



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86126** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
G01N 33/49 (2006.01)
A61B 5/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2013 09215	(72) Винахідник(и):	Лях Сергій Ігоревич (UA), Бойко Валерій Володимирович (UA), Замятін Петро Миколайович (UA), Прасол Віталій Олександрович (UA)
(22) Дата подання заявки:	22.07.2013	(73) Власник(и):	ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	10.12.2013	(74) Представник:	Свтушенко Тамара Григорівна
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.12.2013, Бюл.№ 23		

(54) СПОСІБ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ МОЖЛИВОГО РОЗРИВУ АНЕВРИЗМИ АБДОМІНАЛЬНИХ ВІДДІЛІВ АОРТИ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики можливого розриву аневризми абдомінальних відділів аорти (ААВА) включає клініко-інструментальне обстеження пацієнта. Для діагностики можливого розриву аорти в більш ранній термін одночасно натще у пацієнта забирають венозну кров, потім її центрифугують, як антикоагулянт використовують етилендіамінтетраоцтову кислоту, а в одержаній плазмі визначають рівень базальної концентрації матриксної металопротеїнази 9 (ММП-9). При достовірному зменшенні концентрації ММП-9 в плазмі крові по відношенню до контрольних вимірів у категорії хворих з симптомними ААВА та при симптомних і асимптомних ААВА у хворих, віднесених до категорії з швидкозростаючими ААВА, діагностують можливий розрив аневризми.

UA 86126 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до абдомінальної хірургії, і може бути використаною для ранньої діагностики можливого розриву аневризми абдомінальних відділів аорти.

Відомо, що стандартним способом діагностики можливого розриву аневризми абдомінальних відділів аорти (ААВА) є клініко-інструментальне обстеження пацієнта, яке включає визначення діаметра аневризми, швидкість її росту та симптомність захворювання [Новые возможности в лечении аневризм брюшной аорты путем эндоваскулярного протезирования // В кн.: Новые направления в диагностике и лечении заболеваний сосудов. Мат-лы 11-й (XV) междунар. конф. Российского об-ва ангиологов и сосуд. хирургов. 19-21 ноября 2000 г. - Москва. - С. 196-197].

Даний спосіб діагностики можливого розриву аневризми абдомінальних відділів аорти є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за найближчий аналог.

Основним недоліком найближчого аналога є неможливість діагностики розриву аневризми абдомінальних відділів аорти на більш ранніх термінах розвитку патології.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі поставлено задачу підвищення ефективності діагностики можливого розриву аневризми абдомінальних відділів аорти шляхом діагностування ризику розриву на більш ранніх етапах.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі діагностики можливого розриву аневризми абдомінальних відділів аорти, який включає клініко-інструментальне обстеження пацієнта, згідно з корисною моделлю, для діагностики можливого розриву аорти в більш ранній термін одночасно натще у пацієнта забирають венозну кров, потім її центрифугують, як антикоагулянт використовують етилендіамінтетраоцтову кислоту, а в одержаній плазмі визначають рівень базальної концентрації матриксної металопротеїнази 9 (ММП-9) і при достовірному зменшенні концентрації ММП-9 в плазмі крові по відношенню до контрольних вимірів у категорії хворих з симптомними ААВА та при симптомних і асимптомних ААВА у хворих, віднесених до категорії з швидкозростаючими ААВА, діагностують можливий розрив аневризми.

Технічний ефект корисної моделі, а саме підвищення ефективності діагностики можливого розриву аневризми абдомінальних відділів аорти шляхом діагностування ризику розриву на більш ранніх етапах, обумовлений тим, що дослідження концентрації ММП-9 показує інтенсивність розпаду еластину в тканині аорти, що непрямо вказує і на концентрацію еластину в стінці аорти. При цьому відомо, що фермент ММП-9, руйнуючий еластин, є одним із найважливіших елементів, які беруть участь в патогенезі розвитку ускладнень ААВА [Coronary flow velocity immediately after primary coronary stenting as a predictor of ventricular wall motion recovery in acute myocardial infarction / T. Wakatsuki, M. Nakamura, T. Tsunoda et al. // J Am Coll Cardiol. - 2000. Vol. 35 (7). - P. 1835-1841].

Спосіб виконують наступним чином: Пацієнта обстежують за допомогою клініко-інструментальних методів. Для діагностики можливого розриву аорти в більш ранній термін одночасно натще у пацієнта забирають венозну кров, потім її центрифугують, як антикоагулянт використовують етилендіамінтетраоцтову кислоту. В одержаній плазмі визначають рівень базальної концентрації ММП-9. При достовірному зменшенні концентрації ММП-9 в плазмі крові по відношенню до контрольних вимірів у категорії хворих з симптомними ААВА та при симптомних і асимптомних ААВА у хворих, віднесених до категорії з швидкозростаючими ААВА, діагностують можливий розрив аневризми.

