



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **107033** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61B 5/00
A61B 8/06 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2015 05127</p> <p>(22) Дата подання заявки: 25.05.2015</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.05.2016</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2016, Бюл.№ 10</p>	<p>(72) Винахідник(и): Кополовець Іван Іванович (UA), Русин Василь Іванович (UA), Румянцев Константин Євгенович (UA), Лазорик Михайло Іванович (UA), Кополовець Галина Юрівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): Кополовець Іван Іванович, вул. Університетська, 10, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000 (UA)</p>
--	--

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ІНДЕКСУ РИЗИКУ МОЖЛИВОГО РОЗВИТКУ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ У ХВОРИХ ІЗ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИМ СТЕНОЗОМ СОННИХ АРТЕРІЙ

(57) Реферат:

Спосіб визначення індексу ризику можливого розвитку ішемічного інсульту у хворих із атеросклеротичним стенозом сонних артерій включає клінічні та параклінічні дослідження, визначення ступеня стенозу сонних артерій, зокрема систолічної та діастолічної швидкостей руху крові у внутрішній сонній артерії, структуру атеросклеротичної бляшки. Додатково визначають імуноферментним методом концентрацію в крові фактора ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази A₂ (Lp-PLA₂), після чого за формулою розраховують індекс ризику можливого розвитку ішемічного інсульту. При значенні показника індексу менше 50 % - індекс ризику розвитку ішемічного інсульту низький, від 50 до 70 % - середній, більше 70 % - високий.

UA 107033 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема судинної хірургії, неврології та ультразвукової діагностики, і призначена для прогнозування ризику виникнення ішемічних інсультів у хворих із атеросклеротичним стенозом сонних артерій.

5 Інсульт є третьою найчастішою причиною смерті в розвинутих країнах світу [1]. Близько 85 % інсультів мають ішемічний характер, із яких біля 80 % виникає внаслідок емболізації, а 2/3 емболів походять із супрааортальних та церебральних судин [2].

10 Стеноз сонних артерій є найбільш високим фактором ризику виникнення інсульту. Практично, у 55 % хворих, які перенесли інсульт, настає повторна судинномозкова катастрофа протягом наступних 3-5 років [3]. У хворих із асимптоматичним стенозом сонних артерій щорічний ризик виникнення інсульту становить близько 4-6 % [1,3].

Визначення ризику можливого розвитку ішемічного інсульту у пацієнтів із атеросклеротичним ураженням сонних артерій включає ультразвукове дослідження (УЗД) з оцінкою ступеня їх стенозу та структури атеросклеротичної бляшки [4]. Однак, виконання тільки УЗД сонних артерій при оцінці ризику розвитку атеросклеротичних ускладнень не є достатнім.

15 За останнє десятиріччя, в механізмі розвитку атеросклеротичних ускладнень, важливу роль відводять ендотеліальній дисфункції, яка виникає на фоні хронічного запалення стінки судини [5,6].

20 Найближчим до запропонованого способу є розрахунок ступеня стенозу сонних артерій за критеріями "Consensus Panel Gray-Scale and Doppler US Criteria for Diagnosis of ICA Stenosis", а саме систолічної та діастолічної швидкостей руху крові у внутрішній сонній артерії (BCA) [7] - прототип.

Однак, метод має суттєві недоліки, позаяк не враховується структура атеросклеротичної бляшки та рівень активності запального процесу у ній.

25 Задача корисної моделі розробити спосіб визначення індексу ризику можливого розвитку ішемічного інсульту у хворих із атеросклеротичним стенозом сонних артерій.

