



УКРАЇНА

(19) UA (11) 50995 (13) U  
(51) МПК (2009)  
G01N 33/00  
A61B 8/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ СТУПЕНЯ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІАЛЬНИХ СУДИН У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

1

2

(21) u201000759

(22) 26.01.2010

(24) 25.06.2010

(46) 25.06.2010, Бюл.№ 12, 2010 р.

(72) ВІЗІР ВАДИМ АНАТОЛІЙОВИЧ, ПОЛЯКОВА  
ГАННА ВОЛОДИМИРІВНА

(73) ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ, ВІЗІР ВАДИМ АНАТОЛІЙОВИЧ,  
ПОЛЯКОВА ГАННА ВОЛОДИМИРІВНА

(57) Спосіб діагностики ступеня ремоделювання артерійальних судин у пацієнтів з артерійальною гіпертензією шляхом проведення лабораторного дослідження крові, який **відрізняється** тим, що визначають сироватковий пул загальної матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9) імуноферментним методом, концентрацію ММП-9 до 139 нг/мл приймають за 0 балів, концентрацію ММП-9 від 139 нг/мл до 478 нг/мл приймають за 1 бал, вміст

ММП-9 сироватки крові понад 478 нг/мл приймають за 2 бали, додатково проводять ультразвукове дослідження артерійальних судин з визначенням товщини інтимомедіального комплексу каротид (ТІМК) та швидкості розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) по аорті, ТІМК до 0,9 мм приймають за 0 балів, ТІМК від 0,9 до 1,3 мм приймають за 1 бал, рівень ТІМК понад 1,3 мм приймають за 2 бали, ШРПХ до 10 м/с приймають за 0 балів, ШРПХ від 10 до 12 м/с приймають за 1 бал, ШРПХ більше 12 м/с приймають за 2 бали і, якщо сума балів даних показників дорівнює 0, діагностують відсутність ремоделювання, при сумі балів від 1 до 3 діагностують 1 ступінь ремоделювання, при сумі балів від 4 до 5 балів включно діагностують 2 ступінь ремоделювання артерійальних судин, від 6 до 7 балів включно діагностують 3 ступінь ремоделювання з наявністю атером.

Корисна модель стосується медицини, а саме кардіології, і може бути використана для визначення ступеню ремоделювання артерійальних судин у пацієнтів з артерійальною гіпертензією (АГ).

АГ - одне з найпоширеніших хронічних захворювань людини. Зміни структурно-функціональних властивостей артерійальних судин виявляються ще до появи клінічних проявів серцево-судинних захворювань. Ремоделювання артерійальних судин постає незмінним атрибутом гіпертонічної хвороби, та виступає з одного боку як ускладнення АГ, а з другого, як фактор її прогресування. Перебудова судинної стінки - складний поліетіологічний процес, впливаючи на різні ланки якого, можна попередити більшість серцево-судинних ускладнень (ССУ).

Ремоделювання судин при АГ включає дисфункцію ендотелію, потовщення інтимо-медіального комплексу крупних артерій, розвиток атеросклеротичного ураження з формуванням атеросклеротичних бляшок та гемодинамічно значущих стенозів. Цей комплекс змін судинної стінки, виникає на різних рівнях - від макроскопічного до біохімічного.

Пошук маркерів, які дозволяють оцінити ступінь ризику ССУ та діагностувати захворювання ще на доклінічній стадії, постає досить актуальною проблемою кардіології. Вирішення цієї задачі допоможе своєчасно запобігти розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) та ускладнень. На сьогоднішній день велика кількість досліджень свідчать, що швидкість розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) є класичним маркером артерійальної жорсткості та незалежним фактором ризику кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів з АГ. Встановлено, що збільшення жорсткості та зростання ШРПХ реєструється вже на ранніх стадіях ССЗ. Важливу роль у патогенезі багатьох захворювань серцево-судинної системи відіграє збільшення жорсткості та зниження еластичності крупних артерій. В деяких дослідженнях продемонстровано, що збільшення товщини комплексу інтима-медіа (ТІМК) є предиктором виникнення ішемічної хвороби серця та інсульту, незалежним фактором ризику ССУ, розглядається як морфологічний маркер атеросклерозу та супроводжується формуванням дисфункції ендотелію. Відомо, що збільшення рівня

