



УКРАЇНА

(19) UA (11) 50676 (13) U
(51) МПК (2009)
G01N 33/48
G01N 33/49
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 ОЦІНКИ ПОРУШЕНЬ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ З ВИСОКИМ РИЗИКОМ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ

1

(21) u200911319

(22) 06.11.2009

(24) 25.06.2010

(46) 25.06.2010, Бюл.№ 12, 2010 р.

(72) ВОЛКОВ ВОЛОДИМИР ІВАНОВИЧ, ЛАДНИЙ
АНДРІЙ ІВАНОВИЧ, ЗАПРОВАЛЬНА ОЛЬГА ЄВ-
ГЕНІВНА, ЧЕНЧИК ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ
ІМ. Л.Т. МАЛОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРА-
ЇНИ"

(57) Спосіб оцінки порушень тромбоцитарного ге-
мостазу у хворих з високим ризиком тромботичних
ускладнень, у якому досліджують збагачену тром-
боцитами плазму крові хворих, індуковану агрега-
ційну активність тромбоцитів оцінюють за зміною
оптичної щільності плазми, багатой тромбоцитами,
до та після агрегації цих клітин (E_1 та E_2 відповід-
но) і порівнюють з різницею оптичної щільності
багатої і бідної тромбоцитами плазми (E_1 та $E_{\text{бідн}}$
відповідно), як оціночний критерій, що найбільш
повно відображає функціональний стан тромбоци-
тів, розраховують величину сумарного індексу аг-
регації тромбоцитів (CIAT) за відомою формулою:
 $CIAT = ((E_1 - E_2) / (E_1 - E_{\text{бідн}})) \times 100 \%$, який **відрізня-**

2

ється тим, що розраховану величину сумарного
індексу агрегації тромбоцитів (CIAT) вважають за
вихідне його значення (CIAT_{вих}), додатково про-
водять морфологічний аналіз тромбоцитарного
ланцюга гемостазу, для цього у тому ж зразку зба-
гаченої тромбоцитами плазми виявляють структу-
рно-морфологічні зміни тромбоцитів та спочатку
здійснюють кількісну оцінку здатних та не здатних
до агрегації тромбоцитів з визначенням дійсної
кількості тромбоцитів ($T_{\text{дійне}}$), що прийняли участь у
агрегації, як виражену у процентах різницю між
вихідною кількістю тромбоцитів, прийнятою за 100
%, та кількістю тромбоцитів, не здатних до агрега-
ції ($T_{\text{н/зд}}$) після введення індуктора, а саме: $T_{\text{дійне}} =$
 $(100 \% - T_{\text{н/зд}})$, далі, як оціночний критерій, що
враховує рівень внутрішньосудинної активації
тромбоцитів, розраховують дійсне значення вели-
чини сумарного індексу агрегації тромбоцитів (CI-
AT_{дійсне}) за формулою: $CIAT_{\text{дійсне}} = (CIAT_{\text{вих}} / T_{\text{дійне}}) \times 100 \%$ і, якщо CIAT_{дійсне} перевищує 50 %, су-
судять про високий ризик тромботичних усклад-
нень у вищезначеної категорії хворих, що може
бути підставою для корекції призначеної
мбоцитарної терапії.

Корисна модель відноситься до галузі меди-
цини, а саме до лабораторної діагностики і може
бути використана для оцінки порушень тромбоци-
тарного гемостазу у хворих з різними серцево-
судинними захворюваннями, особливо у хворих з
високим ризиком тромботичних ускладнень та для
контролю ефективності антитромботичної терапії.

