М.	5,7	4,1	3,1	553	439,4	44
Н.	3,1	4,4	3,6	80	262	271

Примітка: в нормі в плазмі крові практично здорових донорів вміст РФ не перевищує 3 мкг/мл, вміст D-димеру - 70 ± 20 нг/мл.

Концентрація РФ в плазмі крові хворих I групи ще до операції значно підвищена (в 2,7-36 разів) і зростає на 1-у добу після операції (в 4,8-15,3 рази). На 3-ю добу після операції спостерігають тенденцію до зниження цього показника, однак вміст РФ є ще досить високим.

Вміст D-димеру в плазмі крові хворих I групи після операції знижується (хворі А. та Є.) або залишається практично на тому ж самому рівні, як і до операції (хворі В., Г., Д.). Значне накопичення РФ при такій концентрації D-димеру в плазмі крові зазначених хворих свідчить про низький потенціал системи фібринолізу та високу загрозу тромботичних ускладнень.

Тільки в плазмі крові хворого Б. на 1-й день після операції виявлено значне підвищення як РФ, так і D-димеру, що свідчить про активацію системи фібринолізу та порушення балансу між системами зсідання крові та фібринолізом. Але висока концентрація РФ свідчить про необхідність для хворого Б контролю ефективності антитромботичної терапії на всіх етапах лікування.

Концентрація РФ в плазмі крові хворого Е. Значно підвищена на 1-у та 3-ю добу після операції. Невисока концентрація D-димеру, що відповідає нормі, при декілька кратному накопиченні РФ свідчить про пригнічення фібринолітичного процесу та порушення балансу між системою зсідання крові й фібринолізом у бік гіперкоагуляції та про високу загрозу тромботичних ускладнень у хворого Е.

В II групі хворих не спостерігають значного накопичення РФ на 1-у та 3-ю добу після операції, що свідчить про несуттєве зростання ступеню активації системи зсідання крові та низьку ймовірність тромботичних ускладнень. Відмічають підвищення вмісту РФ тільки в плазмі крові хворого Ж. На 3-ю добу після операції (7,7 мкг/мл), що свідчить про необхідність лабораторного контролю стану системи зсідання крові на всіх етапах лікування та в реабілітаційний період (таб. 1).

До операції концентрація D-димеру в плазмі крові хворих II групи знаходиться в межах норми (70 ± 20 нг/мл) (хворі Ж., І., Л.), або незначно перевищує норму (хворі З., К., Н.), лише в плазмі крові хворого М. Виявлено підвищення концентрації D-димеру - до 553 нг/мл.

На 1-у та 3-ю добу після операції значне підвищення концентрації D-димеру виявлено тільки в плазмі крові хворого З. В плазмі крові цього хворого на 1-у добу після операції спостерігають зростання концентрації РФ (6,4 мкг/мл) з одночасним накопиченням D-димеру (1160 нг/мл), що свідчить про кореляцію між зсіданням крові та фібринлізом. На 3-ю добу післяопераційного

лікування в хворого 3. концентрація РФ відповідає нормі (2,6 мкг/мл), а концентрація D-димеру знижується до 407 нг/мл, що підтверджує низьку ймовірність тромботичних ускладнень.

Отже, низька концентрація РФ в плазмі крові хворих II групи до операції та незначне її підвищення (в 1,2-2,1 рази в порівнянні з нормою) після операції за наявності пропорційної кількості D-димеру свідчить про взаєморегуляцію між зсіданням крові та фібринолізмом та невисоку вірогідність розвитку післяопераційного тромбозу.

Приклад 2.

Проводять статистичний аналіз змін концентрацій РФ і D-димеру в плазмі крові хворих на всіх етапах післяопераційного лікування (таб. 2).

Дані таб. 2 демонструють значимість та високу інформативність імуноферментної тест-системи на кількісне визначення концентрації РФ як прогностичного показника, та вказують на необхідність одночасного використання імуноферментної тест-системи на кількісне визначення концентрації D-димеру в плазмі крові для виявлення порушення балансу між прокоагулянтною та фібринолітичною ланками системи гемостазу. Таке одночасне визначення РФ та D-димеру необхідно для прогнозування післяопераційних тромботичних ускладнень і для контролю ефективності антитромботичної терапії.

