

Винахід стосується медицини, а саме, функціональної діагностики, і може бути використаний для діагностики функціонального класу стабільної стенокардії напруги.

Як відомо, атеросклеротичні коронаростенози, порушення тонусу судин та реологічних властивостей крові зменшують постачання киснем міокарда, що приводить до ішемічної хвороби серця (ІХС), стабільної стенокардії напруги. Ефективне лікування ІХС в значній мірі залежить від того, наскільки об'єктивно визначено клас стабільної стенокардії напруги.

Відомий спосіб діагностики стабільної стенокардії напруги з використанням тестів з ДФН (дозованим фізичним навантаженням) (Діагностика и лечение внутренних болезней. Т. 1, под ред. Е.Е. Гогиной. - М.; Медицина, 1991 год, с. 123). Для визначення дозованого фізичного навантаження використовують велоергометричне випробування хворого, а також суб'єктивні дані про випадки нападів стенокардії. За результатами таких досліджень стабільну стенокардію напруги поділяють на чотири функціональних класи (ФК):

I ФК (функціональний клас). Хворий добре переносить звичайні фізичні навантаження. Напади стенокардії спорадичні і виникають тільки при великих фізичних навантаженнях. Дозоване фізичне навантаження (ДФН) > 125 Вт.

II ФК. Невелике обмеження фізичної активності. Напади виникають при ходьбі на відстань більше 500 м. ДФН = 75-125 Вт.

III ФК. Виражене обмеження фізичної активності. Напади виникають при ходьбі на відстань 100-500 м. ДФН = 50-75 Вт.

IV ФК. Напади стенокардії виникають при ходьбі на відстань менше 100 м та в спокої. ДФН < 50 Вт.

У залежності від функціонального класу лікар проводить відповідний курс лікування.

Недоліками цього способу діагностики є досить обмежене його використання. Спосіб абсолютно протипоказаний у таких випадках:

- гострий ІМ (інфаркт міокарда) у межах двох днів від розвитку;

- виражений аортальний стеноз;

- виражена серцева недостатність;

- гострий міокардит чи перикардит;

- гостре розшарування аорти;

Відносними протипоказаннями можуть бути:

- стеноз стовбура лівої коронарної артерії;

- помірний аортальний стеноз;

- електролітні порушення;

- артеріальна гіпертензія: систолічний артеріальний тиск >220 мм рт. ст.;

- діастолічний артеріальний тиск >110 мм рт. ст.;

- тахи- чи брадиаритмії;

- гіпертрофічна кардіоміопатія й інша патологія з обструкцією вивідного тракту;

- розумові чи фізичні порушення, що не дають можливості в повному обсязі виконати навантаження;

- атріовентрикулярна блокада високого ступеня.

Відомий спосіб діагностики, описаний у патенті України № 33643, МПК<sup>6</sup> А61В 5/00, А61В 3/00, Бюл. № 1, 2001 р. Спосіб здійснюють таким чином:

1. Розміщують голову досліджуваного у штативі щільної лампи та фіксують у ділянці нижньої щелепи та лобових бурів.

2. Проводять візуалізацію судин бульбарної кон'юнктиви у ділянці темпорального куту ока.

3. Вибирають поле зору з найбільш розвиненими судинами.

4. Фотографують вибрані ділянки бульбарної кон'юнктиви.

5. З метою стимуляції ендотелію судин проводять введення у кон'юнктивальний мішок 2 крапель 3% розчину ацетилхоліну.

6. Через 3 хвилини здійснюють фотографування тієї ж ділянки бульбарної кон'юнктиви без змінювання положення досліджуваного та оптичних пристроїв щільної лампи.

7. З негативів, отриманих в процесі дослідження, виготовляють фотокартки.

8. Після калібрування збільшення оптичних систем за допомогою біполярного оптичного приладу (БОП-4) на одержаних фотокартках визначають діаметр артеріальних судин на однакових ділянках до та після введення ацетилхоліну, використовуючи при цьому декілька полів зору.

