



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **77960**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/86 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2012 06339**

(22) Дата подання заявки: **25.05.2012**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **11.03.2013**

(46) Публікація відомостей **11.03.2013, Бюл.№ 5**
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Косинський Олександр Вікторович (UA),
Бузмаков Дмитро Леонідович (UA),
Дзевицький Денис Ігорович (UA),
Снісар Андрій Володимирович (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "УКРАЇНСЬКИЙ
ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ
ІНСТИТУТ МЕДИКО-СОЦІАЛЬНИХ
ПРОБЛЕМ ІНВАЛІДНОСТІ МОЗ УКРАЇНИ",
пров. Радянський, 1-а, м. Дніпропетровськ,
49027 (UA)**

(54) СПОСІБ ВИБОРУ МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ ВЕНОЗНИХ ТРОМБОЗІВ

(57) Реферат:

Спосіб вибору методу лікування гострих венозних тромбозів включає визначення стану фібринолізу як у системному, так і у регіонарному кровотоці шляхом пункційного забору та дослідження крові із загальної стегнової вени ураженої кінцівки та із вени верхньої кінцівки. Додатково досліджується активність антитромбіну-III у регіонарному кровотоці шляхом дослідження крові із загальної стегнової вени ураженої кінцівки і обчислюється співвідношення активності АТ-III між системним та регіонарним кровотоком.

**U
UA 77960**

Корисна модель належить до медицини, а саме до методів визначення, вимірів або реєстрації показників вмісту антитромбіну-III із діагностичною метою, та може бути використана для прогнозування результату лікування гострих венозних тромбозів (ГВТ) нижніх кінцівок.

Важливим в тактико-лікувальному і прогностичному аспектах є лабораторне визначення рівня одного з основних фізіологічних антикоагулянтів - антитромбіну-III (АТ-III), на частину якого припадає до 80 % всієї антикоагуляційної активності плазми, в комплексі з гепарином має виражений антикоагуляційний вплив на систему гемостазу. Комплекс зв'язує тромбін, блокує коагуляційні фактори IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa, калікреїн та інші серинові протеїнази. Нормальні значення активності АТ-III варіюють від 80 до 120 %, а період півжиття в крові складає 55-60 годин. Із зниженням активності нижче 60 % різко підвищується ризик виникнення гострих венозних тромбозів [1, 2].

З досліджуваного рівня техніки встановлено, що найбільш чутливим способом лабораторної діагностики гострого венозного тромбозу нижніх кінцівок є визначення концентрації D-димеру в системному кровоплинні [3]. Встановлення показника рівня D-димеру в референтному значенні до 0,5 мкг/мл дозволяє вірогідно виключити венозний тромбоз. До недоліків даної методики, яка істотно обмежує її використання та функціональні можливості, належить те, що рівень D-димеру є лише відображенням системних змін активності фібринолізу, і не є достатньо динамічним показником. А врахування активності АТ-III, як основного ендogenous антикоагулянта, дає можливість оцінити потенційні антикоагулянтні можливості плазми.

Ступеневий каскадний механізм активації факторів згортання крові веде до утворення основного ферменту коагуляції - тромбіну, який утворює фібриноген у фібрин [2]. АТ-III інактивує тромбін та усі активні фактори згортання, які утворюються на попередніх етапах (за виключенням факторів Va, XIIIa) і утворює з ними неактивні комплекси [4]. Таким чином, дослідження рівня АТ-III в системному кровоплинні та регіонарному, де йде його активне споживання, дозволить визначити вибір антикоагулянтної терапії і необхідність в тромболітиках.

