

**УКРАЇНА****(19) UA (11) 109367 (13) U**
(51) МПК (2016.01)**A61B 5/00****G01N 33/483 (2006.01)****A61B 1/04 (2006.01)****A61B 8/00****ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ****(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ****(21) Номер заявки: u 2016 01469****(22) Дата подання заявки: 18.02.2016****(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: 25.08.2016****(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 25.08.2016, Бюл.№ 16****(72) Винахідник(и):****Савчук Тетяна Василівна (UA),
Гльоза Марія Юріївна (UA)****(73) Власник(и):****ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ
ІНСТИТУТ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ХІРУРГІЇ
ІМ. М.М. АМОСОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",
вул. М. Амосова, 6, м. Київ-110, 03800 (UA)****(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ІНДЕКСУ ПОРОЖНИНИ (ІП) СЕРЦЯ****(57) Реферат:**

Спосіб визначення порожнинно-міокардіального індексу (ПМІ) серця включає фіксування у формаліні цілого серця, проведення по спиртах наростаючої концентрації. Виготовляють парафінові блоки, з парафінових блоків на мікротомі виготовляють серійні поперечні зрізи у горизонтальній площині, зрізи фарбують. Гістологічні препарати фотографують за допомогою цифрової фотокамери через мікроскоп. Здійснюють вимірювання довжини, ширини, висоти порожнини з обчисленням їх співвідношення. На поперечних зрізах проводимо вимірювання довжини та ширини порожнини. Вимірюють довжину порожнини на поперечних зрізах (Пд-1):). Вимірюють ширину порожнини (Пш-2) на поперечних зрізах: відстань між найвіддаленішими точками міжтрабекулярних заглиблень передньої та задньої стінок ЛШ або при типах щілина. Після обчислення співвідношення Пд/Пш отримуємо на поперечних зрізах індекс порожнини (горизонтальна площа) ІПг. На повздовжніх зрізах вимірюємо довжину та висоту порожнини. Якщо вимірювання довжини порожнини (Пд-3) проводиться на повздовжніх зрізах. Висоту порожнини (Пв-4) вимірюємо від точки (С) фіброзного кільця лівого передсердно-шлуночкового клапана до точки (Д), найвіддаленішої точки ендокарда на верхівці серця. Після обчислення співвідношення Пд/Пв, отримуємо на повздовжніх зрізах індекс порожнини (фронтальна площа) ІПф.

UA 109367 U

Корисна модель належить до сфери медицини, зокрема до нормальної та патологічної анатомії, кардіології та кардіохірургії, УЗД-діагностики, і може бути використана для більш ретельного дослідження особливостей будови порожнини серця у нормі та при патології, а саме при синдромі лівобічної гіпоплазії серця (СЛГС) у плодів та новонароджених за допомогою оптичних пристосувань.

Під синдромом лівобічної гіпоплазії серця (СЛГС) за МКХ-10 розуміють групу аномалій розвитку серця, що включає атрезію, або виражену гіпоплазію гирла, або клапана аорти з гіпоплазією висхідної частини аорти та дефектом розвитку лівого шлуночка (ЛШ) (із стенозом або атрезією морального клапана) [Бураковский В. И., Бухарин В. А., Подзолков В. П. и др. Врожденные пороки сердца. Сердечно-сосудистая хирургия. Под ред. В. И. Бураковского, Л. А. Бокерия. - М.: Медицина, 1989. - С. 345-382]. Частота зустрічальності СЛГС 1-8 % від усіх вроджених вад серця [D. Fyler et al. 1980; В. Г. Карпенко, 2010]. СЛГС може бути діагностований ще на етапах внутрішньоутробного розвитку. Виявляємість при УЗД складає 18-50 % [Allan L. D., 1998, Munnn M. B.; 1999, ReisPM, 1999]. Не вивчена етіологія вади (у виникненні відводиться роль генетичним [Shokeir M.N., 1971], інфекційним [Christopher T. Lam, 2009 та аутоімунним факторам [Charles R., 2014]. При природному перебігу смертність СЛГС 100 %. Хірургічне лікування складне, багатоетапне (належить до ВВС з неможливістю радикальної корекції у грудному віці. Суть такого втручання у виключенні з кровотоку ЛШ, а обидва кола кровообігу забезпечуються одним правим шлуночком (ПШ) за умов змішаної крові) [Turley K. et al., 1980]. У останній час набувають поширення спроби внутрішньоутробної аортальної вальвулопластики [Pedra Carlos, 2014], однак результат не завжди є позитивний. Фатальною помилкою клініцистів є неврахування будови ЛШ. За останніми даними по якісним показникам (товщина компактного та трабекулярного шарів міокарда, форма та особливості порожнини, наявність фіброеластозу) і кількісним показникам (індекс трабекулярного міокарда (ІТМ), індекс вільної порожнини (ІВП), індекс щільності трабекулярного міокарда (ІЩТМ)) виявлені наступні типи будови ЛШ: "циліндричний", "трабекулярний", "губчастий", "щілина гіпопластична", "щілина гіпертрофічна" [Zakharova V. Hypoplastic left heart syndrome: Structural changes of the left ventricular myocardium. / V. Zakharova, T. Savchuk, O. Rudenko. // Virchows Arch. - №463. - 2013. - С. 198]; [Савчук Т.В. Синдром гіпоплазії лівих відділів серця: особливості будови лівого шлуночка. Т. В. Савчук, В. П. Захарова. // Вісник серцево-судинної хірургії. - 2014. - С. 307-310].

