



УКРАЇНА

(19) UA (11) 26987 (13) U
(51) МПК (2006)
G01N 33/48МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ МОЖЛИВОСТІ РОЗРИВУ АНЕВРИЗМИ АОРТИ

1

2

(21) u200706634

(22) 13.06.2007

(24) 10.10.2007

(72) КНЯЗЄВА МАРИНА ВЛАДИСЛАВІВНА, UA,
ІВАННІКОВА СВІТЛАНА ВАЛЕНТИНІВНА, UA,
БАБАЄВА ОЛЬГА ІВАНІВНА, UA, ЛОДЯНА ІРИНА
МИКОЛАЇВНА, UA, ВОЛОДОСЬ МИКОЛА
ЛЕОНТІЙОВИЧ, UA(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ, UA

(56)

(57) Спосіб діагностики можливості розриву
аневризми аорти шляхом біохімічного дослідження

крові, який **відрізняється** тим, що визначають швидкість осідання еритроцитів, вміст сіалових кислот, гексоз, глікопротеїдів, фібриногену і хондроїтин-6-сульфату (X-6-S), клінічним дослідженням крові визначають швидкість осідання еритроцитів, порівнюють з нормою і, при збільшенні значень у порівнянні з нормою швидкості осідання еритроцитів до 520-660 %, сіалових кислот до 146-252 %, гексоз до 140-150 %, глікопротеїдів до 164-186 %, фібриногену до 130-150 %, хондроїтин-6-сульфату до 152-169 %, діагностують можливість розриву аневризми аорти.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема до серцево-судинної хірургії і клінічної біохімії, і призначена для прогнозування розриву аорти в хворих з аневризмою аорти для рішення питання про екстрену необхідність в операції шунтування чи ендопротезування.

Аневризма аорти (АА) - це розширення (випирання) стінки аорти внаслідок її витончення, зниження механічної міцності й еластичності. При проходженні по такій аорті пульсової хвилі крові в місці аневризми вона може розірватися і людина загине від кровотечі.

Найбільш частою причиною АА є атеросклеротична поразка стінки аорти (може бути травма чи інфекція). Там, де густіше всього аорта уражена атеросклеротичними бляшками - там і утворюється АА.

Запобігти загибелі від кровотечі можна за допомогою операції чи ендопротезуванням. Однак операція дуже важка, супроводжується ускладненнями і загибеллю хворих у 20% випадків. Операцію потрібно робити тільки, якщо існує погроза розриву АА.

Відомий спосіб прогнозування розриву аневризми аорти, відповідно до якого по росту аневризми аорти від початкового розміру 2,5см на 0,5см у рік, простеженому за допомогою ультразвуку (УЗД) [Чанг Д.Ж., Штейн Т.А. і ін. Фактори ризику, зв'язані зі швидким ростом невеликих аневризм абдомінальної аорти /Межд. мед. журнал.- Москва, 1998. -№6.- С.525-529],

судили про можливість розриву, а також спосіб прогнозування за допомогою комп'ютерної томографії [Hirose V. Takamiya M.I. Growth curve aortic aneurism //Cardiovasc. Surg.- 1998; 39.- №1.- P.9-18], що дозволив установити, що посилений ріст аневризми аорти від нормального діаметра починається за 3 місяці до її розриву.

Недоліки відомих способів полягають в тім, що вони не реєструють змін метаболізму екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини аорти, що передують розширенню стінки аорти (помітному на УЗД і томографії) з наступним її розривом. Ці зміни можуть збільшуватися під впливом будь-яких ендогенних і екзогенних факторів.

Недоліком також є неточність прогнозування розриву - ріст аневризми 0,5см/рік, посилений ріст від нормального діаметра до розриву 3 місяці. Крім того, у практиці зустрічаються розриви маленьких аневризм, що не характеризуються посиленим ростом. Крім цього, операція по усуненню аневризми аорти є дуже травматичною, а пацієнти - це, як правило, люди 55-90 років з важкою супутньою патологією, тому неточність прогнозування розриву може привести до невиправданого ризику. До того ж, не кожна лікувальна установа має у своєму розпорядженні прилади, що дозволяють проводити коронароангіографію і не всім це дослідження доступне.

(13) U

(11) 26987

(19) UA

Найбільш близьким до способу, що заявляється, і обраним за прототип є спосіб діагностики можливості розриву аневризми аорти, який здійснюють шляхом дослідження сироватки крові [Expansion and reapture aortic aneurysms /Satta I. Ann. Chir et gynnaecol. -1998. -№1.-Р.63]. Під час дослідження визначають проколаген типу Ш.