Відомий експрес-метод оцінки агрегаційної ак-
тивності тромбоцитів [див. Steinhubl S. R. The
VerifyNow system. In: Michelson A. D. (ed). Platelets.
2nd ed. Burlington, M. A.: Elsevier, 2007. p.509-518],
який заснований на адгезії тромбоцитів до осно-
ваних, що покриті колагеном, під дією одного з ві-
домих індукторів агрегації (активатор рецепторів
до колагену ізо -TARP) на цільну цитратну кров.
Зразки крові для експрес-методу відбирають у

вакуумні пробірки, що містять цитрат натрію або
інший антикоагулянт. У процесі адгезії тромбоцитів
та віддалення їх з зразка крові фіксують та оціню-
ють ступінь змін оптичної щільності, яку розрахо-
вують в умовних одиницях агрегації тромбоцитів
(UOAT). Про ступінь агрегаційної активності тром-
боцитів судять за величиною зменшення оптичної
щільності.

Експрес-метод полу автоматизований, швид-
коінтерпретуємий, з використанням цільної крові,
стандартних наборів, але недостатком є те, що ме-
тод дорого кошковий, потребує постійної постав-
ки специфічних реагентів для його виконання і
може використовуватися тільки у країнах з високо
розвинутою економікою.

(19) UA (11) 50676 (13) U

Відомий спосіб оцінки агрегаційної активності тромбоцитів шляхом проточної цитометрії [див. Gachet C, Aleil B. Testing antiplatelet Therapy - 2008. - V.10, Suppl. A. P. A28-A 34]. При цьому суспензію клітин пропускають через камеру, де при спалаху лазерного світла визначають розмір та якості тромбоцитів. Для дослідження можна використовувати цільну кров, багату тромбоцитами плазму або суспензію відмитих тромбоцитів. Клітини красять одним або декількома флюоресцентними фарбами, зміни цитометрії оцінюють під впливом відомих індукторів (АДФ, адреналін, колаген та ін.). Про агрегаційний стан тромбоцитів та лейкоцитарно-тромбоцитарні взаємодії судять за інтенсивністю спалаху лазерного світла.

Перевагою цитометрії є: можливість швидко одержувати результати, використання цільної крові, широкий спектр використання у наукових дослідженнях.

Недоліком метода є те, що незважаючи на високу наукову цінність, результати не мають практичного значення. Метод затратний, потребує наявності висококваліфікованого персоналу, що не дозволяє використовувати його у клінічній практиці.

Відомий метод оцінки морфофункціонального стану тромбоцитів шляхом суправітального фарбування тромбоцитів акридіновим оранжевим с подальшою люмінесцентною мікроскопією в ультрафіолетових проміннях [Ладный А. И., Кондаков И. К., Ермакович И. И. Экспресс-метод оценки морфофункционального состояния тромбоцитов.// Лаб. дело. - 1988. - № 2. - С. 27-29.]. Метод дозволяє виявляти стан секреторної активності альфа-гранул тромбоцитів та виділяти на цій основі різні морфологічні типи клітин: дискоцити, сфероцити, мега-тромбоцити; дегранульовані та агреговані клітини.

Недоліком методу є те, що відсутня можливість оцінювати потенціальну активність тромбоцитів у відповідь на додавання індуктора агрегації, що знижує ефективність оцінки агрегаційного стану тромбоцитів.

„Золотим” стандартом оцінки індукованої агрегації тромбоцитів є відомий фотометричний метод агрегометрії (ФМА) [див. Gachet C, Aleil B. Testing antiplatelet Therapy - 2008. - V. 10, Suppl.A. P. A28-A 34.], який є найближчим аналогом і обраний у якості прототипу.

Суть прототипу. Для оцінки індукованої агрегації тромбоцитів досліджують збагачену тромбоцитами плазму крові хворих. При цьому, у клінічній практиці використовують цитратну кров [1,0мл 3,8% цитрат натрію на 9мл цільної крові). У якості індукторів використовують: ендогенні (АДФ, адреналін, колаген, тромбін, арахідонову кислоту), фактори активації тромбоцитів або лабораторні реагенти.