При хірургічних втручаннях, пов'язаних з виключенням з кровотоку ЛШ необхідно враховувати стан ПШ, який відрізняється анатомічно і функціонально при різних типах СЛГС. Має значення наскільки ЛШ погіршує скоротливість у сегменті перегородки [Three-dimensional systolic kinematics of the right ventricle. / Haber I., Metaxas D. N., Geva T., Axel L. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. - 2005. - P. 826-33]. Визначені кількісні показники, такі як міжшлуночковий індекс (МШІ) та робоча площа ПШ дають змогу побічно оцінити стан ПШ [Савчук Т. В., Захарова В. П., Лещенко І. В., Приходько Т. О. Спосіб визначення міжшлуночкового індексу серця. Патент 91803 Україна, МПК А61В 1/002. - К.: Державна установа "Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова" АМН України, заявл. 18.03.2014, опубл. 10.07.2014; Савчук Т. В., Захарова В. П., Лещенко І. В., Приходько Т. О. Спосіб визначення "робочої" площі правого шлуночка серця при синдромі гіпоплазії лівих відділів серця. Патент 109840 Україна, МПК G01N 33/48 G01N 21/00 Київ. Державна установа "Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова" АМН України, заявл. 29.05.2014, опубл. 12.10.2015].

Тип ЛШ, що займає найменшу частку у сегменті перегородки, а саме тому буде найменше впливати на функціональну спроможність ПШ це "щілина гіпопластична" з МШІ-0,13±0,1 та РП-81,3 %±7 (норма МШІ-1,94±0,25; РП-40±2). Типи ЛШ "циліндричний", "трабекулярний" та "губчастий" мають МШІ від 1,05 до 1,59, що є менше ніж норма, але не настільки, щоб не впливати негативно на ПШ. Це підтверджується показником РП, який складає від 39,8 % до 69,7 %. Чим більше відрізняється від норми показник МШІ у бік зменшення, а РП у бік його збільшення, тим сприятливіше прогноз для хірургічного лікування з виключенням ЛШ. Окрему цікавість складає тип ЛШ "щілина гіпертрофічна" (МШІ-1,89±0,2; 49±3,1). Незначне зменшення МШІ у порівнянні з нормою, та показник РП, що не відрізняється від норми, робить цей тип найбільш сприятливим для внутрішньоутробної аортальної вальвулопластики, яка доцільна у даному випадку за умови 100 % відсутності фіброеластозу при цьому типі. Таким чином, при СЛГС кожний ЛШ має свою індивідуальність і приймати рішення що до хірургічної тактики можливо тільки після визначеного при УЗД типу ЛШ. Тому, що різна будова ЛШ потребує різної корекції.

Перша ознака, за якою відрізняються типи ЛШ при СЛГС, це форма порожнини, що залежить від наявності фіброеластозу ендокарда ЛШ та поєднання клапанної патології серця. Необхідно знайти спосіб для кількісної оцінки форми порожнини при різних типах ЛШ СЛГС.

Найбільш близьким способом оцінки міокарда та форми порожнини є оглядовий спосіб, що виконується на розтинах [Пальцев М. А., Коваленко В. Л., Аничков Н. М. Руководство по биопсийно-секционному курсу. // Учебное пособие, 2002], який включає макроскопічне та мікроскопічне дослідження будови серця. Однак, недоліком способу є те, що при розтині камери

серця руйнується просторове розташування структур і важко оцінити форму порожнини після розтину стінки шлуночка. А також різко гіпоплазований шлуночок настільки малий, що класичним способом за током крові провести розтин неможливо.

За способом ціле серце плода або новонародженого фіксують у 10 % нейтральному формаліні. Здійснюють проведення по спиртам наростаючої концентрації та заливку у парафін. Виготовляють парафінові блоки. З парафінових блоків на мікротомі виготовляють зрізи товщиною 5 мкм, зрізи фарбують. По отриманих зрізах візуально оцінюють серцеву анатомію. Однак, візуальна оцінка камер серця не може дати адекватної уяви про стан міокарда та порожнини, тому неможливо визначити патогенетичну значимість цих змін.