Ефективність способу доказана клініко-інструментальним обстеженням пацієнтів та імуноферментним дослідженням венозної крові.

З метою розробки способу ранньої діагностики можливого розриву аневризми для попередження ускладнень у хворих із симптомними ААВА виконане проспективне дослідження, спрямоване на вивчення взаємозв'язку рівня ММП-9 у плазмі крові з традиційними факторами ризику розриву ААВА - діаметром аневризми, швидкістю її росту й симптомністю захворювання.

Суть способу, який заявляється, полягає в дослідженні рівня ММП-9 з метою оцінки інтенсивності розпаду еластину в тканині аорти, оскільки рівень ММП-9 також може побічно вказувати на концентрацію еластину в стінці аорти. Забір зразків венозної крові виконували в пацієнтів натще, потім центрифугували, а як антикоагулянт використовували етилендіамінтетраоцтову кислоту, отриману плазму зберігали при температурі -40 °С.

Дослідження прогностичної оцінки ризику розриву аневризми складалося із двох основних етапів.

На першому етапі за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) й ультразвукового дуплексного сканування (УЗДС) визначали максимальний діаметр аневризми (поперечний або

передньо-задній), одночасно у хворого виконували забір крові для визначення рівня базальної концентрації ММП-9 плазми крові. Даний аналіз дозволяє визначати кількість ММП-9 у культурах тканин і рідких середовищ організму. Для визначення концентрації ММП-9 у плазмі крові використовували набір AmershamBiosciences (UK) Matrix Metalloproteinase-9, (MMP-9), Human, Biotrak ELISA System, що дозволяє визначати загальну концентрацію ММП-9 (вільного й зв'язаного з білками крові) із чутливістю до 0,6 нг/мл. Метод заснований на принципі двостороннього імуоферментного "сендвіч"-аналізу: на планшетку, на комірках якої абсорбовані антитіла до ММП-9, наносять зразки проб; після інкубації й промивання проби обробляють антитілами до ММП-9, міченими пероксидазою хрому, таким чином формуючи комплекс "антитіло - ММП-9 - антитіло+пероксидаза"; кількість зв'язаної пероксидази, яка дорівнює кількості ММП-9, визначають після додавання тетраметилбензидину й визначення оптичної щільності в спектрофотометрі при використанні світла з довжиною хвилі 450 нм. Отриманий результат оптичної щільності екстраполюють на стандартну криву для одержання істинної концентрації ММП-9.

Другим етапом, з інтервалом в 6 місяців виконували повторне УЗД з метою визначення динаміки змін аневризми.

У дослідженні приймали участь 129 хворих з діагнозом ААВА, причому хворих з ААВА малих розмірів було 49 (37,9 %), з ААВА середніх розмірів - 58 (44,8 %). ААВА великих розмірів діагностовані у 22 (17,3 %) пацієнтів.

Серед обстежуваних хворих у 62 (48,3 %) ААВА мала симптомний, а в 38 (51,7 %) пацієнтів - асимптомний характер. У групі із симптомним перебігом захворювання в більшості хворих були аневризми великих і середніх розмірів, тоді як серед хворих з асимптомними ААВА у більшій частині випадків діагностували малі аневризми.

При аналізі отриманих результатів не виявили статистично достовірної різниці рівня ММП-9 плазми крові залежно від діаметра ААВА. Концентрація ММП-9 для ААВА малого діаметра становила 142,4 нг/мл, для ААВА середнього діаметра - 153,2 нг/мл, для ААВА великого діаметра - 141,3 нг/мл.

При дослідженні залежності рівня ММП-9 від симптомності захворювання було виявлено достовірне розходження середнього рівня ММП-9.

При цьому рівень ММП-9 при симптомному перебігу ААВА виявився вірогідно нижче, ніж при асимптомному перебігу захворювання ($p < 0,01$). Залежність між рівнем ММП-9 у плазмі крові й симптомністю захворювання виглядала наступним чином: концентрація ММП-9 при симптомному перебігу захворювання - 103,4 нг/мл, а при асимптомному перебігу захворювання - 194,9 нг/мл. Таке зменшення концентрації ММП-9 у плазмі крові при симптомних ААВА вказує на виснаження запасів еластину й наростання загрози розриву аневризми.

Залежно від швидкості росту за даними УЗДС спостереження за 6 місяців виділено 3 категорії прогнозування ризику розриву аневризми: категорія "стабільності" - швидкість росту аневризми менше 3 мм, що було в 49 (37,9 %) обстежених хворих; категорія "швидкий ріст" - швидкість росту більше 3 мм, що було виявлено у 71 (55,2 %) пацієнта; категорія "розрив аневризми" - вірогідно діагностований у 19 (6,9 %) пацієнтів.