Цей показник не володіє повною інформацією про можливість розриву АА. Він тільки дозволяє судити про наявність атеросклеротичних змін.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу діагностики можливості розриву аневризми аорти, у якому зміною досліджуваних показників крові, обраних як маркери процесів, що відбуваються в сполучній тканині аневризми аорти, забезпечується однозначна відповідність між механічною міцністю стінки аневризми, її готовністю до розриву і величиною обумовленого показника, тому що виключається вплив інших факторів стану організму хворого на вимірюваний показник, і за рахунок цього підвищується точність діагностики.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі діагностики можливості розриву аневризми аорти шляхом біохімічного дослідження крові, відповідно до корисної моделі, визначають вміст сіалових кислот, гексоз, глікопротеїдів, фібриногену і хондроїтин-6-сульфату (Х-6-S), клінічним дослідженням крові визначають (ШОЕ), порівнюють з нормою, і при збільшенні значень у порівнянні з нормою швидкості осідання еритроцитів до 520-660%, сіалових кислот до 146-252%, гексоз до 140-150%, глікопротеїдів до 164-186%, фібриногену до 130-150%, хондроїтин-6-сульфату до 152-169% діагностують можливість розриву аневризми аорти.

Нами визначено, що при АА в хворого розвивається запальний процес, що загострюється (підсилюється) зі збільшенням погрози розриву АА. Показниками запалення є ШОЕ (швидкість осідання еритроцитів), вміст гексоз, сіалових кислот, глікопротеїдів, фібриногену. Аналіз значень ШОЕ свідчить про те, що зі збільшенням погрози розриву АА в організмі хворого підсилюється запальний процес, що має місце. Ці показники технічно робляться просто і входять у перелік обов'язкових тестів у загальний біохімічний аналіз крові в будь-якій клініко-діагностичній лабораторії. Для характеристики запального процесу визначали інтерлейкін-6 (ІЛ6) і фактор некрозу пухлини α (ФНП α), причому динаміка їхньої концентрації в міру збільшення погрози розриву АА збіглася з динамікою перерахованих вище тестів.

Слід зазначити, що запальна реакція - це неспецифічна реакція на будь-який стресовий вплив, ушкодження, будь-яку деструкцію тканини в будь-якому місці організму.

Спосіб, що заявляється, здійснюють таким чином.

У хворого з ліктьової вени стерильним шприцом беруть 2мл крові. З отриманої крові шляхом відстоювання при кімнатній температурі протягом 20-30 хвилин з наступним центрифугуванням протягом 10 хвилин при

1500об/хв відокремлюють сироватку крові від кров'яного згустку.

Глікозаміноглікани фракціонують. Для фракціонування глікозаміногліканів навішення сухої і здрібненої тканини піддають папаїновому гідролізу. Гідролізат фракціонують за допомогою четвертинних амонійних солей на цілите по методу Schiller S. Осад обробляють багаторазово зростаючими концентраціями NaCl. Отримані фракції відповідають гіалуроновій кислоті, хондроїтинсульфатам і гепарину. У кожній фракції визначають вміст глюкуронової кислоти по реакції з карбазолом по методу Dische Z. Результати виражають в мг глюкуронової кислоти на 100мг сухої тканини [Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани - М., 1969.- С.298-30].

Принцип методу визначення сумарного змісту хондроїтинсульфатів у тканинах полягає у тім, що хондроїтинсульфати утворюють з риванолом помутніння, інтенсивність якого залежить від їхньої концентрації. Для кількісного визначення вмісту хондроїтинсульфатів до 10мг тканин додавали 5мл ацетат-цитратного буферного розчину (рН 5,5) і 0,1мл 0,1л розчину риванолу. Оптичну щільність отриманого розчину вимірювали через 5 хвилин протягом 5-7 хвилин на спектрофотометрі при довжині хвилі 540нм, кювету N10. Калібровану криву будували по стандартному водяному розчину хондроїтинсульфату (1г/л). Розчин риванолу перед уживанням фільтрували.

Нами були обстежені різні клінічні групи хворих із серцево-судинними захворюваннями: АА,

АА1 - з погрозою розриву на підставі інструментальних методів дослідження,

АА2 - АА, що розірвалася на операційному столі,

АА3 - помилкова аневризма, каортація аорти, Атеросклероз (АС),

Атеросклероз судин нижніх кінцівок (синдром Леріша-СЛ),

Гострий інфаркт міокарда на 1 добу після події (ГІМ1).

Для розуміння механізму розриву:

Нами були узяті на дослідження тканини аорти хворих з АА, АС, СЛ і здорові судини, проаналізований хімічний склад сполучної тканини (СТ), виявлені хімічні ознаки зниження механічної міцності тканини, що веде до розриву. До складу СТ входить колаген, про яке судять по змісту оксипроліну, а також протеоглікани, що містять вуглеводний компонент глікозаміногліканів (ГАГ). Цих ГАГ 7 видів. При розвитку патології судин відбувається зміна співвідношень цих 7 видів ГАГ. При погрозі розриву АА один з видів ГАГ Х-6-S виходить у кров. ГАГ фракціонують по М. Штерн, Х-6-S складає першу фракцію.