(13) U

(11) 50995

(19) UA

матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9) асоціюється зі збільшенням аортальної жорсткості, розповсюдженням атеросклеротичного ураження артерійних судин, зростанням рівня систолічного та пульсового тиску та виступає як прогіпертензивний стимул. Рівень цієї протеїнази розглядається як предиктор кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів з ССЗ та відіграє важливу роль в ураженні атероматозної бляшки, розвитку атеротромбозу та гострого коронарного синдрому. Продемонстровано, що у пацієнтів зі стенозним ураженням каротид, рівень металопротеїнази-9 асоціювався з високим ризиком інсультів та кардіоваскулярної смертності. Деякі дослідження свідчать, що ТІМК загальних сонних артерій (ЗСА), жорсткість артерій, зміни кількісних та якісних проявів атеросклеротичного ураження судин позитивно корелюють зі збільшення концентрації ММП-9.

Використання ультразвукового дослідження (УЗД), як загальноприйнятого методу оцінки ремоделювання артерійних судин з окремим вимірюванням ШРПХ по аорті та ТІМК каротид не дозволяє в повній мірі та з більшою точністю оцінити ступінь ремоделювання артерійних судин. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії - 2007, ТІМК каротид  $> 0,9$  мм, та ШРПХ по аорті  $> 12$  м/с виступають як скринінгові маркери субклінічних уражень судинної стінки, але не дають уявлення про ступінь ремоделювання судини як органа мішені при АГ, тому пошук та розробка нових лабораторних способів виступає досить актуальною задачею, вирішення якої дозволить уповільнити структурно-функціональну перебудову артеріального русла та знизити ризик серцево-судинних катастроф.

Згідно з літературними даними як маркер судинного ремоделювання та прогресування атеросклеротичного процесу використовують показник вмісту ММП-9 у плазмі/сироватці крові. Таким чином, завдяки своєчасній оцінці вмісту цієї протеїнази у пацієнтів з АГ, з урахуванням загальноприйнятих методик УЗД, виявлення наявності уражень артерійних судин та оцінка ступеня ремоделювання буде більш інформативною, що дозволить своєчасно призначити специфічну адекватну терапію та знизити розвиток тяжких судинних ускладнень.

Найбільш близьким за технічною сутністю та результатом, що досягається, є спосіб, який полягає у визначенні змін концентрації ендогенного гепарину, активності антитромбіну III, величини ендотеліязалежної вазодилатації, тривалості протромбінового часу, активності VIII фактору згортання крові, максимальної механічної міцності еритроцитарних агрегатів, активності плазміногену, амплітуди колаген індукованої агрегації тромбоцитів та тривалості активованого часткового тромбoplastинного часу венозної крові після манжетної проби з подальшим розрахунком показника атеросклеротичного ураження артерій за формулою [Пат. 2158532 Российская Федерация, МПК<sup>7</sup> A61B5/02, G01N33/86. Способ диагностики степени атеросклеротического поражения сосудов / Ваизова О.Е., Крейнс В.М., Власова И.В., Кравченко А.И.; патентообладатель Государственный

научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров. - №99121966/14; заявл. 20.10.99; опубл. 10.11.00 Изобретения. Полезные модели].

Спільними суттєвими ознаками найближчого аналога і корисної моделі, що заявляється, є лабораторне дослідження крові.