30 Поставлена задача вирішується тим, що у способі визначення індексу ризику можливого розвитку ішемічного інсульту у хворих із атеросклеротичним стенозом сонних артерій, який включає клінічні та параклінічні дослідження, визначення ступеня стенозу сонних артерій, зокрема систолічної та діастолічної швидкостей руху крові у внутрішній сонній артерії, структуру атеросклеротичної бляшки, згідно з корисною моделлю, додатково визначають імуноферментним методом концентрацію в крові фактора ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази A₂ (Lp-PLA₂), після чого за формулою розраховують індекс ризику можливого розвитку ішемічного інсульту:

$$IP = \frac{\text{систолічна швидкість BCA} \cdot \text{рівень Lp - PLA}_2}{\text{діастолічна швидкість BCA} \cdot \text{коефіцієнт щільності атеросклеротичної бляшки}},$$

35 де IP - індекс ризику, в чисельнику - співвідношення систолічної та діастолічної швидкостей внутрішньої сонної артерії помножене на показник концентрації в крові фактора ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази (Lp-PLA₂), а в знаменнику - коефіцієнт щільності 10 при м'якій гіпоехогенній атеросклеротичній бляшці та коефіцієнт щільності 15 при щільній гіперехогенній атеросклеротичній бляшці, і при значенні показника індексу менше 50 % - індекс ризику розвитку ішемічного інсульту низький, від 50 до 70 % - середній, більше 70 % - високий.

40 Застосування запропонованого способу дає можливість рекомендувати оперативне втручання у хворих із атеросклеротичним ураженням сонних артерій при виявленні індексу ризику вище 70 %.

45 Між запропонованим способом визначення індексу ризику можливого розвитку ішемічного інсульту у хворих із атеросклеротичним стенозом сонних артерій і процесом атерогенезу, на фоні хронічного запального процесу, є чіткий патогенетичний зв'язок.

50 Атеросклеротичне ураження сонних артерій супроводжується стенозуванням їх, що є ризиком розвитку судинно-мозкової катастрофи. Серед усіх методів обстеження екстракраніальних відділів сонних артерій ультразвукове дослідження є універсальним методом діагностики і має ряд переваг над іншими методами обстеження, а саме, можливість верифікації м'яких бляшок із високим ризиком емболізації, та "безпечніших" твердих бляшок [8].

Рівень стенозу сонних артерій оцінюють за критеріями "Consensus Panel Gray-Scale and Doppler US Criteria for Diagnosis of ICA Stenosis" (табл. 1).

Таблиця 1

Визначення рівня стенозу сонних артерій за критеріями "Consensus Panel Gray-Scale and Doppler US Criteria for Diagnosis of ICA Stenosis"

Рівень стенозу (%)	Основні критерії		Додаткові критерії	
	(PSV) максимальна систолічна швидкість ВСА (см/с)	Зменшення діаметру ВСА (%)	BCA/ЗСА (співвідношення швидкостей)	BCA (швидкість у кінці діастолі) (см/с)
-	< 125	ні	<2	<40
<50	< 125	<50	<2,0	<40
50-69	125-230	≥50	2,0-4,0	40-100
≥70	>230	≥50	>4,0	> 100
майже оклюзія	Висока, низька або не вимірюється	наявний	мінлива	мінлива
повна оклюзія	не вимірюється	-	-	-

Окрім стенозу ВСА оцінюється структура, щільність та стан цілісності атеросклеротичної бляшки (АСБ), площа атеросклеротичного ураження за класифікацією Geroulaka (табл. 2).

5

Таблиця 2

Класифікація Geroulaka

Структура атеросклеротичної бляшки	Поверхність	Біфуркація	Деформація	Якість зображення
ехогенна	гладка	нормальна	мінімальна	Слабе
гіпоехогенна	нерівна	висока	середня	Добре
змішана	не визначається	низька	виражена	відмінне
Площа ураження				
< 1 см		1-2 см		> 2 см

На сьогодні, основним і єдиним критерієм показання для хірургічного лікування асимптоматичного стенозу сонних артерій є стеноз внутрішньої сонної артерії 70 % і більше [3]. В той же час, близько у 20 % хворих ішемічний інсульт виникає у хворих із атеросклеротичним стенозом ВСА менше 70 %, тому, слід шукати додаткові причини виникнення інсульту у цієї категорії хворих.

10

В останній час в процесі атерогенезу важливу роль відводять ендотеліальній дисфункції, яка виникає на фоні хронічного запалення стінки судини [2, 5].

Одним із запальних протеїнів, який використовують для діагностики атеросклеротичного процесу, є фактор ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази (Lp-PLA₂) [9, 10]. Проведеними дослідженнями виявлений позитивний зв'язок між підвищенням показників маркерів запалення та збільшенням ступеня стенозу ВСА [5]. Інші автори відмічають, що підвищення рівня Lp-PLA₂ у хворих із атеросклерозом, дозволяє використовувати цей маркер, як індикатор активності та прогресування атеросклеротичного процесу [8, 11].

