



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38969 (13) U

(51) МПК (2009)

A61B 5/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ПЕРЕДТРОМБОТИЧНОГО СТАНУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

1

2

(21) u200811143

(22) 15.09.2008

(24) 26.01.2009

(46) 26.01.2009, Бюл.№ 2, 2009 р.

(72) ЮЩЕНКО ПЕТРО ВАСИЛЬОВИЧ, UA, ВОЗНЮК ВАЛЕРІЙ ПЕТРОВИЧ, UA, ТОМІЛІН ВОЛОДИМИР ВОЛОДИМИРОВИЧ, UA, БУРНАЄВА СВИТЛАНА ВАЛЕНТИНІВНА, UA, КОСТИЛЕВ МИХАЙЛО ВОЛОДИМИРОВИЧ, UA, ЄГОРОВА ОЛЬГА МИКОЛАЇВНА, UA

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГІЇ ТА ТРАНСФУЗІОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ", UA

(57) Спосіб прогнозування розвитку передтромботичного стану у пацієнтів із серцево-судинною патологією, що включає проведення доплерографічного дослідження судинорухових реакцій плечової артерії (ПА), який відрізняється тим, що визначають одночасно індекс ендотеліальної вазодилатації (IEB) та індекс механочутливості ендотелію (IME) за формулами: $IEB = \Delta D / D_0$, де ΔD - різниця діаметрів ПА при реактивній гіперемії і в стані спокою, D_0 - діаметр ПА у спокої, $IME = (\Delta D / D_0) / (\Delta \tau / \tau_0)$, де ΔD - різниця діаметрів ПА при реактивній гіперемії і в стані спокою, D_0 - діаметр ПА у спокої, $\Delta \tau$ - різниця між напруженням зсуву перед та після проведення проби з реактивною гіперемією, τ_0 - початкове напруження зсуву, і, при одночасному зменшенні IEB нижче 0,1, а IME - нижче 0,3, прогнозують розвиток у хворих стійкого передтромботичного стану.

ного дослідження судинорухових реакцій плечової артерії (ПА), який відрізняється тим, що визначають одночасно індекс ендотеліальної вазодилатації (IEB) та індекс механочутливості ендотелію (IME) за формулами: $IEB = \Delta D / D_0$, де ΔD - різниця діаметрів ПА при реактивній гіперемії і в стані спокою, D_0 - діаметр ПА у спокої, $IME = (\Delta D / D_0) / (\Delta \tau / \tau_0)$, де ΔD - різниця діаметрів ПА при реактивній гіперемії і в стані спокою, D_0 - діаметр ПА у спокої, $\Delta \tau$ - різниця між напруженням зсуву перед та після проведення проби з реактивною гіперемією, τ_0 - початкове напруження зсуву, і, при одночасному зменшенні IEB нижче 0,1, а IME - нижче 0,3, прогнозують розвиток у хворих стійкого передтромботичного стану.

Спосіб прогнозування розвитку передтромботичного стану має відношення до медицини і дає змогу виявити дисфункцію ендотелію та прогнозувати розвиток тромботичних ускладнень при серцево-судинній патології.

Ендотелій відіграє важливу роль у регуляції судинного тонуусу та підтриманні гемостатичного балансу в організмі людини. Клітини ендотелію синтезують речовини, які забезпечують тромбозистентність судин. На поверхні ендотеліоцитів відбувається взаємодія формених елементів крові, факторів коагуляції, ініціюється запуск ланцюгу послідовних гемостатичних реакцій. Дисфункція ендотелію - це насамперед дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, протикоагулянтних, ангіопротективних речовин та синтезом вазоконстриктивних, протромботичних факторів у бік збільшення синтезу останніх. Тобто, дисфункція ендотелію асоціюється із активацією гемостатичної системи і формуванням гіперкоагуляційного стану [1].

Можливість клітин ендотелію реагувати на механічну дію крові та спричиняти дилатацію кровеносної судини обумовлена механочутливістю ендотеліоцитів, тобто їх здатністю сприймати напруження зсуву (притискуючу механічну дію потоку крові на поверхню ендотелію). Збільшення

напруження зсуву у фізіологічних умовах призводить до дилатації кровеносної судини. Така дилатація має назву ендотелій-залежної дилатації (ЕЗВД) [2].