Найбільш близьким серед об'єктів аналогічного призначення за сукупністю ознак до корисної моделі, що заявляється, є спосіб діагностики регіонарних порушень системи гемостазу в нижній кінцівці при хронічній венозній недостатності [7]. Він включає забір проби крові з підшкірної вени верхньої кінцівки, загальних стегових вени та артерії ураженої нижньої кінцівки з дослідженням в отриманих пробах концентрації фібриногену, часу рекальцифікації та толерантності плазми крові до гепарину, часу лізису еуглобулінових згортань, визначення протромбінового індексу. Регіонарні порушення системи гемостазу виявляються при концентрації фібриногену вище 3,75 г/л або змін часу толерантності плазми до гепарину менше 15 хвилин, або часу лізису еуглобулінових згустків більше 5 годин, або збільшення значення протромбінового індексу понад 105 %. При цьому, якщо час рекальцифікації плазми перевищує 120 сек., виявляють приховану регіонарну коагулопатію в венозній системі, якщо артеріовенозний градієнт розбіжності показників із крові нижньої й верхньої кінцівок перевищує 15 %, констатують гіперкоагуляцію у регіональному кровоплинні з підвищеним ризиком тромбоутворення у венозній системі ураженої нижньої кінцівки.

Недоліками даного методу є його складність в практичному застосуванні за рахунок необхідності дослідження багатьох показників згортальної системи та їх низька специфічність для дослідження стану антикоагулянтної активності плазми, що значно зменшує його діагностичну цінність [7, 5, 6].

При розробці корисної моделі поставлена задача вдосконалити спосіб прогнозування результату лікування ГВТ нижніх кінцівок та зробити його більш інформативним.

Поставлена задача вирішується шляхом визначення активності АТ-III венозної крові у системному кровотоці (підшкірні вени басейну верхньої порожнистої вени за умов відсутності тромбозу безпосередньо нижньої порожнистої вени, дисемінації тромбів) та в ураженій нижній кінцівці, з подальшим визначенням співвідношення отриманих результатів в різних басейнах венозного кровотоку. Це дозволить оптимізувати тактику лікування хворих на ГВТ з обґрунтуванням потреби в призначенні визначеної групи антикоагулянтів з можливим доповненням системним або місцевим тромболізисом та підвищити вірогідність ретромбозу, покращити ефективність медичної реабілітації хворих на дану патологію за рахунок можливості цілеспрямованої корекції регіонарних патологічних змін.

Вищевказаний технічний результат досягається тим, що при здійсненні відомим способом діагностики порушень в системі гемостазу за допомогою визначення активності АТ-III у венозній крові, у відповідності з корисною моделлю, даний показник досліджується у регіонарному і магістральному венозному кровотоці ураженої нижньої кінцівки.

У відповідності з заявленим вирішенням задачі, пропонується проводити забір крові шляхом пункції загальної стегнової вени та вени ліктьового згину, оцінювати отримані результати активності АТ-III у різних руслах та визначати їх співвідношення.

Вибір загальної стегнової вени для забору крові зумовлений тим, що вона збирає кров із поверхневої та глибокої венозних систем нижньої кінцівки в цілому. Тому дослідження АТ-ІІІ в крові з цієї вени дає можливість оцінити місцевий стан активності природного антикоагулянту.

Загальними ознаками найближчого аналога та способу що заявляється є визначення стану антикоагулянтної активності плазми як у системному, так і у регіонарному кровотоці, шляхом пункційного забору та дослідження крові із загальної стегнової вени ураженої кінцівки та із вени верхньої кінцівки.

Відмінною ознакою є обчислення співвідношення активності АТ-III та співвідношення показників між системним та регіонарним кровоплином.

Причинно-наслідковий зв'язок сукупності відмінних ознак з вищезазначеним технічним результатом полягає у наступному: застосування відмінних ознак дозволяє підвищити специфічність та чутливість діагностичного тесту стану системи антикоагуляції у хворих на ГВТ у басейні нижньої порожнистої вени, що надасть змогу покращити результати прогнозування перебігу ГВТ. З урахуванням цього можливо підвищити ефективність лікування і медичної реабілітації хворих на ГВТ і сприяти профілактиці розвитку його наслідків у вигляді післятромботичної хвороби.

Таким чином, сукупність ознак запропонованого рішення задачі, що втілена у використанні способу прогнозування результатів лікування гострих венозних тромбозів, відповідає критерію «новизна».