15

На основі викладеного запропоновано визначати індекс ризику можливого розвитку ішемічного інсульту у хворих із атеросклеротичним стенозом сонних артерій за допомогою розрахунків:

20

Спочатку визначають систолічну та діастолічну швидкість руху крові у ВСА, далі систолічну швидкість ділять на діастолічну. Отриманий показник співвідношення швидкостей множать на рівень Lp-PLA₂, позаяк ці 2 критерії корелюють між собою і підвищують ступінь ризику виникнення атеросклеротичних ускладнень. Отриманий результат ділять на коефіцієнт щільності атеросклеротичної бляшки:

25

- при м'якій гіпоехогенній бляшці 10
- при щільній гіперехогенній атеросклеротичній бляшці 15.

Кінцевий результат проведених розрахунків є індексом ризику можливого розвитку ішемічного інсульту у хворих із атеросклеротичним стенозом сонних артерій. При показникові нижче 50 % ІР - низький, від 50 % до 70 % - середній, більше 70 % - високий.

5 Спосіб здійснюється поетапно. На 1 етапі хворому проводять ультразвукове дослідження сонних артерій. Визначають рівень стенозу загальної сонної артерії та внутрішньої сонної артерії і структуру атеросклеротичної бляшки.

На 2 етапі у хворих із стенозом ВСА більше 50 % додатково визначають імуноферментним методом концентрацію в крові фактора Lp-PLA₂.

10 На 3 етапі проводимо розрахунок за запропонованою формулою і отриманий результат використовується для практичного застосування.

Можливість здійснення запропонованого способу ілюструється виписками з медичної документації.

Приклад 1

15 Хворий, 68 р., звернувся до лікаря з приводу головокружіння. При ультразвуковому обстеженні у хворого виявлено асимптоматичний стеноз ВСА 65 %, з гіперехогенною атеросклеротичною бляшкою, максимальна систолічна швидкість ВСА - 194 см/с, діастолічна швидкість ВСА - 62 см/с. Додатково запропоновано хворому визначити рівень концентрації в крові фактора Lp-PLA₂, та розрахувати індекс ризику виникнення атеросклеротичних ускладнень.

20 Рівень концентрації в крові фактора Lp-PLA₂-264 нг/мл.

Розрахунок: співвідношення систолічної та діастолічної швидкостей

$$\frac{194 \text{ см/с}}{62 \text{ см/с}} = 3,1$$

Гіперехогенна атеросклеротична бляшка - коефіцієнт 15

$$\text{Індекс ризику (ІР)} \frac{3,1 \times 264}{15} = 54,56\%$$

25 Індекс ризику можливого розвитку ішемічного інсульту є середнім - 54,56 %.

Приклад 2

Пацієнт, 72 р. із гемодинамічно залежним асимптоматичним стенозом ВСА 72 %, з гіпоехогенною бляшкою, максимальна систолічна швидкість ВСА - 240 см/с, діастолічна швидкість ВСА - 73 см/с. Рівень концентрації в крові фактора Lp-PLA₂-295 нг/мл.

30 Розрахунок: співвідношення систолічної та діастолічної швидкостей

$$\frac{240 \text{ см/с}}{73 \text{ см/с}} = 3,3$$

Гіпоехогенна атеросклеротична бляшка - коефіцієнт 10

$$3,3 \times 295$$

$$\text{Індекс ризику (ІР)} \frac{3,3 \times 295}{10} = 97,4\%$$

35 Індекс ризику можливого розвитку ішемічного інсульту є високим - 97,4 %.

Приклад 3

Пацієнтка, 58 р. із 60 % асимптоматичним стенозом ВСА, з гіперехогенною бляшкою, максимальна систолічна швидкість ВСА - 152 см/с, діастолічна швидкість ВСА - 65 см/с. Рівень концентрації в крові фактора Lp-PLA₂-198 нг/мл.

