



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77984** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61B 10/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2012 07436</p> <p>(22) Дата подання заявки: 19.06.2012</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.03.2013</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.03.2013, Бюл.№ 5</p>	<p>(72) Винахідник(и): Запорожан Валерій Миколайович (UA), Коньков Дмитро Геннадійович (UA), Галич Світлана Родіонівна (UA), Луцкер Оксана Леонідівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І.ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</p>
---	---

(54) СПОСІБ НЕІНВАЗИВНОЇ ДІАГНОСТИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІУ ПРИ ВАГІТНОСТІ

(57) Реферат:

Спосіб неінвазивної діагностики функціонального стану ендотелію при вагітності включає визначення діаметра плечової та задньої великогомілкової артерій в положенні стоячи та лежачи за допомогою ультразвукового доплерографічного дослідження. За значеннями приросту діаметра артерій, при реактивній гіперамії діагностують гестаційну ендотеліопатію або сумнівну реакцію ендотелієзалежної вазодилатації, або відсутність гестаційної ендотеліопатії.

UA 77984 U

Корисна модель належить до галузі клінічної медицини, а саме до акушерства і може бути застосована з метою ранньої доклінічної діагностики та ступеня гестаційної ендотеліопатії.

В даний час встановлено, що ендотелій виконує ряд функцій (транспортну, метаболічну, регуляції гемостазу, підтримання тонуусу та проникності судинної стінки). Для підтримання стабільної рівноваги гемодинамічного забезпечення вагітності та оптимальних умов для транскapілярного обміну в мікроциркуляторному руслі необхідні певний рівень перфузійного і гідростатичного тиску в судинах, безперервність кровоплину, відсутність пошкоджень судинної стінки. При цьому гемодинамічна стабільність тканинного обміну, поряд з оптимальним станом системного кровообігу вагітної, на регіонарному і тканинному рівнях судинної системи забезпечується участю ендотелію в реалізації блокування системних вазоконстрикторних впливів. Ці факти приводять до думки щодо захисної ролі ендотелію, порушення функцій якого, поряд з порушеннями системних циркуляторних механізмів, може лежати в основі перинатальної патології. При цьому слід мати на увазі, що функціональна активність ендотелію реалізується в контексті багаторівневої реалізації гемодинамічного забезпечення вагітності. Звідси безумовний інтерес представляє, по-перше, антропофізіологічне дослідження ендотелієзалежної вазодилатації судин на верхніх та нижніх кінцівках з метою отримання адекватної діагностичної інформації з урахуванням характерних для людини повних умов виношування вагітності, по-друге - дослідження функціональних змін системної гемодинаміки на тлі гестаційної ендотеліопатії.

На підставі власних клінічних спостережень та літературних даних, можна вважати, що гестаційна ендотеліопатія є одним з основних моментів патогенезу перинатальної патології, такої як: преєклампсія, плацентарна дисфункція, передчасні пологи, внутрішньоутробне страждання плоду, затримка внутрішньоутробного росту плоду, внутрішньоутробна загибель плоду та інші.

Звідси зрозуміло, яке значення набуває розробка схем діагностики функціонального стану ендотелію у вагітних, враховуючи те, що нормалізація саме стану мікроциркуляції має важливе значення для гемодинамічного забезпечення вагітності. Поширені способи оцінки ендотелієзалежної вазодилатації артерій, що полягають у проведенні реовазографії, медикаментозних проб. Методики реалізації цих способів громіздкі, потребують значних коштів, мають високий показник хибно-позитивних і хибно-негативних результатів, вимагають додаткової підготовки та, в більшій кількості, протипоказані при вагітності. Все це обмежує можливості для рутинного використання цих способів, особливо серед вагітних жінок.

Саме тому, неінвазивні ультразвукові доплерографічні методики набувають неабиякий сенс для діагностики та диференціювання гестаційної ендотеліопатії. Використання ультразвуку високого розрішення дозволяє вимірювати безпосередньо діаметр артерій та швидкість кровоплину в них, а також вивчати зміну цих параметрів в різних позних умовах. Відомий спосіб діагностики порушень ендотеліальної дисфункції передбачає визначення ендотелієзалежної вазодилатації (ЕЗВД) за допомогою доплерографічного сканування плечової артерії. При цьому проводять вимірювання діаметра та швидкості кровоплину в плечовій артерії під дією механічного стимулу. Механічним стимулом в даному дослідженні є тимчасова оклюзія артерії з наступним вимірюванням її реакції на гіперемію. Ендотелієзалежну вазодилатацію судини визначають по зміні діаметра плечової артерії до та після оклюзії, у відсотках.

