



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43977 (13) U  
(51) МПК (2009)  
G01N 33/49  
A61B 5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЯ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ

1

(21) u200903728

(22) 16.04.2009

(24) 10.09.2009

(46) 10.09.2009, Бюл. № 17, 2009 р.

(72) ФУШТЕЙ ІВАН МИХАЙЛОВИЧ, ПОДСЕВАХІ-НА СВІТЛАНА ЛЕОНТІЇВНА, ПАЛАМАРЧУК ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, ТКАЧЕНКО ОЛЬГА ВІТАЛІЇВНА, ЛАШКУЛ ЗІНАІДА ВАСИЛІВНА

(73) ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

(57) Спосіб визначення ступеня дисфункції ендотелію, що включає використання проби з реактивною гіперемією, який **відрізняється** тим, що додатково кількісно визначають показники прозапальних цитокінів та при наявності дисфункції

2

ції ендотелію за даними проби з реактивною гіперемією та нормальному вмісту прозапальних цитокінів ступінь дисфункції ендотелію визначають як легкий, при наявності дисфункції ендотелію за даними проби з реактивною гіперемією та мінімальному підвищенні вмісту прозапальних цитокінів ступінь дисфункції ендотелію визначають як помірний, при наявності дисфункції ендотелію за даними проби з реактивною гіперемією та помірно підвищенні вмісту прозапальних цитокінів ступінь дисфункції ендотелію визначають як середній, а при наявності дисфункції ендотелію за даними проби з реактивною гіперемією та значному підвищенні вмісту прозапальних цитокінів ступінь дисфункції ендотелію визначають як високий.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до терапії, і може бути використана при профілактичних оглядах для виявлення та лікування пацієнтів з дисфункцією ендотелію, яка є основною патогенетичною ланкою розвитку атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії тощо.

Відомий спосіб визначення дисфункції ендотелію за методикою реоплетизмографії у поєднанні з артеріальною оклюзією [Затейщикова А. А., Затейщиков Д. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. - 1998. - №9. - С.68-80.]. Цей метод передбачає реєстрацію показників гемодинаміки - об'ємної швидкості кровотоку, коефіцієнту механочутливості, регіонарного судинного опору - до та на 20-30 секунд після оклюзії плечової артерії, яка триває 5 хвилин.

Спільними суттєвими ознаками аналогу і корисної моделі, що пропонується, є такі:

- оклюзія плечової артерії за допомогою манжети;

- визначення показників гемодинаміки до та після оклюзії плечової артерії.

Але цей спосіб має такі недоліки:

- результати, що отримують за методикою реоплетизмографії у поєднанні з оклюзією плечової артерії не дають можливості дати оцінку ступеня

ендотеліальної дисфункції;

- стан кровотоку в плечовій артерії безпосередньо не тестується: метод передбачає загальну, регіонарну оцінку кровотоку в ділянці плеча.

- аналог передбачає визначення лише об'ємної швидкості кровотоку, коефіцієнту механочутливості та регіонарного судинного опору. Проте, названі показники в недостатній мірі дають можливість оцінити кровоток в плечовій артерії.

Найбільш близьким за технічною сутністю та результатом, що досягається, є спосіб визначення функції ендотелію Д. С. Целермайєра [Celermayer D. S. Sorensen K. E., Gooch V. M. et al. Non-invasive detection in children and adults at risk of atherosclerosis. // Lancet 1992; 340: 1111-1115]. Цей спосіб передбачає відтворення реактивної гіперемії шляхом оклюзії плечової артерії протягом 5 хвилин та дослідження діаметру плечової артерії і швидкісних показників кровотоку ( $V_{max}$ ) та ( $V_{vol}$ ) у вихідному стані та одразу після припинення оклюзії плечової артерії.