Таблиця 2

Статистичний аналіз змін концентрацій РФ та D-димеру в плазмі крові хворих I та II груп з патологією кульшового суглобу до операції та на 1-у добу після операції (n=55)

Параметр	Етап лікування	Група 1		Група 2		Достовірність відмінності параметрів між групами (p)
		Медіана*	Діапазон	Медіана	Діапазон	
РФ	до операції	3,3	1,0-6,5	26,0	9,5-109,6	0,000012
	після операції	6,4	2,2-13,0	22,4	7,8-102,7	0,00037
D-димер	до операції	88,2	4,2-553,0	239,5	8,17-1533,7	0,027
	після операції	350,8	25,0-1160,0	361,8	36,6-1186,0	0,8

*- Медіана ділить ряд значень ознаки на дві рівні частини, по обидві частини від неї розміщується однакова кількість одиниць сукупності.

Приклад 3

Проводять прогнозування післяопераційних тромботичних ускладнень шляхом зіставлення вмісту РФ та D-димеру в динаміці післяопераційної антитромботичної терапії.

На фіг. 1 і 2 представлені дані для хворих Б. і Н. до операції, на 1-й та 3-й день післяопераційного лікування.

Значне підвищення концентрації РФ в плазмі крові хворого Б. після операції супроводжується достатньо високою концентрацією D-димеру, що в даному випадку є позитивною ознакою і свідчить про активацію системи фібринолізу. Однак хворий Б. належить до групи ризику, оскільки на всіх етапах лікування концентрація РФ залишається високою (фіг. 1).

У випадку хворого Н. виявлено низьку концентрацію РФ та незначне підвищення концентрації D-димеру після операції, що є позитивним прогнозом та свідчить про низьку ймовірність післяопераційних тромботичних ускладнень (фіг. 2).

Представлені дані свідчать, що для прогнозування післяопераційних тромботичних ускладнень та оцінки адекватності терапії на всіх етапах лікування необхідним є проведення постійного лабораторного контролю за концентрацією РФ і D-димеру в плазмі крові хворого, зіставлення цих параметрів та визначення кореляції їх змін між собою.

Таким чином, для прогнозування розвитку тромботичних ускладнень та контролю ефективності антитромботичної терапії необхідне одночасне визначення в плазмі крові хворого концентрацій двох маркерів активації системи гемостазу - РФ і D-димеру та подальше визначення кореляції між цими параметрами, що дозволяє характеризувати інтенсивність процесів утворення і руйнування фібрину та прогнозувати післяопераційні тромботичні ускладнення.

Спосіб, що заявляється, забезпечує підвищення достовірності прогнозування розвитку післяопераційних тромботичних ускладнень шляхом зіставлення значень концентрацій РФ та D-димеру в плазмі крові хворого з урахуванням важливості кожного з цих показників та їх кореляції. Крім того, він забезпечує високу диференційованість прогнозування, контроль

5

ефективності антитромботичної терапії на всіх етапах лікування та/або реабілітації.

Підписи до фігур

Фіг. 1. Зіставлення концентрацій РФ та D-димеру в плазмі крові хворого Б. з патологією кульшового суглобу в динаміці післяопераційного лікування: 1 - до операції, 2 - на 1-у добу після операції, 3 - на 3-ю добу після операції.

10

Фіг. 2. Зіставлення концентрації РФ та D-димеру в плазмі крові хворого Н. з патологією кульшового суглобу в динаміці післяопераційного лікування: 1 - до операції, 2 - на 1-у добу після операції, 3 - на 3-ю добу після операції.

Перелік використаних джерел:

15

1. Д-Димер в клинической практике: Пособие для врачей/ Л.П. Папаян, Е.С. Князева; Под редакцией Н.Н. Петрищева. - М.: 000 "Инсайт полиграфик", 2002. - 20 с.

2. Di Nisio ML, Squizzato A., Rutjes A.W.S. et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review // J. Thromb. Haemost.-2006.-5. - P. 296-304.

20

3. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза // М. - Тверь: ООО "Издательство "Триада", 2005.-227 с.

4. Пат. 2258459 RU. Оpubл. 20.08.2005. Бюл. № 23.

5. Пат. 2423697 RU. Оpubл. 10.07.2011. Бюл. № 19.