Слід зазначити, що запропонований спосіб діагностики ступеню атеросклеротичного ураження судин, пропонує визначення досить великої кількості лабораторних показників, що передбачає збільшення його собівартості та не дає кількісну та якісну оцінку показникам прогресування атеросклеротичного процесу за даними УЗД.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу діагностики ступеню ремоделювання артерійних судин у пацієнтів з АГ шляхом введення додаткових критеріїв: концентрації загальної ММП-9 сироватки крові, визначенні ШРПХ по аорті та ТІМК ЗСА, що забезпечить підвищення рівня ефективності діагностики ступеню ремоделювання артерій у пацієнтів з АГ та відтвореність отриманих результатів, що лягло в основу запропонованої корисної моделі.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який полягає у проведенні лабораторного дослідження крові, згідно корисної моделі, визначають сироватковий пул загальної ММП-9 імуноферментним методом, концентрацію ММП-9 до 139 нг/мл - приймають за 0 балів, концентрацію ММП-9 від 139 нг/мл до 478 нг/мл - приймають за 1 бал, вміст ММП-9 сироватки крові понад 478 нг/мл - приймають за 2 бали, додатково проводять ультразвукове дослідження артерійних судин з визначенням ТІМК та ШРПХ по аорті, ТІМК до 0,9 мм приймають за 0 балів, ТІМК від 0,9 до 1,3 мм приймають за 1 бал, рівень ТІМК понад 1,3 мм приймають за 2 бали, ШРПХ до 10 м/с приймають за 0 балів, ШРПХ від 10 до 12 м/с - приймають за 1 бал, ШРПХ більше 12 м/с - приймають за 2 бали, і якщо сума балів даних показників дорівнює 0 - діагностують відсутність ремоделювання, при сумі балів від 1 до 3 - діагностують 1 ступінь ремоделювання, при сумі балів від 4 до 5 балів включно - діагностують 2 ступінь ремоделювання артерійних судин, від 6 до 7 балів включно - діагностують 3 ступінь ремоделювання з наявністю атером.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються та технічним результатом полягає у наступному: визначення ступеню ремоделювання загальних сонних артерій у пацієнтів з АГ базується на визначенні сироваткового пулу загальної металопротеїнази-9 імуно-ферментним методом, яка є маркером атеросклеротичного ураження артерійних судин, та проведенні ультразвукового дослідження з визначення ТІМК ЗСА, розрахунком ШРПХ по аорті з подальшою оцінкою даних показників за бальною шкалою, що дозволить найбільш точно діагностувати ступінь ремоделювання артерійних судин у хворих з АГ. Використання запропонованого способу, дозволить діагностувати ушкодження судин ще на доклінічному етапі, а використання додаткового фактору ризику серцево-судинних захворювань - ММП-9, допоможе своєчасно стратифікувати пацієнтів у групи ризику, що дозволить своєчасно призначити

адекватну терапію та знизити ризик серцево-судинних катастроф.

Спосіб здійснюється таким чином:

1. Проводять оцінку скарг, анамнезу хвороби, даних фізикального обстеження та загальноприйняті основні та додаткові обстеження пацієнта.

2. Досліджують концентрацію загальної ММП-9 у сироватці крові, узятій із периферичної вени натщесерце, імуно-ферментним методом на основі визначення оптичної щільності досліджуваного зразка, проводять ультразвукове дослідження загальних сонних артерій з визначенням ТІМК каротид, розрахунок ШРПХ аорти на каротидно-феморальному сегменті.

3. Проводять бальну оцінку зазначених показників. Якщо сироваткова концентрація ММП-9 до 139нг/мл, це відповідає 0 балів, якщо концентрація ММП-9 від 139нг/мл до 478нг/мл - 1 бал, при вмісті ММП-9 сироватки крові понад 478нг/мл - 2 бали. ТІМК ЗСА до 0,9мм включно відповідає 0 балів, ТІМК від 0,9 до 1,3мм - 1 балу, а рівень ТІМК понад 1,3мм - 2 балам. ШРПХ до 10м/с відповідає 0 балів, від 10 до 12м/с - 1 балу, більше 12м/с - 2 балам.

4. Проводять сумачію балів досліджуваних показників з подальшим визначенням ступеню ремоделювання загальних сонних артерій у хворих з АГ за допомогою бальної шкали. Якщо сума балів дорівнює 0 - це свідчить про відсутність ремоделювання, сума балів від 1 до 3 - 1 ступінь ремоделювання, сума балів від 4 до 5 - 2 ступінь, від 6 до 7 балів включно - 3 ступінь ремоделювання артеріальних судин з наявністю атером.