Найближчим до запропонованого є спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції, що включає вимірювання діаметра плечової артерії у стані спокою, за 30 секунд до декомпресії, тривалість компресії після декомпресії 1,5-2 хвилин (до появи больових відчуттів у кінцівці), та реєстрацію лінійної швидкості кровотоку в фазі реактивної гіперемії за допомогою ультразвукового доплервазографічного дослідження плечової артерії і, при значенні приросту діаметра плечової артерії при реактивній гіперемії менше 10 %, діагностували ендотелієзалежну вазодилатацію [Деклараційний патент на корисну модель № 32359 UA, МПК А61В 8/00. / Волосовець О.П., UA; № u200800558; Заявл. 16.01.2008; Опубл. 12.05.2008; Спосіб діагностики ендотелієзалежної вазодилатації у дітей].

Однак суттєвими недоліками найближчого аналога є те, що при проведенні проби не враховується позний фактор та переважають суб'єктивні відчуття під час дослідження (біль, поколювання, заніміння кінцівки). Це не дозволяє адекватно оцінити показники (больові відчуття стимулюють активацію симпатoadреналової системи, що веде до зміни регуляції судинного тонуусу) та визначити резерв адаптаційних можливостей ендотелію. Крім того, ці недоліки не дозволяють враховувати функціональний стан ендотелію у вагітних з різноманітною акушерською патологією.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу діагностики гестаційної ендотеліопатії, шляхом визначення результату антропофізіологічної ендотелієзалежної

вазодилатуючої реакції у вагітних, що дозволить підвищити точність, відтворюваність та достовірність результатів дослідження. Підставою для цієї пропозиції була вперше встановлена авторами корисної моделі закономірність, яка полягає в тому, що вимірювання діаметра плечової та задньої великогомілкової артерій стоячи/лежачи, з урахуванням характерних для людини повних умов виношування вагітності, вже в 1-ому триместрі вагітності відображає високу ймовірність виникнення розвитку ускладнень вагітності (пreeклампсія, передчасні пологи, загибель плоду, перинатальні втрати) - недостатня вазодилатація або вазоконстрикція - "парадоксальна реакція".

Поставлена задача вирішується тим, що у способі неінвазивної діагностики функціонального стану ендотелію при вагітності шляхом визначення результату приросту діаметра досліджуваних артерій при реактивній гіперемії менше 10 % діагностують гестаційну ендотеліопатію (7,5-10,0 % - I ступінь; 3-7,4 % - II ступінь; менше 3 % - III ступінь), 10,1-14,9 % сумнівну реакцію ендотелієзалежної вазодилатації та при значенні більше 15 % - відсутність гестаційної ендотеліопатії. Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у наступному - ультразвукові доплерометричні методи дослідження, на які спираються при діагностиці та оцінці ступеня ендотеліопатії, базуються на визначенні ендотелієзалежної вазодилатації плечової та задньої великогомілкової артерій. При цьому достовірність та точність оцінки ендотеліальної дисфункції залежить від характеристики динаміки показників діаметра артерій, який визначають після компресійної проби.

Перевагою способу є можливість адекватної діагностики дисфункції ендотелію судин у вагітних, що дозволяє виявити доклінічні зміни, які характерні для багатьох акушерських ускладнень, що пов'язані з порушенням гемодинамічного забезпечення вагітності; та на підставі отриманих результатів розробити індивідуалізовані схеми профілактики вказаних ускладнень.