Індуквану агрегаційну активність тромбоцитів оцінюють за зміною оптичної щільності плазми, багатой тромбоцитами, до та після агрегації цих клітин (E_1 та E_2 відповідно) і порівнюють з різницею оптичної щільності багатой і бідной тромбоцитами плазми (E_1 та $E_{\text{бідн}}$ відповідно), у якості оціночного критерію, що найбільш повно відображає

функціональний стан тромбоцитів, розраховують величину сумарного індексу агрегації тромбоцитів (CIAT) за відомою формулою: $CIAT, \% = ((E_1 - E_2) / (E_1 - E_{\text{бідн}})) \times 100\%$.

За підвищенням кількісного значення CIAT при патологічних станах судять про порушення тромбоцитарного гемостазу у хворих, які характеризуються схильністю до тромбоутворення.

Метод ФМА більш точний та розповсюджений, ніж інші фотометричні та деякі мікроскопічні методи, характеризує процес агрегації у цілому, тобто за кінцевим результатом; більш відтворюваний і надає найменший розброс нормальних показників.

Але недоліком прототипу є те, що використання методу фотометричної оцінки індукованої агрегації тромбоцитів у хворих з високим ризиком тромбоцитарних ускладнень, а саме: при гострому коронарному синдромі, тяжкому перебігу стенокардії, локалізації атеротромбозу у багатьох органах, обмежено з огляду на наявність високого рівня внутрішньої судинної активації тромбоцитарного ланцюга гемостазу, що унеможливорює об'єктивність оцінки порушень у цілому.

Це обумовлено тим, що при такому роді захворюваннях може спостерігатися хибно низька АДФ-індукована агрегація тромбоцитів при послабленні процесу фізіологічної дезагрегації. При цьому, реакція звільнення факторів гемостазу та агрегація відбувається в організмі (у судинному руслі) і продовжується після взяття крові "in vitro", в результаті чого амплітуда, швидкість агрегації і, як наслідок, кількісне значення CIAT виявляється зниженим і не відображає дійсний стан тромбоцитарного гемостазу. Тому відбуваються хибні результати оцінки.

Задача корисної моделі - підвищити об'єктивність оцінки індукованої агрегації тромбоцитів у хворих з високим ризиком тромбоцитарних ускладнень з можливістю кількісної оцінки рівня внутрішньої судинної активації тромбоцитарного ланцюга гемостазу. А це дозволить здійснювати поглиблений аналіз та одночасну оцінку як функціонального, так і морфологічного стану тромбоцитів у периферичній крові хворих з серцево-судинними захворюваннями та, за необхідністю, контролювати ефективність антитромботичної терапії.

Задача вирішується шляхом удосконалення відомого способу оцінки порушень тромбоцитарного гемостазу для можливості його використання у хворих з високим ризиком тромбоцитарних ускладнень, у якому досліджують збагачену тромбоцитами плазму крові хворих, індуквану агрегаційну активність тромбоцитів оцінюють за зміною оптичної щільності плазми, багатой тромбоцитами, до та після агрегації цих клітин (E_1 та E_2 відповідно) і порівнюють з різницею оптичної щільності багатой і бідной тромбоцитами плазми (E_1 та $E_{\text{бідн}}$ відповідно), у якості оціночного критерію, що найбільш повно відображає функціональний стан тромбоцитів, розраховують величину сумарного індексу агрегації тромбоцитів (CIAT) за відомою формулою:

$$CIAT = ((E_1 - E_2) / (E_1 - E_{\text{бідн}})) \times 100\%,$$

Ознаки, що відрізняють корисну модель від прототипу, є такі:

- розраховану величину сумарного індексу агрегації тромбоцитів (CIAT) вважають за вихідне його значення (CIAT_{вих});