Нами були виділені з крові клітки-фагоцити, що беруть участь у процесі запалення і підсилюють його. Це нейтрофіли і лімфоцити. У місці поразки тканини підсилюється запалення, підвищується кількість реакційних продуктів - перекисів. Підсилюється ланцюгова реакція руйнування.

При діагнозі АА з погрозою розриву - це місце можливого розриву, при ГІМ - це міокард, при СЛ - це місце некрозу тканин нижніх кінцівок, що згодом ампутують.

Отримані дані	
ШОЕ (мм/ч)	
Контроль - 11,0	100%
АА - 32,95	300%
АА1 - 64,63	660%
АА2 - 58,0	520%
АС - 25,11	220%
СЛ - 63,6	580%
ГІМ1 - 61,5	560%
Сіалові кислоти (ум. од.)	
Контроль - 155,0	100%
АА - 188,0	121%
АА1 - 226,0	146%
АА2 - 389,21	252%
АС - 199,5	129%
СЛ - 257	166%
Гексози	
Контроль - 1,1	100%
АА - 1,34	122%
АА1 - 1,62	147%
АА2 - 1,62	147%
АС - 1,07	97%
СЛ - 1,41	128%
Глікопротеїди	
Контроль - 350,0	100%
АА - 592,0	169%
АА1 - 573,0	164%
АА2 - 650,0	186%
АС - 362,0	103%
СЛ - 794,0	227%
ГІМ1 - 570	163%
Фібриноген	
Контроль - 3,0	100%
АА - 4,46	149%
АА1 - 4,5	148%
АА2 - 3,93	131%
АС-3,12	104%
СЛ-5,39	180%
ГІМ1 - 4,7	157%
Хондроїтин-6-S	
Контроль	100%
АА -	153%
АА1 -	165%
АА2 -	169%
АС -	131%
СЛ -	133%

Розвиток патологічного процесу в серцево-судинній системі людини (АС, АА, СЛ) приводить до зміни біохімічного складу тканини аорти, що відбивається в зміні змісту в ній компонентів сполучної тканини - колагенових (по оксипроліну) і неколагенових (по тирозині) білків, глікопротеїнів (по гексозаміну) і протеогліканів (по гексурановим кислотам), сумарних ГАГ і їхніх фракцій, а також співвідношень цих компонентів між собою, що є основою зниження механічної міцності стінки аорти і погрози розриву АА.

Аналіз значень ШОЕ свідчить про те, що зі збільшенням погрози розриву АА в організмі хворого підсилюється запальний процес, що має місце. При зіставленні цього показника в клінічних групах у послідовності АС, СЛ, аневризму аорти

(АА), АА з погрозою розриву (АА1) виявлене збільшення цього показника по наростаючій, з підтримкою його на дуже високому рівні ($57,05 \pm 3,43$ мм/г) у випадку АА, яка розірвалася на операційному столі (АА2). Максимальне по амплітуді збільшення ШОЕ ($64,63 \pm 2,76$ мм/г) спостерігалось при АА1 ($64,63 \pm 2,76$ мм/г). Виявлена закономірність зберігається при змінах змісту фібриногену, сіалових кислот, гексоз, глікопротеїнів.

Приклад. Хворий М., 65 років, історія хвороби №4271, надійшов у відділення серцево-судинної хірургії Харківської обласної клінічної лікарні 02.04.07 року з діагнозом «синдром Леріша, хронічна ішемія третього ступеня», поставлений у районній лікарні. На УЗД - ознаки атеросклерозу аорти. При госпіталізації поставлений діагноз: Аневризма інфраренального відділу аорти, синдром Леріша, хронічна ішемія 3-ого ступеня.

На УЗД артерій від 04.04.07р. - частково тромбована аневризма інфраренального відділу аорти (33-45мм), оклюзія обох клубових артерій, оклюзія в стегнево-підколінному сегменті ліворуч.

Результати лабораторних досліджень від 03.04.07р.:

загальний білок - 61,8г/л; загальний фібриноген - 3,1г/л; ШОЕ - 37мм/година; глікопротеїди - 180%; серомукоїди - 130%; сіалові кислоти -140%; гексози-150%.

Лабораторні дослідження в динаміці:

ШОЕ -	410%
сіалові кислоти -	230%
глікопротеїди -	190%
гексози	148% і 150%

Результати фракціонування ГАГ сироватки крові показали збільшення 1-ї фракції (Х-6-S) у порівнянні з нормою в динаміці в 5,2; 6,5 і 6,0 разів.

Прийнято рішення про операцію.

10.04.07р. проведена операція: резекція аневризми інфраренального відділу аорти, протезування аортобіглобостегновим біфуркальним синтетичним протезом, профундопластика ліворуч.

Запропонований спосіб діагностики розриву аневризми аорти в порівнянні з прототипом є більш специфічним, дозволяє підвищити точність діагностики, спростити процес проведення дослідження, не вимагає дорогого устаткування і має високу відтворюваність.