40 Розрахунок: співвідношення систолічної та діастолічної швидкостей 152 см/с

$$\frac{152 \text{ см/с}}{65 \text{ см/с}} = 2,3$$

Гіперехогенна атеросклеротична бляшка - коефіцієнт 15

$$\text{Індекс ризику (ІР)} \frac{2,3 \times 198}{15} = 30,4\%$$

Індекс ризику можливого розвитку ішемічного інсульту є низьким - 30,4 %.

45 З метою перевірки придатності запропонованого способу проведено обстеження 25 хворих. Критерієм відбору хворих був верифікований за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) стеноз внутрішньої сонної артерії (ВСА) 50 % і більше. Окрім стенозу ВСА оцінювали структуру, щільність та стан цілісності атеросклеротичної бляшки, площу атеросклеротичного ураження.

50 Критеріями виключення були пацієнти з явищами запального процесу будь-якої локалізації та онкологічні хворі.

Всім пацієнтам, окрім УЗД, виконано клінічне та лабораторно-інструментальне дослідження. Серед лабораторних показників оцінювали фактор ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази A₂ (Lp-PLA₂). Дослідження Lp-PLA₂ виконували за допомогою імуноферментного аналізу.

В залежності від концентрації у крові фактора Lp-PLA₂ хворі були розподілені на 2 групи. По віку та статті відмінностей у групах не відмічалось:

- 1 група (14 хворих) - Lp-PLA₂ > 250 нг/мл;
- 2 група (11 пацієнтів) - Lp-PLA₂ < 250 нг/мл.

За запропонованою формулою всім хворим розраховували індекс ризику виникнення ішемічного інсульту.

Результати. Підвищення концентрації фактора Lp-PLA₂ більше 250 нг/мл було виявлено у 14 (56 %) пацієнтів з атеросклеротичним стенозом ВСА.

У таблиці 3 представлені результати ультразвукового обстеження хворих із атеросклеротичним стенозом сонних артерій з підвищеним вмістом фактора Lp-PLA₂.

Таблиця 3

Ультразвукова характеристика атеросклеротичного стенозу ВСА у хворих із підвищеною концентрацією

Показник	I група (n=14)	II група (n=11)	P
	Концентрація Lp-PLA ₂ >250 нг/мл	Концентрація Lp-PLA ₂ <250 нг/мл	
Стеноз ВСА < 70 %	6	5	p>0,05
Стеноз ВСА > 70 %	11	3	p<0,05
Білатеральний стеноз ВСА більше 50 %	4	2	p>0,05
Нестабільна АСБ (м'яка)	6	2	p<0,05
Стабільна АСБ (кальцифікована)	8	9	p>0,05
АСБ із елементами виразкування	5	2	p<0,05

15

Згідно з таблицею, статистично достовірне підвищення показників Lp-PLA₂ спостерігалось у пацієнтів із наростанням ступеня стенозу ВСА, з нестабільними атеросклеротичними бляшками, та атеросклеротичними бляшками із елементами виразкування.

20

У таблиці 4 представлені результати розрахунку індексу ризику можливого виникнення ішемічного інсульту у обстежених хворих.

Таблиця 4

Індекс ризику розвитку ішемічного інсульту у хворих із атеросклеротичним ураженням сонних артерій

Критерії	Індекс ризику		
	< 50 %	50-70 %	>70 %
Стеноз ВСА<70 % із гіпоехогенною м'якою АБС	-	2-	4
Стеноз ВСА<70 % із гіперехогенною атеросклеротичною бляшкою	5	-3	-
Стеноз ВСА>70 % із гіпоехогенною атеросклеротичною бляшкою	-	2	3
Стеноз ВСА>70 % із гіперехогенною щільною АБС	-	4	2

Згідно таблиці, у 9 (36 %) хворих індекс ризику можливого виникнення ішемічного інсульту, розрахований за запропонованою формулою, був високим (більше 70 %), з яких, 4 (16 %) пацієнти були із стенозом ВС А менше 70 %.

25

Таким чином, запропонована формула дозволяє розрахувати індекс ризику виникнення ішемічного інсульту за критеріями, які без порівняльних характеристик не представляють об'єктивну картину ембологенності атеросклеротичної бляшки.

Спосіб може бути застосований в амбулаторних і стаціонарних умовах.