- додатково та одночасно проводять морфологічний аналіз тромбоцитарного ланцюга гемостазу, для цього у тому ж зразку збагаченої тромбоцитами плазми виявляють структурно-морфологічні зміни (типи) тромбоцитів та спочатку здійснюють кількісну оцінку здатних та не здатних до агрегації тромбоцитів з визначенням дійсної питомої кількості тромбоцитів (T_{дійне}), що прийняли участь у агрегації, як виражену у відсотках різниці між вихідною кількістю тромбоцитів, прийнятою за 100%, та питомою кількістю тромбоцитів, не здатних до агрегації (T_{н/зд}) після введення індуктора, а саме: T_{дійне} = (100% - T_{н/зд})%, далі, у якості оціночного критерію, що враховує рівень внутрішньо судинної активації тромбоцитів, розраховують дійсне значення величини сумарного індексу агрегації тромбоцитів (CIAT_{дійне}) за формулою:

$$CIAT_{\text{дійне}} = (CIAT_{\text{вих}} / T_{\text{дійне}}) \times 100\%$$

і, якщо CIAT_{дійне} перевищує 50%, судять про високий ризик тромботичних ускладнень у вище означеної категорії хворих, що може бути підставою для корекції призначеної антитромботичної терапії.

Додатково та одночасне проведення морфологічного аналізу з виявленням та кількісною оцінкою структурно-морфологічних змін тромбоцитів (за даними власних оригінальних досліджень) дозволить: - об'єктивізувати результати оцінки завдяки одночасного аналізу як функціонального, так і морфологічного стану тромбоцитів; - поширити область використання цієї методики з метою оцінки у клінічних умовах порушень тромбоцитарного гемостазу у хворих з різними серцево-судинними захворюваннями, особливо у хворих з високим ризиком тромботичних ускладнень та, за необхідністю, контролювати ефективність антитромботичної терапії.

Необхідність додаткового проведення морфологічного аналізу з виявленням та кількісною оцінкою структурно-морфологічних змін тромбоцитів обумовлено наступним: на основі літературних даних та за даними власних оригінальних досліджень дійшли до висновку, що зменшення світло пропускання суспензії тромбоцитів, що індукуються агрегантами, обумовлено структурно-морфологічними змінами, у результаті яких тромбоцити приймають неправильну форму з псевдо подіями. Цілий ряд цих змін впливає на результати оцінки. При станах, що передують тромбозам, латентних тромбозам та розсіяному згортанні крові показники агрегації спочатку підвищуються, а потім знижуються за рахунок внутрішньо-судинної агрегації „in vitro” та звільнення з кровоплини функціонально найбільш активних тромбоцитів. Тому для одержання більш інформативних та об'єктивних результатів оцінки актуальним є розробка нових методик з можливістю одночасної морфологічної та функціональної оцінки тромбоцитарного ланцюга гемостазу та врахування внутрішньо-судинної агрегації тромбоцитів.

Ступінь відтворюваності корисної моделі - 95-98%.

Дослідження за запропонованою корисною моделлю були проведені у відділі атеросклерозу та ішемічної хвороби серця ДУ „Інститут терапії ім. Л. Т.Малої АМН України”. Обстежено 25 практично здорових осіб та 58 хворих (38 чоловіків і 20 жінок у віці від 45 до 74 років (середній вік 58,3±1,8 років) з високим ризиком тромботичних ускладнень (хворі на ішемічну хворобу серця ІХС) зі стабільною стенокардією, що перенесли інфаркт міокарда (ІМ).

Математичну обробку даних здійснено на персональному комп'ютері з використанням статичної програми „Statistica”. Вірогідність різниць оцінювали за критерієм t-Ст'юдента. Взаємозв'язок між показниками встановлювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона.