Відомий "Спосіб прогнозування тромботичних ускладнень при розвитку патології внутрішньосудинного згортання крові" [3], який базується на визначенні співвідношення ступеня активації системи зсідання та потенціалу системи фібринолізу. Слід зазначити, що фібринолітичний потенціал крові насамперед залежить від стану ендотелію, який синтезує регулятори (інгібітори та активатори) фібринолізу та багато інших гемостатичних активних речовин. Формування тромбофілічного (гіперкоагуляційного) стану обумовлене не тільки потенціалом системи фібринолізу, але й активністю факторів коагуляції та фізіологічних антикоагулянтів, функціональними властивостями тромбоцитів. Саме на поверхні ендотеліоцитів відбувається взаємодія більшості гемостатичних активних чинників. Недоліком способу є відсутність урахування функціонального стану ендотелію та складність лабораторного визначення активаторів плазміногену, яке потребує специфічних реактивів та устаткування.

(13) U

(11) 38969

(19) UA

Також відомий спосіб прогнозування передтромботичного стану або ступеню тромбофілії, який запропонував Грицюк О.Й. [4], в якому використовується індекс тромбофілії - сумарний показник тестів. Спосіб полягає у спробі проаналізувати параметри системи згортання та системи фібринолізу одночасно. Недоліком цього способу є те, що запропоновано скринінгові сумарні тести, які відображають комплексну активацію низки факторів зсідання крові, на які діють інгібітори, внаслідок чого результат нівелюється. Такий підхід може привести до помилкових висновків.

Найбільш близьким до способу, що заявляється є "Спосіб прогнозування варіанту артеріальної гіпертонії у пацієнтів похилого та старечого віку" [5], який включає визначення величини ЕЗВД, ендотелій-незалежної вазодилатації (ЕНВД) та рівня ендотеліну-1. Виходячи із величин ЕЗВД, ЕНВД та ендотеліну-1 прогнозують розвиток систолодіастолічної або ізольованої артеріальної гіпертонії. Спосіб дозволяє підвищити точність прогнозу різних форм артеріальної гіпертонії. Незважаючи на переваги цього способу - дослідження ендотеліальної складової регуляції судинного тонуусу та визначення рівня ендотеліну-1, прототип має наступні недоліки: неможливість визначити стійкість змін ЕЗВД та їх подальшу динаміку, тобто визначити стабільність та, відповідно, прогностичну значимість активації судинного тонуусу.

Завданням корисної моделі, що заявляється, є визначення розвитку передтромботичного стану у хворих із серцево-судинною патологією на основі дослідження механочутливості ендотелію та ендотелій-опосередкованої вазодилатації.

Завдання вирішується тим, що одночасно визначають індекси залежної від ендотелію дилатації плечової артерії (ПА) та чутливості клітин ендотелію до напруження зсуву. Це досягається механічним стимулюванням ендотелію підвищенням кровотоку, яке оцінюється за зміною діаметра ПА за допомогою ультразвуку високої щільності.

Судинорухову функцію ендотелію оцінюють на ультразвуковому апараті, що має датчик із фазованою решіткою із частотою 7,0МГц. Ліву ПА визначають у поздовжньому напрямку на 2-5см вище ліктьового згину. Діаметр ПА вимірюють на фіксованій відстані від анатомічних орієнтирів. Вимірювання проводять лінійним методом [6].

Для отримання підвищеного кровотоку на верхню третину плеча накладають манжету сфигмоманометру та доводять тиск у манжеті до рівня, що перевищує систолічний артеріальний тиск на 50мм.рт.ст. Тривалість компресії складає 5 хвилин. Потім швидко випускають повітря із манжети (декомпресія), що призводить до збільшення кровотоку і, тобто, до зміни діаметру ПА. У ході виконання цієї проби діаметр ПА та швидкість кровотоку оцінюють у стані спокою, зразу після випуску повітря із манжети та на протязі 60 секунд (із 15 секундними інтервалами). Реакцією на збільшення кровотоку внаслідок реактивної гіперемії є ЕЗВД, індекс якої розраховується як різниця діаметру ПА при реактивній гіперемії і в стані спокою (ΔD), віднесена до діаметру у спокої (D_0) за формулою:

$$IEB = \Delta D / D_0.$$

Нормальним вважається ІЕВ, який дорівнює 0,1 і більше. Менша ступінь дилатації вважається патологічною реакцією [7].