Виконання способу прогнозування результату лікування хворих з гострими венозними тромбозами нижніх кінцівок полягає в наступному. Перед забором крові для більшої вірогідності даних виключаються захворювання печінки, післяопераційний період, попереднє лікування гепарином, глюкокортикоїдами, прийом контрацептивів, а також користування компресійними засобами попередні 12 годин.

У хворого натщесерце забирають кров шляхом пункції вени ліктьового згину та загальної стегнової вени в асептичних умовах в положенні лежачи. Отримані проби крові поміщують у пробірки з цитратом натрію і змішують повільним коливанням до 8-10 разів. В плазмі примірників крові визначається концентрація АТ-III кінетичним колориметричним методом шляхом інактивації ф.Ха, з використанням хромогенного субстрату (автоматичний аналізатор Cobas Integra 4000 plus ROCHE).

Схема розрахунку показників:

Інтерпретацію отриманих даних слід починати з визначення системної активності АТ-III, з подальшим визначенням співвідношення між системним і регіональним показниками. У разі нормального системного рівня активності і співвідношення більшого за 1,0 можливе лікування хворого по комплексній стандартній схемі з антикоагулянтами, меншого за 1,0 - то є необхідність у підключенні до схеми лікування регіонарного тромболізу, оскільки на відміну від першого випадку, тут має місце понижене місцеве витрачання АТ-ІІІ, тобто нестача фізіологічних механізмів гальмування тромбоутворення у хворих на ГВТ нижніх кінцівок.

Зниження активності антитромбіну-III в системному кровотоці нижче зазначеного рівня до 50 % свідчить про наявність тромбофілічного стану. Такі пацієнти з ТГВ потребують зміни прийнятої схеми антикоагулянтної терапії із використанням антикоагулянтів з АТ-III незалежним механізмом дії або, в тяжких випадках (нижче 50 %), додаткова трансфузія свіжозамороженої плазми, препаратів антитромбіну-III. На разі, проведення вже системного тромболізу в межах терапевтичного вікна (14 діб), потребують хворі з співвідношенням активності в цих випадках меншим за 1,0, а якщо мають місце протипоказання до тромболізу, то доцільне оперативне втручання з метою механічного перешкоджання розповсюдженню проксимального тромбоутворення.

Таким чином, при активності системного АТ-III від 80 до 120 % і співвідношенні $>1,0$, лікування проводиться за стандартною схемою лікування; при активності 80-120 % і співвідношенні $<1,0$ - застосування додатково тромболітиків регіонарно.

Зниження системного показника характеризує тромбофілічний стан і активність від 79 % до 50 % передбачає використання антикоагулянтів з антитромбіннезалежним механізмом дії; нижче 50 % - введення свіжозамороженої плазми та препаратів АТ-III.

Запропонований спосіб реалізує новий підхід до вибору тактики лікування хворих на ГВТ.

У відповідності з цим, відмінні ознаки дійсної корисної моделі є суттєвими, оскільки кожна з них перебуває у причинно-наслідковому зв'язку з досягненням вищезазначеного технічного результату, а їхня сукупність відповідає критерію "новизна", оскільки була неочевидною з

досліджуваного рівня техніки. Ефективність запропонованого способу ілюструється прикладом: Хвора В., пенсіонерка 60 років., прибула на стаціонарне лікування 25.03.2011 р. зі скаргами на біль у лівій гомілці та стегні, набряк правої гомілки та стегна. Із анамнезу: хворіє близько 10 діб, з моменту появи вищевказаних скарг. При огляді гомілка та ступня ліворуч з синюшним відтінком, набряк лівої гомілки із збільшенням в об'ємі (+4 см), сумнівні симптоми Мозеса, Гоманса. Рівень АТ-III венозної крові (30.03.11) в стегновій вені ліворуч - 77,4 %, вені ліктьового згину - 77,4 %, співвідношення становило 1,0. Інші лабораторні дані у межах норми. На ультразвуковому дуплексному скануванні (УЗДС) вен лівої нижньої кінцівки від 24.03.11: тромбоз поверхневої стегнової вени від рівня верхньої третини стегна, підколінної та задньої великогомілкової вен без реканалізації. Тромбофлебіт малої підшкірної вени ліворуч.