Запропоновану корисну модель здійснюють таким чином:

Для оцінки порушень тромбоцитарного гемостазу у хворих з високим ризиком тромботичних ускладнень (хворі на ішемічну хворобу серця з важким перебігом стабільної та прогресуючої стенокардії та хворих, що перенесли інфаркт міокарда) досліджують збагачену тромбоцитами плазму (ЗТП) крові. Для одержання плазми, багатой тромбоцитами, забір крові здійснюють у сіліконізовану центрифужну пробірку, у яку попередньо додають 3,8% розчин цитрату натрію (1мл на 9мл крові). Стабілізовану цитратну кров центрифугують при 1000-1500об/хв. протягом 7 хвилин (центрифуга ОПН-8), при цьому необхідно строго дотримуватися прийнятого у даній лабораторії режиму центрифугування, що важливо для одержання порівняльних результатів дослідження. Бідну тромбоцитами плазму (БТП) одержують шляхом центрифугування крові при 3000об/хв. протягом 10 хвилин. При цьому підбираються такі умови при центрифугуванні, при яких забезпечується максимальне віддалення з плазми тромбоцитів без підвищення концентрації в плазмі пластичних факторів згортання. У якості індуктора використовують аденозиндифосфат (АДФ) у кінцевій концентрації 10⁻⁶моль. Індуковану агрегаційну активність тромбоцитів оцінюють за зміною оптичної щільності плазми, багатой тромбоцитами, до та після агрегації цих клітин (Е₁ та Е₂ відповідно) і порівнюють з різницею оптичної щільності багатой і бідної тромбоцитами плазми (Е₁ та Е_{бідн} відповідно). У якості оціночного критерію, що найбільш повно відображає функціональний стан тромбоцитів, розраховують величину сумарного індексу агрегації тромбоцитів (CIAT) за відомою формулою:

$$CIAT = ((E_1 - E_2) / (E_1 - E_{\text{бідн}})) \times 100\%$$

Згідно корисної моделі розраховану величину сумарного індексу агрегації тромбоцитів (CIAT) вважають за вихідне його значення (CIAT_{вих}).

Додатково та одночасно для виявлення структурно-морфологічних змін (типів) тромбоцитів проводять морфологічний аналіз тромбоцитарного ланцюга гемостазу відомими мікролюмінесцентним методом [Ладный А. И., Кондаков И. К, Ермакович И. И. Экспресс-метод оценки морфофункционального состояния тромбоцитов. // Лабораторное дело. - №2. - 1988. - С. 27-29]. Принцип методу полягає у вітальному фарбуванні, попередньої фіксації,

підготовці препарату та проведенні люмінесцентної мікроскопії фіксованих тромбоцитів. Для виявлення структурно-морфологічних змін (типів) тромбоцитів досліджують той же зразок збагаченої тромбоцитами плазми та здійснюють кількісну оцінку здатних (дискоцити, сфероцити, мега- тромбоцити) та не здатних (де гранульовані та агреганти) до агрегації тромбоцитів. Останні типи тромбоцитів спостерігаються саме у осіб з високою тромбогенною активністю. З огляду на це, згідно корисної моделі, спочатку визначають дійсну питому кількість тромбоцитів ($T_{\text{дійне}}$), що прийняли участь у агрегації, як виражену у відсотках різниці між вихідною кількістю тромбоцитів, прийнятою за 100% та питомою кількістю тромбоцитів, не здатних до агрегації ($T_{\text{н/зд}}$) після введення індуктора, а саме:

$T_{\text{дійне}} = (100 - T_{\text{н/зд}})\%$. Далі, у якості оціночного критерію, що відображає дійсний стан агрегації та враховує рівень внутрішньої судинної активації тромбоцитів, розраховують дійсне значення величини сумарного індексу агрегації тромбоцитів ($CIAT_{\text{дійсне}}$) за формулою:

$$CIAT_{\text{дійсне}} = (CIAT_{\text{вих}} / T_{\text{дійне}}) \times 100\%$$

і, якщо $CIAT_{\text{дійсне}}$ перевищує 50%, судять про високий ризик тромботичних ускладнень у вище означеної категорії хворих, що є підставою для корекції призначеної антитромботичної терапії.