9. Вираховують виражену у відсотках ступень збільшення артеріальних судин до та після стимуляції ендотелію судин.

10. При збільшенні діаметру артеріальних судин менш, ніж на 23,3 % діагностують порушення ендотеліозумовленої дилатації артеріальних судин.

Спільними істотними ознаками з винаходом, що заявляється, є:

вимірювання діаметру артеріальних судин, стимуляція ендотелію судин, визначення діаметру артеріальних судин після стимуляції ендотелію судин, розрахунок збільшення діаметру артеріальних судин у відсотках, діагностика на підставі отриманих даних.

Причинами, що перешкоджають одержанню потрібного результату є недостатня об'єктивність одержаних результатів діагностування, що зумовлюється наступними особливостями проведення дослідження:

- а) необхідність фіксації голови пацієнта під світлом щільної лампи, що викликає стресовий стан хворого, викид у кров'яне русло вазоактивних субстанцій, що може спотворювати показники досліджень;

- б) необхідність закапування в кон'юнктивальний мішок розчину ацетилхоліну, який викликає неприємні відчуття у хворого, а також може викликати інфекційний кон'юнктивіт за умови нестерильності розчину ацетилхоліну.

За прототип вибрано спосіб діагностики (Иванова О. В., Балахонова Т. В., Соболева Г. Н. и др. Состояние эндотелий зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // Кардиология. - 1997. - № 7. - С. 41-45), що включає такі стадії:

- ехографічне визначення діаметра плечової артерії;

- стимуляція ендотелію судин шляхом проведення проби з реактивною гіперемією;

- визначення діаметра плечової артерії відразу після закінчення проби з реактивною гіперемією та розрахунок ступеня збільшення діаметра плечової артерії;

- діагностика гіпертонічної хвороби і порушень ендотеліумовленої дилатації артеріальних судин за ступенем збільшення діаметра плечової артерії після стимуляції ендотелію.

Спільними істотними ознаками прототипу і способу, що заявляється, є:

- ехографічне визначення діаметра плечової артерії;

- стимуляція ендотелію судин шляхом проведення проби з реактивною гіперемією;

- визначення діаметра плечової артерії після закінчення проби з реактивною гіперемією та розрахунок ступеня збільшення діаметра плечової артерії.

Причинами, що перешкоджають одержання потрібного результату є те, що за прототипом потрібно вимірювати діаметр плечової артерії відразу після закінчення проби з реактивною гіперемією, що не дає можливості об'єктивно визначити функціональний клас стабільної стенокардії напруги.

В основу винаходу поставлено задачу у способі діагностики шляхом зміни параметрів та використання нових дій, забезпечити підвищення достовірності одержаних результатів, розширити сферу застосування.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі діагностики функціонального класу стабільної стенокардії напруги, який включає ехографічне визначення діаметра плечової артерії, стимуляцію ендотелію судин шляхом проведення проби з реактивною гіперемією, визначення діаметра плечової артерії після закінчення проби з реактивною гіперемією та розрахунок ступеня збільшення діаметра плечової артерії, згідно з винаходом, визначення діаметра плечової артерії після закінчення проби з реактивною гіперемією проводять через 90 секунд після закінчення проби, а також додатково визначають діаметр плечової артерії після дії нітрогліцерину, за одержаними даними діагностують відповідний функціональний клас стабільної стенокардії напруги.