Індекс механочутливості ендотелію (ІМЕ), або чутливість ендотелію до напруження зсуву розраховується за формулою:

$$IME = (\Delta D / D_0) / (\Delta \tau / \tau_0),$$

де ΔD - різниця діаметру ПА при реактивній гіперемії і в стані спокою, D_0 - діаметр ПА у стані спокою, $\Delta \tau$ - різниця між τ після проведення проби із реактивною гіперемією і початковим напруженням зсуву (τ_0).

Напруження зсуву на ендотелії розраховується при проведенні доплерографічного дослідження судинорухових реакцій ПА за формулою:

$$\tau = 4\eta V_{ps} / D,$$

де η - в'язкість крові, V_{ps} - максимальна систолічна швидкість кровотоку, D - діаметр ПА.

При значеннях $IME = 0,5 \pm 0,2$ спостерігається баланс функціональної активності ендотелію, зменшення індексу свідчить про дисфункцію ендотелію.

Формування стійкого гіперкоагуляційного стану, якій завжди передують розвитку тромботичних ускладнень, і в основі якого лежать дисфункціональні розлади клітин ендотелію, прогнозується при одночасному зменшенні ІЕВ нижче 0,1 і ІМЕ - нижче ніж 0,3.

Як конкретні приклади застосування способу приводимо наступні клінічні випадки.

Приклад 1

Хворий В-ий, 51 рік, 10.05.2007 року звернувся до відділення хірургічної гематології та гемостазіології ДУ "Інститут гематології та трансфузіології АМН України" по направленню з однієї із районних поліклінік м. Києва із скаргами на болі у дистальних відділах нижніх кінцівок, набряки ніг, періодичні болі у ділянці серця, задишку, загальну слабкість. При проведенні коагулологічних досліджень були виявлені ознаки деякої активації гемостатичної системи: протромбіновий індекс - на верхній межі нормальних показників (105%), рівень фібриногену склав 3,8г/л (фізіологічні коливання 1,5-4,0г/л). Після проведення доплерографічних досліджень судинорухових реакцій ПА встановлено, що ІЕВ склав 0,075, ІМЕ - 0,133 (фігура 1). Зроблено висновок про те, що у пацієнта має місце стійкий, досить виражений передтромботичний стан. Рекомендовано проведення інтенсивної профілактичної протитромботичної терапії із застосуванням прямих антикоагулянтів, антиагрегантів у спеціалізованому кардіологічному відділенні.

Через деякий час з'ясувалось (за даними виписки із історії хвороби), що пацієнт із суб'єктивних причин (почував себе непогано, дещо зменшилась задишка) проігнорував рекомендації і не звернувся до лікарні. 16.05.2007 року пацієнта було госпіталізовано по швидкій допомозі, встановлено діагноз - тромбоемболія легеневої артерії. Таким чином, запропонований спосіб дозволив виявити активацію систему гемостазу ще на етапі відсутності характерних ознак розвитку тромбозу і відповідних лабораторних змін.