У наведених клінічних прикладах підтверджується використання заявляемого способу для об'єктивної оцінки порушень тромбоцитарного гемостазу у хворих з високим ризиком тромботичних ускладнень з можливістю контролю ефективності призначеної антитромботичної терапії.

Приклад 1.

Пацієнт Г., 53 роки, знаходився на лікуванні у ДУ "Інститут терапії ім. Л. Т. Малої АМН України" з діагнозом: ІХС, стабільна стенокардія напруження та спокою, IV функціональний клас. Постінфарктний (2001) Q- позитивний задньодіафрагмальний і дифузний кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба III ст., III ступеня, додатковий ризик високий. Гіпертензивне серце, кардіомегалія. СН II-Б ст., III функціональний клас, зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка.

Хворому індивідуально підібрана терапія: нітрати, сечогінні, інгібітори АПФ, статини. У якості антиагреганту призначений аспірин (аспекард) у дозі 100мг/добу.

Для оцінки у хворого порушень тромбоцитарного гемостазу досліджують збагачену тромбоцитами плазму (ЗТП) крові. Індуковану агрегаційну активність тромбоцитів оцінюють за зміною оптичної щільності плазми, багатої тромбоцитами, до та після агрегації цих клітин (E_1 та E_2 відповідно) і порівнюють з різницею оптичної щільності багатої і бідної тромбоцитами плазми (E_1 та $E_{\text{бідн}}$ відповідно). У якості оціночного критерію, що найбільш повно відображає функціональний стан тромбоцитів, розраховують сумарний індекс агрегації тромбоцитів ($CIAT$) за відомою формулою: $CIAT = ((E_1 - E_2) / (E_1 - E_{\text{бідн}})) \times 100\%$. Визначений $CIAT$, згідно корисної моделі, приймають за вихідне його значення. $CIAT$ вих становить – 42%, що не перевищує встановлену лабораторну норму (до 50%). Для більш об'єктивної оцінки процесу агрегації додат-

ково та одночасно проводять морфологічний аналіз тромбоцитарного ланцюга гемостазу хворого відомим мікро люмінесцентним методом та виявляють структурно-морфологічні зміни (типи) тромбоцитів За даними морфологічного аналізу: питома кількість не здатних до агрегації (де гранульовані та агрегати) тромбоцитів $T_{\text{н/зд}}$ становить 52%; дійсна питома кількість тромбоцитів, що прийняли участь у агрегації (дискоцити, сфероцити, мега- тромбоцити), $T_{\text{дійне}} = (100 - 52)\% = 48\%$, що свідчить про високу ступінь внутрішньої судинної активації тромбоцитів (ex vivo) у хворого. Відповідно величина розрахованого за формулою $CIAT_{\text{дійсне}} = (CIAT_{\text{вих}} / T_{\text{дійне}}) \times 100\%$ становить 87,5%, що значно перевищує показники лабораторної норми (до 50%). Тому антитромбоцитарна терапія з призначенням тільки аспекарда недостатня. З огляду на це хворому додатково призначають клопідогрель. Через 10 діб прийому „подвійної” терапії здійснюють контроль за ефективністю антитромбоцитарної терапії. Досягнутий максимальний очікуваний ефект клопідогрелю. Протягом цього періоду підібрана терапія іншими препаратами залишалась незмінною. Розраховане значення $CIAT$ вих становить 51%, що вище, ніж до призначення клопідогрелю (42%). При цьому питома кількість не здатних до агрегації тромбоцитів (де гранульовані та агрегати) - $T_{\text{н/зд}}$ суттєво зменшилась і складає 18%. Дійсна питома кількість тромбоцитів, що прийняли участь у агрегації (дискоцити, сфероцити, мега- тромбоцити) $T_{\text{дійне}} = (100 - 18)\% = 82\%$. Відповідно величина розрахованого $CIAT_{\text{дійсне}}$ становить $(51:82 \times 100)\% = 62,2\%$, що нижче, ніж до додаткового призначення клопідогрелю (87,5%) і свідчить про задовільну ефективність подвійної антитромбоцитарної терапії у хворого. Таким чином, визначення $CIAT_{\text{дійсне}}$ дозволяє одержати більш інформативні та об'єктивні результати оцінки порушень тромбоцитарного гемостазу у хворого, здійснити контроль ефективності призначеної антитромбоцитарної терапії та визначити доцільність її корекції.

