



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115287** (13) **U**  
(51) МПК (2017.01)  
**A61B 5/00**  
**A61B 8/08** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2016 10854</b>	(72) Винахідник(и): <b>Бойчук Тарас Миколайович (UA), Антонюк Ольга Петрівна (UA), Прокопчук Наталія Миколаївна (UA), Корінець Ярослав Миколайович (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>28.10.2016</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.04.2017</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.04.2017, Бюл.№ 7</b>	(73) Власник(и): <b>ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ", пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)</b>

## (54) СПОСІБ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ ХРОМОСОМНОЇ ПАТОЛОГІЇ УЛЬТРАЗВУКОВИМИ МАРКЕРАМИ

### (57) Реферат:

Спосіб пренатальної діагностики хромосомної патології ультразвуковими маркерами шляхом вимірювання товщини комірцевого простору плода. У I триместрі при товщині комірцевого простору від 3 мм і вище діагностують хромосомну патологію у плодів: 3 мм - 7 %, 4 мм - 27 %, 5 мм - 53 %, 6 мм - 49 %, 7 мм - 83 %, 8 мм - 70 %, 9 мм - 78 %; що свідчить про наявність хромосомної патології - синдром Дауна (50 %), синдром Едвардса (24 %), синдром Тернера (10 %), синдром Патау (5 %), інша патологія (11 %); проводять скринінгове УЗД лицевих структур плода: лоба, носа, щелеп, якщо носова кістка відсутня, то діагностують хромосомну патологію: у еуплоїдів 1-3 %; плодів із трисомією 21-60 %; плодів із трисомією 18-50 %; плодів із трисомією 13-40 %; вимірюють кут обличчя, якщо кут обличчя перевищує 95-й центиль, то діагностують хромосомну патологію: у еуплоїдних плодів 5 %; плодів із трисомією 21-45 %; плодів із трисомією 18-55 %; плодів із трисомією 13-45 %.



Фіг. 1

UA 115287 U



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до ембріології, і може бути використана у I триместрі вагітності для встановлення хромосомної патології за допомогою ультразвукових маркерів.

Відомо, що вроджені вади розвитку (ПВР) плода займають важливе місце в структурі перинатальної та ранньої дитячої смертності й становлять серйозну проблему для охорони здоров'я. Хромосомні вади - велика група вроджених захворювань, зумовлених зміною структури окремих хромосом або їх кількості в каріотипі, які характеризуються різними вадами розвитку. Два різних типи мутацій (хромосомні і геномні) становлять основу цих захворювань, поєднуючи поняття "хромосомні аномалії". Всі хромосомні хвороби можуть бути поділені на синдроми, пов'язані з порушеннями плоідності, змінами числа хромосом або порушеннями їх структури. Порушення плоідності в дітей представлені лише синдромом триплоїдії. Синдроми трисомії - найбільш часта форма хромосомної патології в людини. Повна моносомія відома тільки за Х-хромосою. Повна аутосомна моносомія практично завжди несумісна з позаутробним життям. В основі синдромів, зумовлених структурними порушеннями хромосом, лежать часткові трисомії, часткова моносомія або поєднання часткових трисомії за одним сегментом з частковою моносомією за іншим. Виділяють синдроми, пов'язані з абераціями аутосом, і синдроми, пов'язані зі змінами в системі статевих хромосом. Профілактичні заходи, які концентруються в систему профілактики, є на сьогодні єдиним шляхом зниження рівня природженої та спадкової патології.

Аналогом корисної моделі є спосіб пренатальної діагностики хромосомної патології за довжинами верхньої та нижньої щелепи (Taiwan Fetal maxillary and mandibular length in normal pregnancies from 11 weeks' to 13(+6) weeks' gestation: a Taiwanese study /I.L. Shyu, M.J. Yang, H.I. Wang et al. //J. Obstet Gynecol. -2014. -Vol. 53(1). -P. 53-56), в якому вимірюють довжину верхньої та нижньої щелепи у плодів та знаходять коефіцієнт кореляції між гестаційним віком матері і довжиною верхньощелепної та довжиною нижньої щелепи плода.

Недоліком аналога-способу є те, що не встановлений тип хромосомної патології за довжинами верхньої та нижньої щелепи у I триместрі вагітності.

Найближчим аналогом корисної моделі є спосіб пренатальної УЗД діагностики хромосомної патології за допомогою комп'ютерного вимірювання товщини комірцевого простору (Automatic nuchal translucency measurement from ultrasonography /J. Park, M. Sofka, S. Lee et al. //Med Image Computing and Computer-Assisted Intervention. - 2013. - Vol. 16, pt 3. -P. 243-250), в якому використовують автоматичне комп'ютерне вимірювання товщини комірцевого простору (ТКП) при ультразвуковому скануванні в серединній сагітальній площині плода головки.