6. Пат. 65877 UA А. Оpubл. 15.04.2004. Бюл. № 4.

25

7. Пат. 52215 UA. Оpubл. 15.08.2005. Бюл. № 8.

8. Fujii T., Ochi T., Niwa S., Fujita S. Prevention of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients undergoing total hip or knee arthroplasty: two randomized, double-blind, placebo0controlled studies with three dosage regimens of enoxaparin // J. Orthop. Sci.-2008. - V. 13. - P. 442-451.

30

9. Луговской Э.В., Колесникова И.Н., Луговская Н.Э. и др. Растворимый фибрин и D-димер при нормально протекающей беременности и при угрозе ее прерывания // Укр. Биох. Журн. - 2006.-78. - № 4. - С. 120-129.

10. Пат. 69283 UA. Оpubл. 25.04.2012, Бюл. № 8.

11. Пат. 69284 UA. Оpubл. 25.04.2012, Бюл. № 8.

35

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування післяопераційних тромботичних ускладнень, який включає проведення лабораторних тестів із визначення вмісту маркерів системи гемостазу в плазмі крові хворого, який **відрізняється** тим, що за допомогою імуноферментних тест-систем проводять одночасне визначення концентрації двох маркерів активації системи гемостазу розчинного фібрину й D-димеру до операції та в період післяопераційного лікування та/або реабілітації, далі визначають ступінь порушення динамічної рівноваги в системі гемостазу шляхом зіставлення між собою значень обох параметрів, фіксують кореляцію їх змін, на основі чого прогнозують ймовірність тромботичних ускладнень, а саме:

45

- високу ймовірність післяопераційних тромботичних ускладнень прогнозують при концентрації розчинного фібрину, яка в 2 і більше разів перевищує норму, без одночасного підвищення концентрації D-димеру відносно норми;

50

- низьку ймовірність післяопераційних тромботичних ускладнень прогнозують при концентрації розчинного фібрину, яка не перевищує подвійної норми, за одночасної присутності D-димеру, концентрація якого вища подвійної норми.