Приклад 1:

У пацієнтки А., 56 років, натщесерце провели забір крові з кубітальної вени, визначили концентрацію загальної ММП-9 сироватки імуно-ферментним методом на основі вимірювання оптичної щільності досліджуваного зразка із застосуванням фотометра "Digiscan" та реактивів фірми "Quantikine; R&D Systems", яка склала 45нг/мл, що відповідало 0 балів, зробили ультразвукове дослідження загальних сонних артерій з визначенням ТІМК каротид, провели розрахунок ШРПХ аорти на каротидно-феморальному сегменті. Значення ТІМС ЗСА за даними УЗД дорівнювало 0,6мм, а ШРПХ 6,5м/с - що загалом дорівнювало 0 балів. Отримана сума балів за шкалою засвідчила відсутність структурної перебудови артеріального русла та наявність 0 ступеню ремоделювання загальних артеріальних судин.

Приклад 2:

Хворий К., 50 років, знаходився на лікуванні у кардіологічному відділенні КУ "Міська лікарня № 7" м. Запоріжжя з діагнозом "Гіпертонічна хвороба

II ст.", історія хвороби №3486. Після загальноклінічного обстеження проведено забір крові з кубітальної вени натщесерце. Була визначена концентрація загальної ММП-9 сироватки крові, з використанням фотометру "Digiscan" та реактивів фірми "Quantikine; R&D Systems", яка склала 138нг/мл, що відповідає 1 балу, провели ультразвукове дослідження на апараті SONOLINE VERSA PLUS (SIEMENS, Германия) значення ТІМС ЗСА 1,2мм, що відповідає 1 балу та ШРПХ аорти на каротидно-феморальному сегменті 11м/с - 1 бал. Одержана сума балів засвідчила наявність 1 ступеню ремоделювання артеріальних судин.

Приклад 3:

Хвора Д., 62 років, була госпіталізована до кардіологічного відділення КУ "Міська лікарня №7" м. Запоріжжя з діагнозом "Гіпертонічна хвороба II ст.", історія хвороби №3271. Після загальноклінічного обстеження був проведений забір крові з кубітальної вени натще з подальшим визначенням концентрації загальної ММП-9 сироватки крові, на основі вимірювання оптичної щільності досліджуваного зразка із застосуванням фотометра "Digiscan" та реактивів фірми "Quantikine; R&D Systems", яка склала 469нг/мл що відповідає 2 балам, провели ультразвукове дослідження на апараті SONOLINE VERSA PLUS (SIEMENS, Германия) значення ТІМС ЗСА 1,4мм, що відповідає 2 балам та ШРПХ аорти на каротидно-феморальному сегменті 12м/с - 2 бали. Одержана сума балів засвідчила наявність 2 ступеню ремоделювання артеріальних судин.

Приклад 4:

Хворого М., 70 років, було госпіталізовано до кардіологічного відділення КУ "Міська лікарня № 7" м. Запоріжжя з діагнозом "Гіпертонічна хвороба II ст.", історія хвороби №3268. Після загальноклінічного обстеження був проведений забір крові з кубітальної вени натще з подальшим визначенням концентрації загальної ММП-9 сироватки крові, на основі вимірювання оптичної щільності досліджуваного зразка із застосуванням фотометра "Digiscan" та реактивів фірми "Quantikine; R&D Systems", яка склала 846нг/мл що відповідає 3 балам, провели ультразвукове дослідження на апараті SONOLINE VERSA PLUS (SIEMENS, Германия) значення ТІМС ЗСА 1,4мм, що відповідає 2 балам та ШРПХ аорти на каротидно-феморальному сегменті 12,8м/с - 2 бали. Одержана сума балів засвідчила наявність 3 ступеню ремоделювання артеріальних судин.

Використання запропонованого способу дозволяє надійно діагностувати ступінь ремоделювання артеріальних судин у пацієнтів з АГ.