Приклад 2

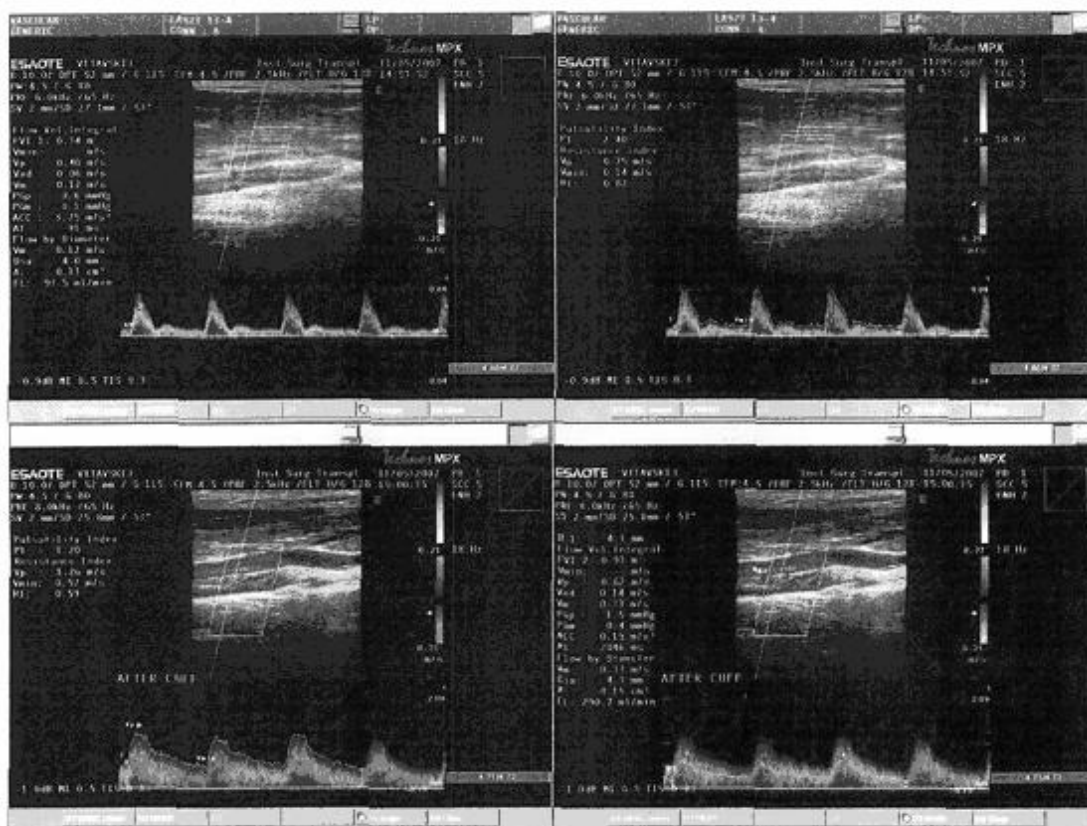
Пацієнтка С-ва, 50 років, знаходилась на обстеженні у відділенні гематології та інших коагулопатій ДУ "ІГТ АМНУ" (№ історії хвороби 7549). Перед цим лікувалась у відділенні неврології КМКЛ №9 з приводу хронічної недостатності мозкового кровообігу, тромбозу лівої хребтової артерії. Хвора скаржилась на загальну слабкість, болі та відчуття "повзання мурах" у дистальних відділах лівої руки, головокружіння. При проведенні коагулологічних досліджень виявлено активація зсідання крові: протромбіновий індекс - 112%, активований парціальний тромбопластиновий час - 24,3с (нормативний показник - $32,0 \pm 5,0$ с), депресія фібринолітичної системи крові.

Проведення дослідження ЕЗВД та механочутливості ендотелію дозволило встановити, що ІЕВ склав 0,153, а ІМЕ-0,478 (фігура 2). Тобто мало місце нормальна ЕЗВД і збереження механочутливих властивостей ендотелію. Таким чином, у пацієнтки не була встановлена наявність передтромботичного стану. Хвора виписана із стаціонару в задовільному стані. На протязі місяця після виписки із лікарні почувала себе добре. 03.07.2008 року проведено контрольне дослідження коагулограмми, ознак активації системи гемостазу виявлено не було. Застосування запропонованого способу дозволило оцінити функціональний стан клітин ендотелію і зробити висновок про відсутність стійких гіперкоагуляційних зрушень. Це підтверджено результатами контрольного дослідження зсідання

крові та відсутністю клінічних ознак тромботичних ускладнень.