30

Джерела інформації:

1. Талаева Т. В. Атеросклероз: многофакторность и системность патогенеза / Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Укр. кардіол. журнал.-2007. - № 5. - С. 101-110.
2. Прогрессирующий церебральный атеросклероз: клинические, биохимические и морфологические аспекты / [М.М. Танашян, О.В. Лагода, Т.С. Гулевская и др.]. - Аналы
5 клинической и экспериментальной неврологии. - 2013. - Том 7. - № 4. - С. 4-10.
3. Возможности діагностики и хирургического лечения патологии экстракраниальных артерій / А.С. Никоненко, А.В. Губка, В.И. Перцов [и др.] // Клінічна хірургія.-2004. - № 4. - С. 97-98.
4. Асимптомные стенозы и тромбозы сонных артерий: ультразвуковые и гемодинамические
10 аспекты / [А.В. Красников, О.В. Лагода, Д.Ю. Бархатов и др.]. - Журн. Ангиол. сосуд. хир.-2004. - №4. - С. 17-21.
5. Танашян М.М. Клинико-морфологические и биохимические маркеры прогрессирования атеросклероза / М.М. Танашян, О.В. Лагода, Т.С. Гулевская и др. // Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского. - 2013. - №1. - С. 38-42.
6. Пат. 49081 Україна, МПК (2009) G01N 33/49. Спосіб визначення стадії атеросклеротичного
15 ураження загальної сонної артерії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / Візір В. А., Буряк В.В.; заявник та патентовласник ЗДМУ і автори. - заявл. 30.11.09; опубл. 12.04.10, Бюл. № 4.
7. Carotid stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis-Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference / [Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et.al] - Radiology.-2003. - № 229(2). - С. 340-346.
8. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes / [M. Gronholdt, B. Nordestgaard, T. Schroederet et al.]. - Circulation. - 2001. - № 104. - С. 68-73.
9. Нозадзе Д.Н. Липопротеин ассоциированная фосфолипаза А2 - новая позиция в системе стратификации риска? / Д.Н. Нозадзе, А.Е. Семенова, В.И. Каминная // Атеросклероз и дислипидемии. - 2011. - № 1. - С. 41-47.
10. Enhanced expression of Lp-PLA₂ and lysophosphatidylcholine in symptomatic carotid atherosclerotic plaques / [D. Mannheim, J. Herrmann, D. Versari, et al.]. - Stroke. - 2008. - № 39(5). - P. 1448-1455.
11. Khawaja FJ, Novel markers of peripheral arterial disease /FJ Khawaja, IJ Kullo // Vase Med. - Vol. 2009. - 14. - P. 381-392.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб визначення індексу ризику можливого розвитку ішемічного інсульту у хворих із атеросклеротичним стенозом сонних артерій, що включає клінічні та параклінічні дослідження,
35 визначення ступеня стенозу сонних артерій, зокрема систолічної та діастолічної швидкостей руху крові у внутрішній сонній артерії, структуру атеросклеротичної бляшки, який **відрізняється** тим, що додатково визначають імуноферментним методом концентрацію в крові фактора ліпопротеїн-асоційованої фосфолипази А₂ (Lp-PLA₂), після чого за формулою розраховують індекс ризику можливого розвитку ішемічного інсульту:

$$40 \quad IP = \frac{\text{систолічна швидкість ВСА} \cdot \text{рівень Lp-PLA}_2}{\text{діастолічна швидкість ВСА} \cdot \text{коефіцієнт щільності атеросклеротичної бляшки}},$$

де: IP - індекс ризику, в чисельнику - співвідношення систолічної та діастолічної швидкостей внутрішньої сонної артерії, помножене на показник концентрації в крові фактора ліпопротеїн-асоційованої фосфолипази (Lp-PLA₂), а в знаменнику - коефіцієнт щільності 10 при м'якій гіпоехогенній атеросклеротичній бляшці та коефіцієнт щільності 15 при щільній гіперехогенній
45 атеросклеротичній бляшці, і при значенні показника індексу менше 50 % - індекс ризику розвитку ішемічного інсульту низький, від 50 до 70 % - середній, більше 70 % - високий.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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

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