Був виставлений діагноз: Гострий стегново-підколінний венозний тромбоз лівої нижньої кінцівки. Таким чином отримані дані переконливо свідчили про наявність гострого венозного тромбозу та достатню антикоагулянтну активність. У даному випадку не потребувалось призначення тромболітиків і хворій була призначена стандартна комплексна терапія, що включала антикоагулянти: венотоніки, антиагреганти, нестероїдні протизапальні засоби, добезилат кальцію, фолієву кислоту, гепариніод з АТ-III незалежною дією протягом 14 діб. Крім того, мало місце щоденне еластичне бинтування нижніх кінцівок.

На контрольній УЗДС (11.04.11): початкова реканалізація стегново-підколінного сегменту, тромбоз однієї задньої великогомілкової з частковою реканалізацією, оклюзія другої гомілкової вени. Рівень АТ-III венозної крові в лівій стегновій вені 116,4 %, вені ліктьового згину - 127,0 %, співвідношення становило 0,917. Інші лабораторні дані у межах норми.

Хвора виписана без набряків, негативними симптомами Мозеса, Гоманса. Амбулаторно отримувала гепариніод, добезилат кальцію, венотоніки, антиагреганти, фолієву кислоту, носила компресійні панчохи III класу на обох нижніх кінцівках, не обмежуючи себе у фізичних навантаженнях.

При огляді 30.05.11 скарг не висловлює, поверхневі вени не розширені, об'єми нижніх кінцівок однакові, симптоми Мозеса, Гоманса негативні. Активність АТ-III венозної крові в вені ліктьового згину - 121,3 %, лівій стегновій вені - 118,3 %, співвідношення становило 1,025. Додатково у подальшому з метою активації фібринолізу призначено гепариніод.

Отже, можливість відтворення об'єкта у контексті незалежного пункту формули допоможе розширити його функціональні властивості за рахунок усунення додаткового впливу інших патологічних процесів на стан активності природних антикоагулянтів й покращити достовірність кінцевого результату ($p > 0,95$), що інформує про відповідність технічного рішення умові «промислова придатність».

Джерела інформації:

1. Грицюк А. И. Практическая гемостазиология / А. И. Грицюк, К. И. Амосова, И. А. Грицюк. – К.: Здоровье, 1994. - 256 с.

2. Долгов В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свирин. - Тверь: Триада, 2005. - 227 с.

3. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – М.: Медицина, 2005. - 541 с.

4. Сидоркин В. Г. Биохимические основы системы гемостаза и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови / В. Г. Сидоркин, М. В. Пресняков. - Н: Новгород, 2008. - 154 с.

5. Пётч Б. Гемостазиология. Рациональная диагностика и терапия / Б. Пётч. – К.: Здоровье, 2006. - 246 с.

6. Шиффман Ф.Д. Патофизиология крови / Ф. Д. Шиффман. – М.: Бином, 2007. - 448 с.

7. Спосіб діагностики регіонарних порушень системи гемостазу в нижніх кінцівці при хронічній венозній недостатності [Текст] : патент 27978 : МКЗ А61В 5/145 G01N 33/48 / Афанасьев С. В., Снісар А. В., Дзевицький Д.І.; власник патенту Укр. наук.-дослід. ін.-т. медико-соціальних проблем інвалідності. - № u200706134; заяв. 04.06.2007; опубл. 26.11.2007, бюл. № 19.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб вибору методу лікування гострих венозних тромбозів, який включає визначення стану фібринолізу як у системному, так і у регіонарному кровотоці шляхом пункційного забору та дослідження крові із загальної стегнової вени ураженої кінцівки та із вени верхньої кінцівки, який **відрізняється** тим, що додатково досліджується активність антитромбіну-III у регіонарному

кровотоці шляхом дослідження крові із загальної стегнової вени ураженої кінцівки і обчислюється співвідношення активності АТ-III між системним та регіонарним кровотоком.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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