Спосіб, що заявляється, створено за результатами обстеження 32 хворих, що страждають на ІХС (група 1). З них стабільною стенокардією напруги І ФК страждали 2 хворих, ІІ ФК - 17, ІІІ ФК - 12 і VI ФК один хворий (Таблиця 1). Контрольну групу склали 8 пацієнтів, що хворіли нейроциркуляторною дистонією (НЦД), остеохондрозом хребта або гіпертонічною хворобою І ст. та не мали виражених факторів ризику ІХС (група 2). Середній вік обстежених основної групи склав  $53,2 \pm 5,42$  років, контрольної -  $44,6 \pm 3,81$  р ( $< 0,05$ ). Для виявлення можливого зв'язку між ступенем ішемії міокарду (максимальна виконана робота під час тесту з дозованим фізичним навантаженням (ВЕМ) і величинами ендотеліозалежної і ендотелінезалежної вазодилатації ми використовували лінійний кореляційний аналіз за Пірсоном та моноваріантний регресивний аналіз. Основні результати дослідження представлені в таблиці 1. Пацієнти обох груп істотно не розрізнялися по рівню холестерину, статусу паління. Однак, пацієнти з ІХС були незначно, але вірогідно старше.

Висхідний діаметр у хворих з ІХС був подібний такому пацієнтів групи контролю. Але ендотеліозалежна вазодилатація була істотно нижче, на відміну від ендотелінезалежної вазодилатації. Середня ЕЗВД у цих пацієнтів склала  $4,76 \pm 0,45$  ( $p < 0,0001$ ), ЕНВД  $17,41 \pm 3,5$  ( $p > 0,05$ ). При аналізі підгруп хворих з ІХС звертають на себе увагу параметри тесту з реактивною гіперемією в хворих стабільною стенокардією напруги ФК І. Начебто "нелогічно" показники ЕЗВД виявилися нижче, ніж в цілому у групі хворих з ІХС на тлі збереженої ЕНВД. Але в цьому випадку слід зазначити, що по-перше групу з ФК І по вибірці репрезентативною назвати не можна, а по-друге обидва пацієнти були запеклими курцями. У підгрупі хворих зі стабільною стенокардією напруги ФК ІІ ендотеліозалежна вазодилатація прогресивно знижується, складаючи  $5,87 \pm 0,51$  % ( $p < 0,001$ ). У той же час ЕНВД усе ще вірогідно не відрізняється від групи контролю. У підгрупі хворих зі стабільною стенокардією напруги ФК ІІІ ендотеліозалежна вазодилатація продовжує прогресивно знижуватися, складаючи  $3,06 \pm 0,86$  % ( $p < 0,0001$ ). У цій категорії хворих є вірогідно зниженою ЕНВД  $12,32 \pm 1,37$  % ( $p < 0,05$ ). На наш погляд цей факт є дуже цікавим. З таблиці 1 видно, що у хворого зі стабільною стенокардією напруги ФК ІV параметри ЕЗВД і ЕНВД є ще більш подавленими.

При кореляційному аналізі за Пірсоном між виразністю дисфункції ендотелію (за параметрами ЕЗВД) і виконаним навантаженням за результатами ВЕМ виявлений зворотний кореляційний зв'язок з коефіцієнтом  $r = -0,683$  ( $p < 0,0001$ ). Такий тісний взаємозв'язок досліджуваних параметрів показує, що дані явища розвиваються паралельно і ймовірно дисфункція ендотелію відіграє важливу роль у патогенезі ІХС. Використовуючи моноваріантний регресивний аналіз, показано ( $r = -0,71$ ), що при зниженні толерантності до фізичного навантаження на вищенаведену цифру ЕЗВД зменшується в середньому на 1 відсоток.

Ці дані доводять, що ЕЗВД плечової артерії віддзеркалює системну дисфункцію ендотелію, яка є присутньою у хворих з ІХС. У підгрупах наших пацієнтів ЕЗВД плечової артерії була вірогідно знижена у найбільш важких пацієнтів з ІХС стосовно більш легких і групи контролю. Тісне взаємовідношення між функцією ендотелію в коронарних і периферичних ІХС і зниження ЕЗВД є прогресуючим у процесі розвитку стенокардії поза залежністю від інтенсивності (ми не розділяли хворих на групи у залежності від впливу факторів ризику). Показано, що параметри ендотелінезалежної вазодилатації в пацієнтів контрольної групи й у хворих ІХС, були приблизно рівні. Але, у найбільш важких хворих з ІІІ-ІV ФК реакція на нітрогліцерин була знижена. Можливо цей факт можна пояснити тим, що плечова артерія зокрема і системні артерії взагалі в найбільш важких пацієнтів з ІХС мають знижену чутливість до нітратів.