Спосіб здійснюється таким чином

В дослідженні приймали участь 32 вагітних жінки в терміні гестації від 7 до 12 тижнів без клінічно-маніфестованої акушерської патології. За 48 годин до проведення дослідження пацієнтці відмінюють лікарські препарати які можуть впливати на тонус судин (спазмолітики, препарати прогестерону і магнію). В день обстеження пацієнтки не палять і не приймають напоїв, що містять кофеїн. Спочатку проводять ультразвукове доплерометричне дослідження в положенні "стоячи". За допомогою ультразвукового апарату фірми Toshiba Xario XG та лінійного датчика 12 Мгц визначають в поздовжньому зрізі плечова та задня великогомілкова артерії на рівні нижньої третини плеча на 3 см проксимально медіального надвиростка та на рівні гомілкового суглоба, оцінюється якість візуалізації, їх діаметр вимірюється від передньої до задньої лінії, що розділяє м'язову та адвентиціальну оболонки, на фіксованій відстані від анатомічних маркерів. Визначається вихідний діаметр артерій в мм в діастолу. Потім проводять пробу з реактивною гіперемією, артерії перетискаються манжеткою манометра для виміру артеріального тиску, збільшуючи тиск на 50 мм.рт.ст. від вихідного систолічного тиску. Тривалість оклюзії становить 5 хвилин. Після цього в фазі реактивної гіперемії (протягом 15 с після декомпресії) реєструють швидкість кровоплину на 60 с після декомпресії (фаза максимальної вазодилатації). Ендотелієзалежна дилатація артерії викликається реактивною гіперемією у відповідь на припинення кровоплину манжеткою, що накладалась проксимально від місця вимірювання. Діаметр та швидкість кровоплину оцінюється до та після компресії артерій. Нормальною реакцією артерій на реактивну гіперемію вважається дилатація її більше 15 %. Менший ступінь вазодилатації та парадоксальна вазоконстрикція вважається патологічною реакцією та свідчить про ендотеліальну дисфункцію. Перед дослідженням "лежачи" вагітна повинна знаходитись у горизонтальному положенні не менше 10 хв., при цьому проводять вимірювання вихідного артеріального тиску. Вимірювання проводять за аналогічною схемою ("стоячи").

За допомогою ультразвукової доплерографії проводять наступні вимірювання на плечовій артерії:

- 1) діаметр плечової артерії у стані спокою, мм (ДП1);
- 2) діаметр плечової артерії через 60с після декомпресії, мм (ДП2);
- 3) діаметр задньої великогомілкової артерії у стані спокою, мм (ДГ1);
- 4) діаметр задньої великогомілкової артерії через 60с після декомпресії, мм (ДГ2);
- 5) швидкість кровотоку у стані спокою, Vps, см/сек;
- 6) пульсаційний індекс, PI;
- 7) індекс резистивності (периферійний опір), RI.

Розрахунок за формулами:

$$EZVDп = \frac{Дп2 - Дп1}{ДГ2} \times 100\%;$$

де, $E_{3VDп}$ - ендотелієзалежна вазодилатації плечової артерії та

$$E_{3VDг} = \frac{D_{п2} - D_{п1}}{D_{п2}} \times 100\%;$$

де, $E_{3VDг}$ - ендотелієзалежна вазодилатації задньої великогомілкової артерії.

5 Приклад конкретного виконання способу:

Приклад 1. П.І.Б. Л... 27років. 3 вагітність 9-10 тижнів. В анамнезі антенатальна загибель плоду в терміні 32-33 тижні.

Виміри	ДП, мм стоячи\лежачи	Vps, см/сек	PI	RI
Базові характеристики кровоплину	2,9/3,2	102/84	6,2/6,8	1/1
ендотелієзалежна реакція (реактивна гіперемія)	3,3/3,5	123/46	1,24/1,68	0,67/0,7
Виміри	ДГ, мм стоячи\лежачи	Vps, см/сек	PI	RI
Базові характеристики кровоплину	1,7\1,3	49\13	6,3\7,1	1\1,0
Ендотелієзалежна реакція реактивна гіперемія)	1,3\1,5	88 × 18	1,9\3,6	0,8\1,0

10 Візуалізована плечова артерія в поздовжньому зрізі на рівні нижньої третини плеча на 3 см проксимально медіального надвиростка в положенні стоячи\лежачи. Якість візуалізації задовільна. Вихідний діаметр плечової артерії-2,9/3,3 мм. Просвіт судини вільний. Хід рівний. Базові швидкісні та спектральні характеристики кровоплину представлені в таблиці. Після проведення проби на реактивну гіперемію, діаметр артерії на рівні-3,3/3,5 мм. Швидкісні та спектральні характеристики кровоплину після проби представлені в таблиці. Ендотелієзалежна дилатація на пробу з реактивною гіперемією склала 12 %.

15 Візуалізована задня великогомілкова артерія в положенні стоячи\лежачи. Якість візуалізації задовільна.

20 Вихідний діаметр задньої великогомілкової артерії - 1,7/1,3 мм. Просвіт судини вільний. Хід рівний. Базові швидкісні та спектральні характеристики кровоплину представлені в таблиці. Після проведення проби на реактивну гіперемію, діаметр артерії на рівні-1,3/1,5 мм.

Швидкісні та спектральні характеристики кровоплину після проби представлені в таблиці. Ендотелієзалежна дилатація на пробу з реактивною гіперемією в положенні стоячи - парадоксальна реакція - (-31 %), в положенні лежачи 13 %.