Джерела інформації:

1. Landmesser U., Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction // *Curr. Opin. Cardiol.* - 2005. - 20 (6). - P. 547-551.
2. Pyke K., Tschakovsky M. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implication for the assessment of endothelial function // *J. Physiol.* - 2005. - 568(Pt2). - P. 457-369.
3. Патент України №52215 С2, МІЖ G01N33/48,33/86, з. №2002032146, заявл. 18.03.2002, опубл. 15.08.2005р. Спосіб прогнозування тромботичних ускладнень при розвитку патології внутрішньосудинного згортання крові.
4. Грицюк О.Й., Амосова К.М., Грицюк І.О. Практична гемостазіологія. - Київ: Здоров'я, 1994. - 256с.
5. Патент Російської Федерації №2266702 С2, МПК A61B5/02, з. №2003133640/14, заявл. 18.11.2003, опубл. 27.12.2005р. Спосіб прогнозування варіанту артеріальної гіпертонії у пацієнтів похилого та старечого віку.
6. Celebmajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis // *Lancet.* - 1992.- 340.-P.1111-1115.
7. Балахонова Т.В. Ультразвуковое исследование артерий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Автореф. дисс. д.м.н.- Москва, 2002.- 39с.



Фиг. 1

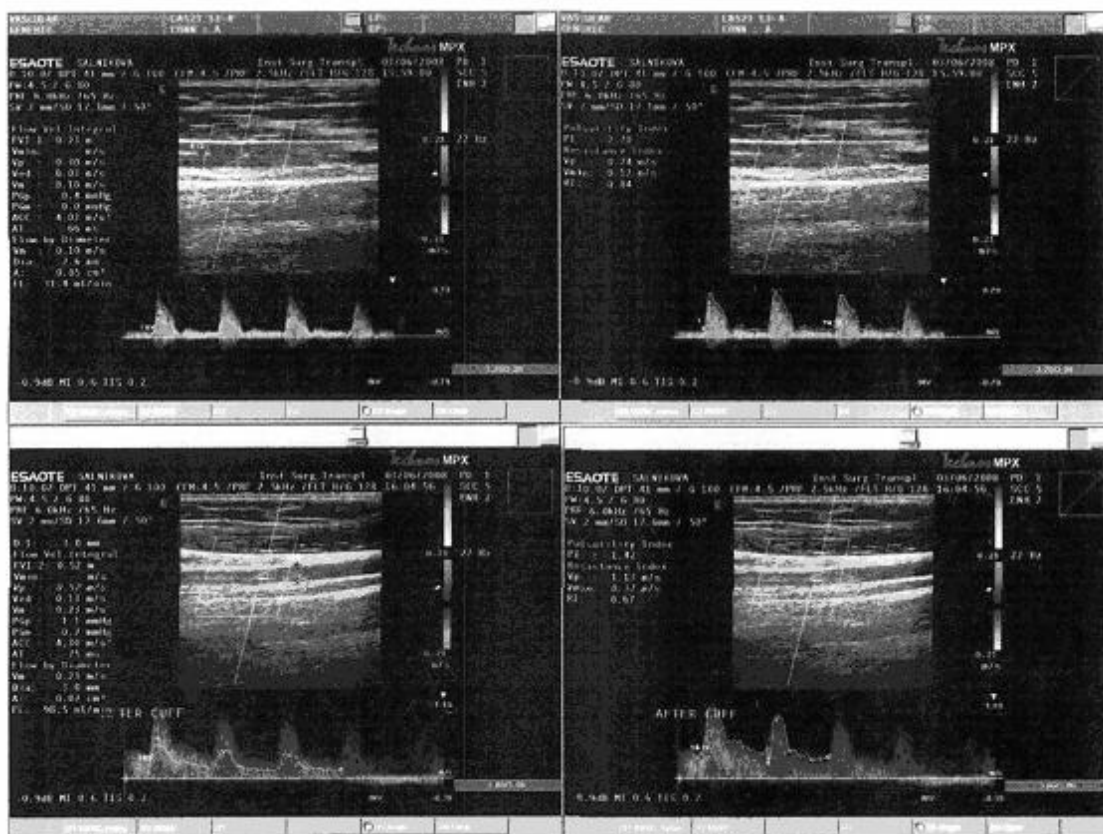


Fig. 2