Але вищезазначений спосіб не дозволяє визначити ступінь дисфункції ендотелію, тому що передбачає визначення тільки двох показників гемодинаміки ( $V_{max}$ ) та ( $V_{vol}$ ) і не передбачає визначення та врахування інших важливих показників кровотоку: усереднену за часом максимальна швидкість кровотоку (TAP), усереднену за ча-

(19) UA (11) 43977 (13) U

сом середню швидкість кровотоку (TAM), індекс резистивності (RI), кількісну характеристику вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ- $\beta$ , ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$ ).

В основу корисної моделі, що заявляється, поставлено задачу розробити спосіб визначення ступеня дисфункції ендотелію, який дозволяв би забезпечити підвищення достовірності визначення ступеня дисфункції ендотелію шляхом визначення гемодинамічних тестуючих показників та використання кількісної оцінки вмісту в сироватці крові прозапальних цитокінів.

Поставлена задача вирішується тим, що у заявленому способі, який включає використання проби з реактивною гіперемією, новим є те, що як доповнюючі тестуючі фактори застосовують додаткові показники гемодинаміки: TAP, TAM, RI та дані кількісного визначення прозапальних цитокінів, а також зменшену тривалість та величину самої оклюзії плечової артерії.

Спільними суттєвими ознаками прототипу і корисної моделі, що заявляється, є такі:

- використання проби з реактивною гіперемією.

Спосіб здійснюють таким чином:

1) виконують забір крові для аналізу на кількісний вміст прозапальних цитокінів; 2) проводять пробу з реактивною гіперемією та динамічно реєструють показники кровотоку; 3) інтегрують отримані результати, визначають ступінь дисфункції ендотелію.

За день до проведення дослідження обстежуваному рекомендують утримання від споживання алкоголю та кофеїн-вміщуючих речовин, від куріння тютюну не менш ніж за 40 хвилин до дослідження.

Забір венозної крові проводять за загальноприйнятою методикою венепункції ліктьової вени. Перед забором крові досліджуваній 5 хвилин перебуває у спокої в положенні сидячи. Кількісне дослідження вмісту ІЛ- $\beta$ , ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$  методом імуноферментного аналізу за загальноприйнятою методикою (автори використовують тест-системи фірми "ProCon", Росія).

Нормальними вважають показники, які не відхиляються від відповідних референтних (нормативних) значень більш ніж на 10 % (згідно з інструкцією до лабораторних наборів).

Мінімальне підвищення діагностують, якщо показники збільшені на 10-30 % від їх референтних значень.

Помірне підвищення діагностують, якщо показники збільшені на 31-50 % від їх референтних значень.

Значне підвищення діагностують, якщо показники збільшені більш ніж на 50 % від їх референтних значень.

Пробу з реактивною гіперемією проводять через годину після забору крові з вени в умовах температурного комфорту, тиші та відсутності небажаних подразників. Зранку (8<sup>00</sup>-12<sup>00</sup>), в положенні лежачи та розслабленому стані на правому плечі досліджуваного розміщують компресійну манжету типового артеріального тонометра. За допомогою ультразвукового лінійного датчика з частотою L5-

10/40E вимірюють у досліджуваного внутрішній діаметр плечової артерії, та в режимі енергетичного доплерівського сканування показники гемодинаміки - Vmax Vvol, ЧСС, TAP, TAM та RI.

Далі нагнітають повітря в компресійну манжету. Величину компресії контролюють за допомогою манометра. Величина компресії становить на 10-20 мм рт. ст. вище ніж рівень систолічного тиску. Тривалість компресії - 3 хвилини.

Через 3 хвилини відкривають повністю кран системи компресійного тонометра, випускають повітря з манжети до тиску "0" мм рт. ст. і вимірюють показники діаметру плечової артерії та кровотоку в плечовій, артерії безпосередньо після такої декомпресії, а також через 30, 60 і 90 секунд та 7 хвилин після декомпресії. Усі отримані показники заносять у таблицю протоколу дослідження. Для визначення наявності дисфункції ендотелію користуються такими критеріями.