Далі наведено у таблиці 2 дані для визначення функціонального класу стабільної стенокардії напруги за результатами проведених досліджень.

Спосіб, що заявляється, здійснюють таким чином. Для виконання способу використовувалися ехокардіограф, стандартний тонометр і калькулятор. Пацієнту за добу до початку тесту скасовували усі вазоактивні препарати (амлодипін - за 5 діб). В день дослідження хворі відмовлялися від уживання спиртних напоїв, чаю, кави, сигарет. Ранком натще в 8 - 9 годин при температурі повітря  $+22^{\circ}\text{C}$  хворим проводили сканування плечової артерії. Пацієнта розміщують у положенні лежачи протягом 15 хвилин, потім за допомогою судинного датчика визначали базовий діаметр плечової артерії в зоні між ендотелієм і медіа. Визначають максимально чітке зображення передньої і задньої стінки судини. Параметри настроювання зберігали постійними протягом кожного дослідження. Підвищений тиск потоку крові одержували накачуванням до 200 мм. рт. ст. пневматичної манжети, накладеної навколо плеча, з наступним її здуванням через 5хв. після цього через 90 секунд вимірюють діаметр плечової артерії. Усі виміри були зроблені в діастолі. Потім з чотирьох показників обчислюють середнє арифметичне, котре і приймають за діаметр артерії. Зміну діаметра виражають у процентах відносно вихідного діаметра. Реакція на гіперемію - це ендотеліозалежна вазодилатація, зв'язана з викидом NO. Для запобігання помилкового

негативного тесту (зниження чи відсутності чутливості гладеньких міоцитів судинної стінки до цГМФ (циклічний гуанілмонофосфат) визначають ендотелійнезалежну вазодилатацію. Для цього пацієнту дають відпочити протягом 15-20 хвилин, потім пацієнт розсмоктує таблетку нітрогліцерину і через 5 хвилин після розсмоктування нітрогліцерину пацієнту вимірюють діаметр плечової артерії. Відповідь на нітрогліцерин є ендотелій незалежною. Ці дані відображають чутливість міоцитів до цГМФ. Вони є зниженими для категорій найбільш важких хворих на стабільну стенокардію напруги III ФК та IV ФК.

Далі винахід ілюструється такими прикладами конкретної реалізації.

Приклад 1. Хворий Ч., 54 роки. Діагноз: ІХС. При дослідженні ЕЗВД (ендотелій залежної вазодилатації) було отримано такі дані: вихідний діаметр плечової артерії - 4,12 мм, після реактивної гіперемії діаметр плечової артерії становив 4,45 мм. Приріст діаметра плечової артерії +8%. Для визначення ЕНВД (ендотелій незалежної вазодилатації) провели вимірювання діаметра плечової артерії після розсмоктування хворим таблетки нітрогліцерину: діаметр плечової артерії дорівнював 5,03 мм, приріст діаметра артерії становив +22 % (норма становить 21-25 %). За одержаними даними у хворого стенокардія напруги I ФК. Діагноз підтверджено даними велоергометри: ТФН (толерантність до фізичного навантаження) 150 Вт. Проведення коронароангіографії показало враження дистального сегмента передньої міжшлуночкової гілки ЛКА (лівої коронарної артерії) до 50 %. При цьому у хворого практично не знижена ТФН, але виявлено враження однієї з гілок лівої коронарної артерії, що дозволяє підтвердити наведений вище діагноз.