Незважаючи на те, що є явна тенденція до збільшення швидкості росту діаметра аневризми при ААВА великих розмірів (середня швидкість при ААВА склала 4,4 мм за 6 місяців, при ААВА середніх розмірів - 5,7 мм, а при ААВА великих розмірів - 6,6 мм), достовірного розходження швидкості росту аневризми між цими групами не виявлено.

Була виявлена достовірна різниця у швидкості росту за 6 місяців між симптомними й асимптомними ААВА при середній швидкості росту 8,4 мм і 2,8 мм за 6 місяців, відповідно ($p < 0,01$).

При визначенні залежності між швидкістю росту аневризми й рівнем ММП-9 у плазмі крові було виявлено, що середній рівень ММП-9 вірогідно нижче у хворих, віднесених до категорії з швидкозростаючими ААВА (більше 0,3 мм за 6 місяців) - 134,4 нг/мл і в тих пацієнтів, у яких відбувся розрив аневризми ($p < 0,05$) - 55,7 нг/мл у порівнянні з пацієнтами категорії зі стабільною швидкістю росту ААВА (до 0,3 мм за 6 місяців) - 191,8 нг/мл.

Наводимо клінічний приклад, що демонструє тісний зв'язок між факторами ризику розриву аневризми (симптомністю й швидкістю росту аневризми) і рівнем ММП-9 у плазмі крові.

Приклад.

Хворий Ш., 77 років, був обстежений із приводу аневризми інфраренального відділу аорти. При УЗД у хворого виявлена ААВА малих розмірів до 3,3 см у діаметрі. З огляду на отримані дані про малий діаметр аневризми від операції вирішено втриматися. При клінічному огляді в динаміці через 6 місяців стан хворого задовільний, скарг не пред'являє. При пальпації в

навколопупковій і епігастральній областях визначається пульсуюче, безболісне, пухлиноподібне утворення, розмірами 70,0×88,0 мм, верхній полюс обводиться під реберною дугою.

Хворому виконано УЗДС черевної аорти, при якому виявлена аневризма інфраренального відділу аорти з максимальним діаметром (поперечним) до 52,0 мм, у порожнині аневрими є циркулярний пристінковий тромб. Одночасно виконаний забір венозної крові хворого. У результаті біохімічного аналізу отриманий базальний рівень ММП-9 55,3 нг/мл. Через 6 місяців хворий знову запрошений на контрольне моніторингове обстеження в клініку. Хворий став відзначати появу періодичних ниючих болів в епігастральній області. При пальпації живота відмічалася "чутливість" в області аневрими. Аневризма стала носити симптомний характер. Виконаний динамічний УЗД-моніторинг, при якому виявлене збільшення максимального (поперечного) діаметра аневрими до 61,0 мм. Таким чином, швидкість росту аневрими у даного хворого склала 9,0 мм за 6 місяців. З огляду на діаметр аневрими, симптомність, високу швидкість росту, і в наслідок цього високий ризик розриву аневрими, хворому була запропонована госпіталізація для виконання планового оперативного втручання.

Таким чином, у результаті проведеного моніторингу був виявлений взаємозв'язок між рівнем ММП-9 у плазмі крові й таких характеристик аневрими, як симптомність і швидкість росту, що дозволяє використовувати концентрацію ММП-9 у плазмі крові для прогнозу оцінки ступеня ризику розриву аневрими у хворих ААВА. Тим часом, не виявлена кореляція між діаметром аневрими й концентрацією ММП-9. Це вказує на те, що концентрація еластину в стінці аневрими не залежить прямо від її діаметра. Отже, у малій аневрими може бути різке виснаження еластину, у зв'язку із чим з'являється високий ризик її розриву, тоді як при аневрими більшого діаметра з відносно збереженим еластичним каркасом цей ризик може бути меншим.

У зв'язку з вищевикладеним, визначення концентрації ММП-9 може бути раннім предиктором можливого розриву ААВА та може використовуватися як самостійний прогностичний маркер, так і в комплексі діагностичних заходів.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики можливого розриву аневрими абдомінальних відділів аорти (ААВА), який включає клініко-інструментальне обстеження пацієнта, який **відрізняється** тим, що для діагностики можливого розриву аорти в більш ранній термін одночасно натще у пацієнта забирають венозну кров, потім її центрифугують, як антикоагулянт використовують етилендіамінтетраоцтову кислоту, а в одержаній плазмі визначають рівень базальної концентрації матриксної металопротеїнази 9 (ММП-9) і при достовірному зменшенні концентрації ММП-9 в плазмі крові по відношенню до контрольних вимірів у категорії хворих з симптомними ААВА та при симптомних і асимптомних ААВА у хворих, віднесених до категорії з швидкозростаючими ААВА, діагностують можливий розрив аневрими.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601