Нормальну функцію ендотелію діагностують за наступними критеріями: приріст показників Vmax Vvol, ЧСС, TAP, TAM та RI, діаметра плечової артерії на 30 % і більше одразу та через 30 секунд після декомпресії, повернення їх до вихідного рівня на 7-й хвилині після декомпресії.

Дисфункцію ендотелію діагностують за наступними критеріями: приріст показників Vmax Vvol, ЧСС, TAP, TAM та RI, діаметра плечової артерії менше ніж на 30 % від вихідного рівня, показники відрізняються від таких у вихідному стані більш ніж на 10 % на 7-й хвилині після декомпресії.

Після визначення наявності дисфункції ендотелію проводять інтеграцію отриманих даних з даними кількісного визначення прозапальних цитокінів.

Легкий ступінь дисфункції ендотелію діагностують при наявності дисфункції ендотелію за даними проби з реактивною гіперемією та нормальному вмісту прозапальних цитокінів.

Помірний ступінь дисфункції ендотелію діагностують при наявності дисфункції ендотелію за даними проби з реактивною гіперемією та мінімальному підвищенні прозапальних цитокінів.

Середній ступінь дисфункції ендотелію діагностують при наявності дисфункції ендотелію за даними проби з реактивною гіперемією та помірному підвищенні прозапальних цитокінів.

Високий ступінь дисфункції ендотелію діагностують при наявності дисфункції ендотелію за даними проби з реактивною гіперемією та значному підвищенні прозапальних цитокінів.

Приклад 1.

Обстежувана О., 1954 року народження. Діагноз: Гіпертонічна хвороба II. Помірний ризик. Гіпертрофія лівого шлуночка.

При проведенні проби з реактивною гіперемією виявлено дисфункцію ендотелію (приріст показників Vmax Vvol, ЧСС, TAP, TAM та RI, діаметра плечової артерії на 12 % від вихідного рівня, показники відрізняються від таких у вихідному стані більш ніж на 11 % на 7-й хвилині після декомпресії). При кількісному дослідженні вмісту цитокінів в сироватці крові встановлено помірне їх підвищення (на 38 %).

Висновок: Середній ступінь тяжкості дисфунк-

ції ендотелію.

Приклад 2.

Обстежуваний В., 51 року народження. Діагноз: практично здоровий.

При проведенні проби з реактивною гіперемією не виявлено дисфункції ендотелію (приріст показників V<sub>max</sub> V<sub>vol</sub>, ЧСС, ТАР, ТАМ та RI, діаметра плечової артерії на 36 % від вихідного рівня. Досліджувані показники повернулися до вихідних значень (різниця 7,3 %) на 7-й хвилині після декомпресії). При кількісному дослідженні вмісту цитокінів в сироватці крові встановлено нормальне їх значення.

Висновок: Нормальна функція ендотелію.

Таким чином, на основі сумісного аналізу даних кількісного вмісту прозапальних цитокінів та даних про функціональний стан ендотелію, отриманих в результаті проведення проби з реактивною гіперемією, визначають ступінь дисфункції ендотелію.

Застосування меншого за терміном (3 хвилини замість 5-ти хвилин) та величиною (10-20 замість 50 мм рт. ст. вище ніж систолічний тиск) оклюзивного впливу дозволяє забезпечити задовільну переносимість проби та уникнути хибнопозитивних чи хибнонегативних результатів та підвищує достовірність методики.

Визначення кількісного вмісту прозапальних цитокінів у поєднанні з пробою з реактивною гіперемією, яка комплексно з'єднана з методикою кількісного визначення та порівняння показників гемодинаміки дозволяє достовірно виявляти ступінь дисфункції ендотелію.

Спосіб не потребує спеціальної підготовки лікаря, передбачає лише незначні економічні витрати на придбання типового артеріального тонометра та його незначну модифікацію. При цьому артеріальний тонометр не втрачає можливості використання за прямим призначенням.