Приклад 2.

Хворий В., 52-х років, був обстежений амбулаторно. Встановлено діагноз: ІХС, стабільна стенокардія напруження, II функціональний клас. Постінфарктний (2005) Q- негативний задній кардіосклероз. СН I ст, II функціональний клас, зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка.

Діагноз встановлений на підставі: скарг(чуття дискомфорту за грудиною, що виникає при значному навантаженні (піднімання на 3-й поверх, прискорена ходьба 300 метрів), що проходить самостійно при зупиненні навантаження); даних анамнезу (3 роки тому переніс гострий інфаркт міокарду, даних велоергометри («позитивна» проба, II функціональний клас); даних біохімічного аналізу. Після інфаркту регулярно не спостерігався; антитромбоцитарну терапію не приймав.

Результати оцінки функціональної активності тромбоцитів: За даними АДФ- індукованої агрегації тромбоцитів розраховують за відомою формулою значення $CIAT_{\text{вих}}$, яке становить 58%. Згідно кори-

сної моделі додатково та одночасно проводять морфологічний аналіз, виявляють та оцінюють структурно-морфологічні зміни (типи) тромбоцитів.

Результати морфологічного аналізу: Питома кількість тромбоцитів, не здатних до агрегації, $T_{н/зд}$, становить 16 %. Дійсна питома кількість тромбоцитів, що прийняли участь у агрегації, $T_{дійне} = (100 - 16)\% = 84\%$. Відповідно, до призначення аспекарду $CIAT_{дійсне} = (58:84 \times 100)\% = 69\%$, що перевищує визначену лабораторну норму (до 50%), що свідчить про ризик тромбозів у хворого. Призначають аспекард у дозі 100мг/добу. Через 48 годин здійснюють контроль ефективності призначеної антитромбоцитарної терапії, для цього повторно досліджують тромбоцитарний гемостаз. За даними індукованої агрегації $CIAT_{вих}$ становить 51%. Питома кількість тромбоцитів, не здатних до агрегації, $T_{н/зд}$, становить 8%. Відповідно дійсна питома кількість тромбоцитів, що прийняли участь у агрегації, $T_{дійне} = 92\%$. За цими даними - $CIAT_{дійсне} = (51:92 \times 100)\% = 55,4\%$, що наближається до лабораторної норми (до 50%) Свідчать про ни-

зький ризик тромботичних ускладнень, що є підставою для продовження антитромбоцитарної терапії тільки аспекардом у дозі 100мг/добу. При цьому динаміка значення $CIAT_{дійсне}$ була більш вираженою (від 69 до 55,4)%, ніж динаміка $CIAT_{вих}$ (від 58 до 51)%. Таким чином, додаткове визначення $CIAT_{дійсне}$ відображає стан внутрішньосудинної активації та дозволяє підвищити чутливість реакції на антитромбоцитарну терапію у хворого зі стабільним перебігом ішемічної хвороби серця.

Технічний результат. Використання корисної моделі у медичній практиці, у порівнянні з прототипом, дозволить: - об'єктивізувати оцінку порушень тромбоцитарного гемостазу завдяки можливості одночасного аналізу як функціонального, так і морфологічного стану тромбоцитів; - поширити область використання цієї методики у хворих з серцево-судинними захворюваннями, особливо у хворих з високим ризиком тромботичних ускладнень та, за необхідністю, контролювати ефективність призначеної антитромботичної терапії.