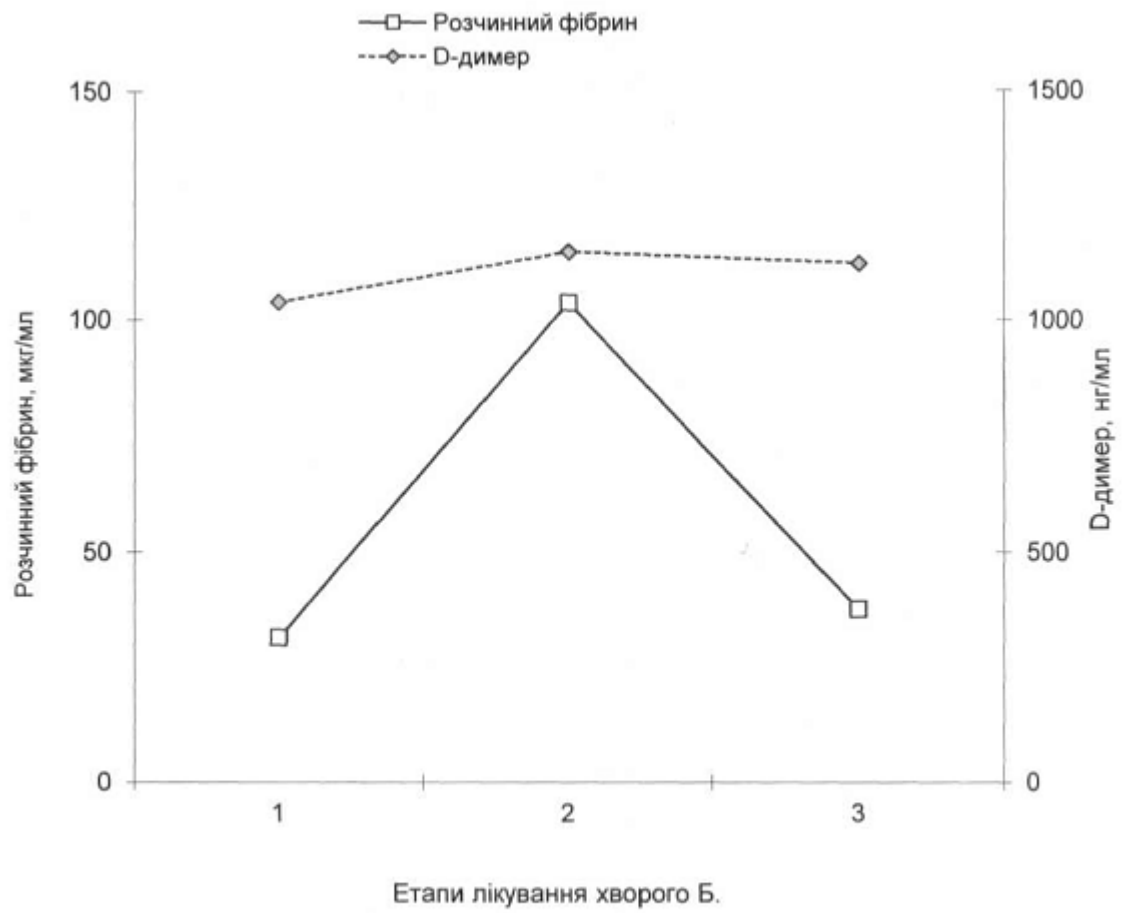
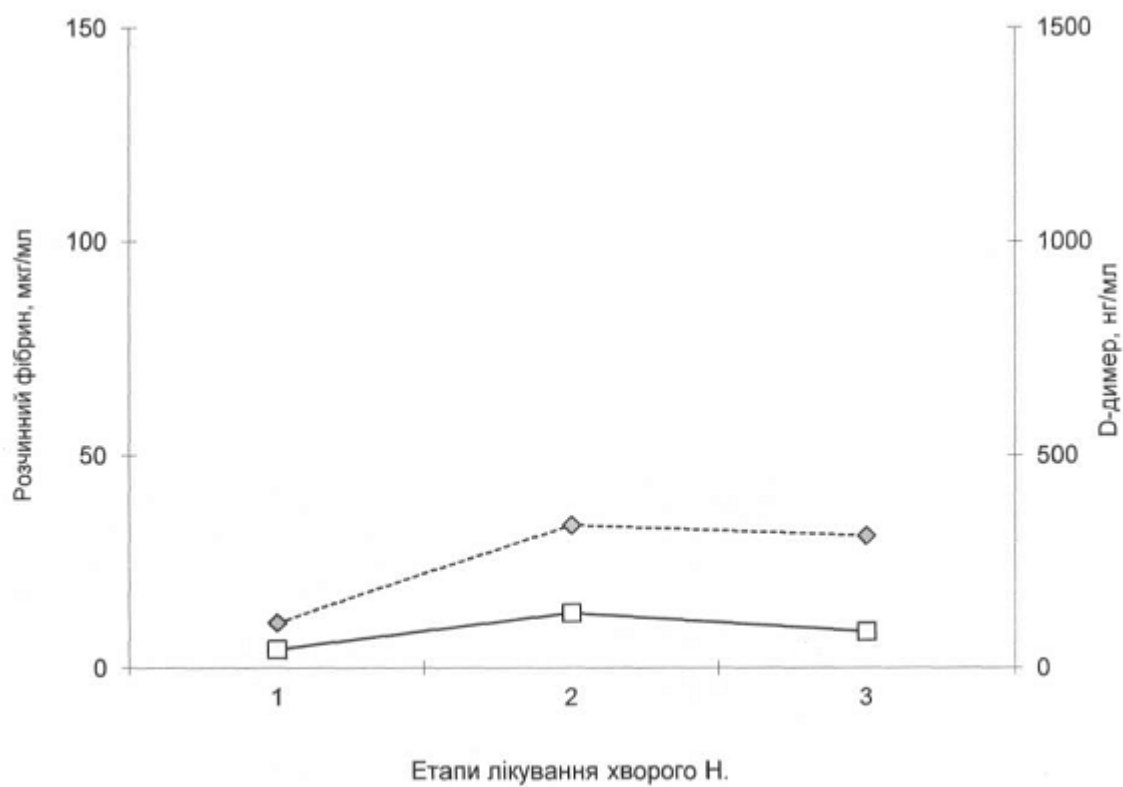


Fig. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка М. Мацело

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