Недоліком найближчого аналога-способу є те, що після діагностування збільшеної товщини комірцевого простору необхідно розділити дуже точно і швидко плоди, які наймовірніше будуть мати проблеми, і плоди, які наймовірніше будуть нормальними. Хоч збільшена товщина комірцевого простору асоціюється з аномаліями і загибеллю плода, більшість дітей виживають і розвиваються нормально.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалити спосіб пренатальної діагностики хромосомної патології ультразвуковими маркерами шляхом встановлення залежностей частоти хромосомної патології плода від товщини комірцевого простору, наявності носової кістки та розмірами кута лиця.

Спільними ознаками корисної моделі та найближчого аналога є вимірювання товщини комірцевого простору плода.

Відмінні ознаки корисної моделі від найближчого аналога наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняння корисної моделі та найближчого аналога за ознаками

Ознаки	Корисна модель	Найближчий аналог
Товщина комірцевого простору	вимірюють	вимірюють
Наявність носової кістки	встановлюють	не встановлюють
Кут лиця	вимірюють	не вимірюють
Залежність між попередніми ознаками та частотою хромосомної патології	встановлюють	не встановлюють

Визначення термінів, які використовуються при описі корисної моделі: хромосомна патологія, товщина комірцевого простору, лицьові структури носа, лицьовий кут, тім'яно-куприкова довжина.

Теоретичні передумови здійснення способу, що заявляється.

У I триместрі вагітності для діагностики хромосомних патологій при УЗД вимірюють ТКП. Комірцевий простір - це ширина шийної прозорості, де відбувається накопичення рідини в підшкірній клітковині на задній поверхні шиї плода. Визначення параметра ТКП є важливим параметром для діагностики генетичних аномалій розвитку плода, зокрема синдрому Дауна, Едвардса, Патау. ТКП є інформативним пренатальним ехографічним маркером природжених аномалій і хромосомних патологій. Нормою на 11 тижні вагітності вважають ТКП 1-2 мм, а на 13 тижні - 2,8 мм. Якщо цей параметр вище норми, вагітній жінці назначають додаткові дослідження. Однак, тільки у 7 % плодів спостерігаються хромосомні аномалії при ТКП 3 мм, у 27 % - 4 мм і в 53 % при - в 5 мм.

Найкращим віком вагітності для вимірювання комірцевого простору плоді є вік від 11 тижнів до 13 тижнів 6 днів. Найменша куприково-тім'яна довжина має бути 45 мм, а найбільша - 84 мм.

Причини вибору найменшого віку вагітності 11 тижнів: обстеження викликають потребу діагностичних досліджень, а біопсії торчкової оболонки до цього терміну вагітності пов'язані з частішими вадами кінцівок - їх поперечними редукціями; багато значних вад розвитку плода можна знайти під час УЗД з метою вимірювання ТКП, якщо воно здійснено щонайменше в 11 тижнів; причини вибору верхньої межі у 13 тижнів 6 днів: можливість для жінок із ураженням плода перервати вагітність у 1-му триместрі замість 2-го; прояви збільшеного потиличного накопичування рідини у плодів із хромосомними аномаліями зменшуються після 13 тижнів; частота правильного вимірювання зменшується після 13 тижнів, оскільки плід все частіше стає вертикально, що ускладнює одержання потрібного зображення.

У нормі ТКП не перевищує 2,5 мм. Збільшення ТКП асоціюється з трисомією 21 та іншими великими хромосомними аномаліями; більш ніж з 50-ма вадами розвитку плоду і генетичними синдромами загибелі плода; тим не менше, більшість випадків із збільшеним ТКП закінчується народженням здорових дітей. Більшість плодів гинуть до 20 тижня і зазвичай збільшення ТКП перетворюється на важку ступінь набряку плода.

Ультразвуковими маркерами у даному способі є товщина комірцевого простору, відсутність носової кістки та кут лиця.

Спосіб здійснюється таким чином.

Діагностику плода проводять у I триместрі за допомогою УЗД (термін вагітності - 11-13 тижнів, ТКД 45-84 мм). На екрані одержують сагітальний зріз плода, який представлено на Фіг. 1. Плід візуалізують у проміжному положенні з голівкою та хребтом на одній лінії, голівка та верхня ділянка грудної клітки плода займають весь екран, чітко повинна розрізнятися шкіра плода від навколоплідної оболонки та чітко диференціюватися ехосигнали від шкіри плода та амніотичної оболонки, а також чітко візуалізують кістки носа, верхньої і нижньої щелеп та губ.