25 Висновок: Ехографічні ознаки сумнівної ендотелієзалежної вазодилатації на руці та нозі в лежачому положенні, та парадоксальної реакції "стоячи" на нозі.

Через 2 тижні вагітність завмерла.

Приклад 2. П.І.Б. К. 27 років. 2 вагітність 11-12 тижнів. В анамнезі рання неонатальна загибель плоду. Передчасні пологи в 31 тиждень.

30

Виміри	ЦП мм стоячи\лежачи	Vps, CM/ceK	PI	RI
Базові характеристики кровоплину	3,1/3,2	89/74	5,9/6,9	1/1
Ендотелієзалежна реакція (реактивна гіперемія)	3,7/3,9	109/46	1,96/2,1	0,78/0,82
Виміри	ЦГ, мм стоячи\лежачи	Vps, см/сек	PI	R1

Продовження таблиці

Базові характеристики кровоплину	1,3\1,8	49\26	6,3\7,1	1\1,0
Ендотелієзалежна реакція (реактивна гіперемія)	1,7\2,3	88\62	2,1\3,6	1\1,0

Візуалізована плечова артерія в прокольному зрізі на рівні нижньої третини плеча на 3 см проксимально медіального надвиростка в положенні стоячи\лежачи. Якість візуалізації задовільна. Вихідний діаметр плечової артерії-3,1/3,2 мм. Просвіт судини вільний. Хід рівний. Базові швидкісні та спектральні характеристики кровоплину представлені в таблиці. Після проведення проби на реактивну гіперемію, діаметр артерії на рівні-3,7/3,9 мм.

Швидкісні та спектральні характеристики кровоплину після проби представлені в таблиці. Ендотелієзалежна дилатація на пробу з реактивною гіперемією в положенні стоячи склала 16 %, лежачи - 18 %.

Візуалізована задня великогомілкова артерія в положенні стоячи\лежачи. Якість візуалізації задовільна.

Вихідний діаметр задньої великогомілкової артерії - 1,3/1,8 мм. Просвіт судини вільний. Хід рівний. Базові швидкісні та спектральні характеристики кровоплину представлені в таблиці. Після проведення проби на реактивну гіперемію, діаметр артерії на рівні-1,7/2,3 мм.

Швидкісні та спектральні характеристики кровоплину після проби представлені в таблиці. Ендотелієзалежна дилатація на пробу з реактивною гіперемією в положенні стоячи - 23,5 %, в положенні лежачи 21,7 %.

Висновок: Ехографічні ознаки звичайної реакції судин у вигляді вазодилатації.

Наразі вагітність 36-37 тижнів. Перебіг вагітності без ускладнень.

Таким чином, результати, які були отримані за допомогою ультразвукової доплерографії, свідчать про доцільність і перспективність діагностики гестаційної ендотеліопатії за рівнем ендотелієзалежної вазодилатації на плечовій та задній великогомілковій артеріях. Цей метод може використовуватись в амбулаторних умовах, доступний, високоінформативний з низьким хибно-негативним результатом, тому що дозволяє виявляти вагітних групи ризику щодо ускладненого перебігу вагітності тим самим, покращувати перебіг вагітності та знизити кількість перинатальних втрат.

Це дозволяє рекомендувати запропонований спосіб неінвазивної діагностики функціонального стану ендотелію при вагітності у жінок з обтяжливим акушерським анамнезом (перинатальні втрати, гестаційні ускладнення) до поширеного використання в умовах жіночих консультацій. Спосіб забезпечує підвищення інформативності і розширення арсеналу методів, що застосовуються для ранньої діагностики гестаційної ендотеліопатії.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб неінвазивної діагностики функціонального стану ендотелію при вагітності, що передбачає визначення діаметра плечової та задньої великогомілкової артерій, який **відрізняється** тим, що вагітній за допомогою ультразвукового доплерографічного дослідження вимірюють діаметр плечової та задньої великогомілкової артерій в положенні стоячи та лежачи в стані спокою та через 60 секунд, після декомпресії визначають ендотелієзалежну вазодилатацію і, при значенні приросту діаметра вищенаведених артерій при реактивній гіперемії менше 10 %, діагностують гестаційну ендотеліопатію (7,5-10,0 % - I ступінь, 3,0-7,4 % - II ступінь, менше 3,0 %- III ступінь), 10,1-14,9 % - сумнівну реакцію ендотелієзалежної вазодилатації та при значенні більше 15 % - відсутність гестаційної ендотеліопатії.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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