Приклад 2. Хворий У., 49 років. Діагноз: ІХС. При дослідженні ЕЗВД був отримано такі дані: вихідний діаметр плечової артерії становить 3,85 мм, після реактивної гіперемії дорівнював 4,10 мм. Приріст діаметра артерії становив +6,5 %. Для визначення ЕНВД провели вимірювання діаметра плечової артерії після застосування нітрогліцерину: діаметр плечової артерії дорівнював 4,77 мм, приріст діаметра артерії становив +24 % (норма становить 21-25 %). За одержаними даними ЕЗВД у хворого стенокардія напруги II ФК Діагноз підтверджено даними велоергометрії(ТФН 100 Вт) і коронароангіографії (поразка середнього сегмента ПМЖВ ЛКА 50 %).

Приклад 3. Хворий П., 61 рік. Діагноз: ІХС. При дослідженні ЕЗВД було отримано такі дані: вихідний діаметр становив 3,96 мм, після реактивної гіперемії дорівнював 4,09 мм; приріст діаметра плечової артерії становив +3,2 % Для визначення ЕНВД провели вимірювання діаметра плечової артерії після розсмоктування хворим таблетки нітрогліцерину: діаметр плечової артерії дорівнював 4,59 мм, приріст діаметра артерії становив +16 %, що нижче норми (21-25 %). За одержаними даними було зроблено висновок: у хворого стенокардія напруги III ФК. Діагноз підтверджено даними велоергометрії: ТФН (толерантність до фізичного навантаження) 50 Вт. Проведення коронароангіографії показало враження середнього сегмента ОВ ЛКА до 50 % і проксимального сегмента ПМЖВ ЛКА до 75 %. При цьому в хворого значно знижена ТФН, і виявлена враження двох гілок лівої коронарної артерії, що дозволяє установити вищенаведений діагноз.

Приклад 4. Хворий П., 58 років. Діагноз: ІХС. При дослідженні ЕЗВД був отримано такі дані: вихідний діаметр плечової артерії дорівнював 4,16мм, після реактивної гіперемії дорівнював 4,10 мм. Приріст діаметра артерії був негативним і становив -1,5%. Для визначення ЕНВД провели вимірювання діаметра плечової артерії після розсмоктування хворим таблетки нітрогліцерину: діаметр плечової артерії дорівнював 4,58 мм, приріст діаметра артерії становив +10 % (норма становить 21-25 %). Отже, ЕЗВД має навіть від'ємне значення (-1,5 %), ЕНВД також істотно нижче від норми. За такими даними було зроблено висновок, що у хворого стенокардія напруги IV ФК. Діагноз підтверджений даними велоергометрії - ТФН = 25 Вт і коронароангіографії - поразка проксимального і середнього сегмента ОВ ЛКА 75 % і 90 % відповідно, проксимального сегмента ПКА до 90 %, середнього сегмента ПМЖВ ЛКА до 75 %.

Спосіб, що заявляється, порівняно простий, не потребує спеціального обладнання.

Таблиця 1

Клінічні характеристики пацієнтів

група	ВЕМ	ЕЗВД	ЕНВД	Вік
Контроль, n=8	131,25±3,81	9,33±0,69	22,13±0,69	44,6±3,81*
ІХС, n=32	89,39±5,57	4,76±0,45°	17,41±3,5*	53,2±5,42*
Стенокардія напруги ФК I, n=2	137,5±8,84	5,25±1,25	13,41±3,5	
Стенокардія напруги ФК II, n=17	105,9±6,5**	5,87±0,51°	19,63±1,27*	
Стенокардія напруги ФКIII, n=12	58,3±3,3°	3,06±0,86°	12,32±1,37**	
Стенокардія напруги ФК VI, n=1	25	2,3	7,4	

\*p > 0,05 по відношенню до контролю

\*\*p<0,05.

°p < 0,001 по відношенню до контролю

°°p < 0,0001 по відношенню до контролю

Таблиця 2

Визначення функціонального класу стабільної стенокардії напруги за результатами визначення ЕЗВД, ЕНВД

ЕЗВД, %	ЕНВД, %	ТФН, Вт	Функціональний клас
7-9	21-25	понад 125	ФКІ
5-7	21-25	75-125	ФКII
2-5	менше 21	25-75	ФКIII
-2-+2	менше 15	менше 25	ФКIV