Вимірюють товщину комірцевого простору - найбільший розмір - при нормальному положенні шиї плода (якщо шия плода є розігнутою, розміри є хибно збільшеними, якщо шия плода зігнута, розміри є хибно зменшеними).

При ТКП від 3 мм і вище діагностують хромосомну патологію у плодів за таблицею 2.

Таблиця 2

Залежність між товщиною комірцевого простору та частотою хромосомної патології плода

ТКП, мм	3	4	5	6	7	8	9
Частота хромосомної патології	7 %	27 %	53 %	49 %	83 %	70 %	78 %

Потовщення ТКП до 3 мм і більше в 1/3 випадків свідчить про наявність хромосомної патології - синдром Дауна (50 %), синдром Едвардса (24 %), синдром Тернера (10 %), синдром Патау (5 %), інша патологія (11 %).

Далі проводять скринінгове УЗД лицевих структур плода: лоба, носа, щелеп.

Для УЗД носа УЗ датчик встановлюють паралельно напрямку носової кістки і обережно нахилиють то до однієї, то до іншої частини носа плода. Вважають, що носова кістка присутня, якщо вона за своєю структурою більш ехогенна, ніж шкіра над нею, і відсутня, якщо її ехогенність така ж або менше, ніж шкіри над нею.

Якщо носова кістка відсутня, то діагностують хромосомну патологію: у еуплоїдів 1-3 %; плодів із трисомією 21-60 %; плодів із трисомією 18-50 %; плодів із трисомією 13-40 %.

Далі вимірюють кут обличчя, як зображено на Фіг. 2.

Якщо кут обличчя перевищує 95-й центиль, то діагностують хромосомну патологію: у еуплоїдних плодів 5 %; плодів із трисомією 21-45 %; плодів із трисомією 18-55 %; плодів із трисомією 13-45 %.

Приклади використання корисної моделі.

5 Клінічний випадок 1 (Фіг. 3). III вагітність, в анамнезі двоє здорових дітей, віковий ценз - 36 років; в I триместрі потовщений комірцевий простір, запідозрено гігрому шиї; запропоновано інвазивні дообстеження, від яких жінка відмовилася; антенатальна загибель плода на 21 тижні, на фоні тотальної водянки плода з гігромою шиї великих розмірів та різким маловоддям.

10 Клінічний випадок 2 (Фіг. 4). 12 років безпліддя; 2 спроби ЕКЗ невдалі. I вагітність. У I триместрі потовщений комірцевий простір, проведено інвазивну допологову діагностику, отримали нормальний каріотип, вагітність пролонгували. В II триместрі позитивна динаміка - гігрома шиї малих розмірів. У III триместрі - правобічний гідроторакс, який різко наростав на фоні різкого багатоводдя. Передчасні пологи на 34 тижні відшарування плаценти, дитина померла на першу добу.

15 Клінічний випадок 3 (Фіг. 5). I вагітність. Вперше звернулася на скринінг I триместру. Виявлено монохоріальну моноамніотичну двійню, потовщений комірцевий простір у одного з ембріонів. Проведено хоріоцентез для обох ембріонів в умовах Київського ШАГ, отримано нормальні каріотипи плодів. Прийнято рішення пролонгувати вагітність. На повторному обстеженні в 17 тижнів діагностовано: I плід без аномалій розвитку, а у II плода ПВР ЦНС потиличне енцефалоцеле. Вагітність спостерігалася до 32 тижнів та родорозрішена в умовах ЛОКЛ шляхом кесарського розтину у зв'язку із наростаючим дистресом у "здорового" плода. Народились діти 1200 та 1600 г, плід із ПВР загинув на I добу.

20 Клінічний випадок 4 (Фіг. 6). I вагітність, вперше звернулася на скринінгове обстеження в I триместрі та виявлено біхоріальну біамніотичну двійню. I плід - здоровий, комірцевий простір менше 2,5 мм, II плід із потовщеним комірцевим простором. Вибрано тактику дообстеження - інвазивну допологову діагностику.

25 Технічний результат. Запропонований спосіб дозволяє ефективно проводити пренатальну діагностику хромосомної патології ультразвуковими маркерами шляхом встановлення залежностей частоти хромосомної патології плода від товщини комірцевого простору, наявності носової кістки та розмірами кута обличчя.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

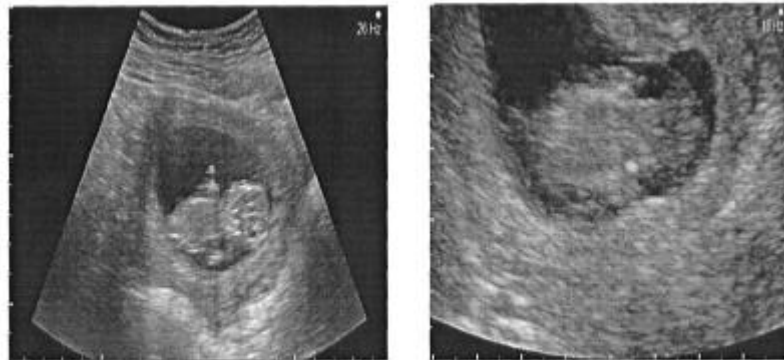
35 Спосіб пренатальної діагностики хромосомної патології ультразвуковими маркерами шляхом вимірювання товщини комірцевого простору плода, який **відрізняється** тим, що у I триместрі (термін вагітності - 11-13 тижнів, ТКД 45-84 мм) при товщині комірцевого простору від 3 мм і вище діагностують хромосомну патологію у плодів: 3 мм - 7 %, 4 мм - 27 %, 5 мм - 53 %, 6 мм - 49 %, 7 мм - 83 %, 8 мм - 70 %, 9 мм - 78 %; що свідчить про наявність хромосомної патології - синдром Дауна (50 %), синдром Едвардса (24 %), синдром Тернера (10 %), синдром Патау (5 %), інша патологія (11 %); проводять скринінгове УЗД лицевих структур плода: лоба, носа, щелеп, якщо носова кістка відсутня, то діагностують хромосомну патологію: у еуплоїдів 1-3 %; плодів із трисомією 21-60 %; плодів із трисомією 18-50 %; плодів із трисомією 13-40 %; вимірюють кут обличчя, якщо кут обличчя перевищує 95-й центиль, то діагностують хромосомну патологію: у еуплоїдних плодів 5 %; плодів із трисомією 21-45 %; плодів із трисомією 18-55 %; плодів із трисомією 13-45 %.



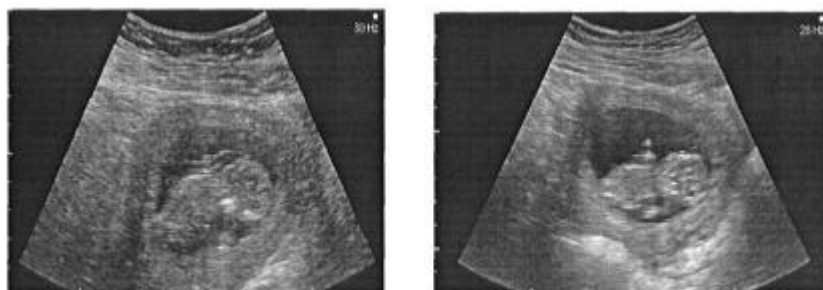
Фіг. 1



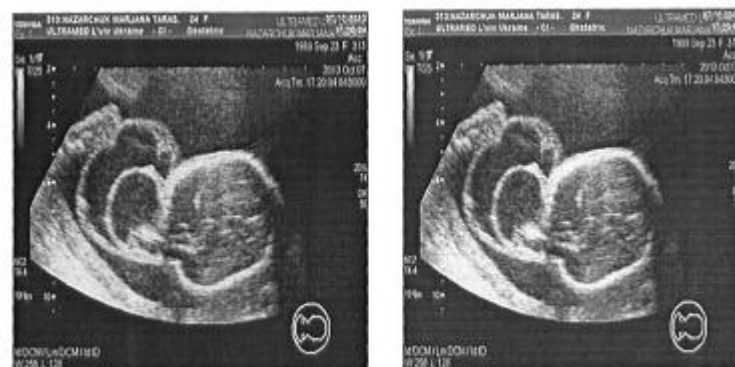
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

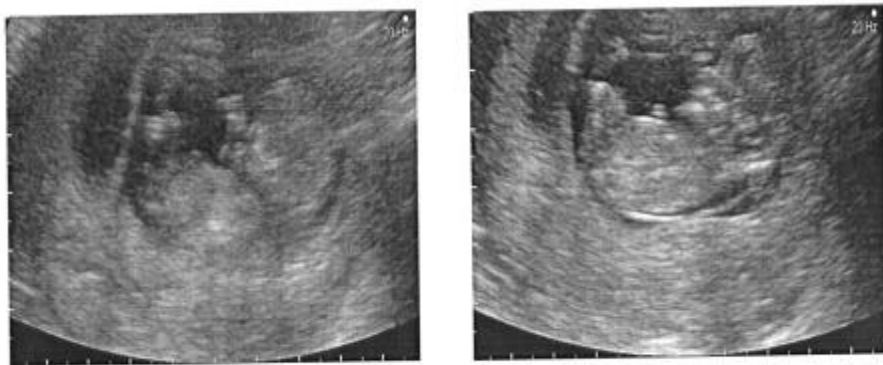


Fig. 6

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

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