Найбільш близьким є спосіб оцінки порожнини за рахунок визначення індексу вільної порожнини (ІВП). За цим способом гістологічні препарати фотографують за допомогою цифрової фотокамери, на отриманих зображеннях вимірюють площу трабекулярного шару міокарда в досліджуваних гістологічних препаратах, вимірюють площу порожнини шлуночка в досліджуваних гістологічних препаратах, після чого визначають індекс вільної порожнини (ІВП) за формулою:

ІВП=ПТМ/ПП, де:

ПТМ - площа трабекулярного шару міокарда;

ПП - площа порожнини шлуночка [Савчук Т. В., Трембовецька О. М., Захарова В. П., Лещенко І. В., Руденко О. В., Приходько Т. О. Спосіб визначення індексу вільної порожнини міокарда. Патент 107049 Україна, МПК G01N33/483. - К.: Державна установа "Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова" АМН України, заявл. 02.08.2013, опубл. 10.11.2014, Бюл. 21]. При способі вимірюються площі ТМ та площа порожнини на поперечному зрізі. Обчисливши ІВП, маємо уяву про вільну порожнину у відсотках. Але форма порожнини при різних типах ЛШ має просторові відмінності довжини, ширини та висоти, які не відображає ІВП. Однак, недоліком способу є найбільш доцільне його застосування при дослідженні трупних сердець та складність його застосування при УЗД живих плодів або новонароджених для визначення типу ЛШ, у зв'язку з тим, що для визначення площі порожнини не завжди чітко по усьому периметру (на верхівці серця, середній частині та основі) можна провести межу між КМ та ТМ (співпадає з міжтрабекулярними заглибинами).

В основу корисної моделі поставлено задачу створення способу кількісної оцінки стану порожнини (визначення ІП) трупних сердець при СЛГС з можливістю використання для дослідження сердець живих плодів або новонароджених при УЗД для визначення типу ЛШ, в якому шляхом застосування нових дій, порядку виконання дій та умов їх виконання забезпечується більш точна та кількісна оцінка структур серця за рахунок кількісного визначення довжини, ширини, висоти порожнини серця при СЛГС, що надає можливість кількісно визначити довжину, ширину, висоту порожнини, обчислити ІП (визначити тип будови ЛШ при СЛГС) у порівнянні з нормою та іншими типами ЛШ при СЛГС та відповідно оцінити стан порожнини ЛШ у плодів та новонароджених при розтинах та втілення способу при УЗД. Це і є основною метою способу, бо саме від виявленого типу ЛШ при УЗД залежить подальша доля хворого на СЛГС.

Для вирішення поставленої задачі визначення ІП включає фіксування у 10 % нейтральному формаліні цілого серця, проводять по спиртам наростаючої концентрації, виготовляють парафінові блоки, з парафінових блоків на мікротомі виготовляють серійні поперечні зрізи у горизонтальній площині, товщиною 5 мкм, або повздовжні зрізи у фронтальній площині, зрізи фарбують. Гістологічні препарати фотографують за допомогою цифрової фотокамери через мікроскоп. Новим є те, що здійснюють вимірювання довжини, ширини, висоти порожнини з обчисленням їх співвідношення:

1. На поперечних зрізах проводимо вимірювання довжини та ширини порожнини. Вимірювання довжини порожнини на поперечних зрізах (Пд-1): від точки ендокарда (А) бічної стінки ЛШ міжтрабекулярної заглибини, найвіддаленішої від міжшлуночкової перегородки (МШП), проводимо перпендикуляр до точки (В) ендокарда, найвіддаленішої міжтрабекулярної заглибини МШП (тобто Пд - це відстань між найвіддаленішими міжтрабекулярними заглибинами між вільною стінкою ЛШ та МШП). Вимірювання ширини порожнини (Пш-2) на поперечних зрізах: відстань між найвіддаленішими точками міжтрабекулярних заглиблень передньої та задньої стінок ЛШ або при типах щілини: від точки С переднього шлуночково-перегородкового

кута до точки Д заднього шлуночково-перегородкового кута. Після обчислення співвідношення Пд/Пш отримуємо на поперечних зрізах індекс порожнини (горизонтальна площа) ІПг.

2. На повздовжніх зрізах вимірюємо довжину та висоту порожнини. Якщо вимірювання довжини порожнини (Пд-3) проводиться на повздовжніх зрізах: від точки ендокарда (А) бічної стінки ЛШ міжтрабекулярної заглибини, найвіддаленішої від міжшлуночкової перегородки (МШП), проводимо перпендикуляр до точки (В) ендокарда, найвіддаленішої міжтрабекулярної заглибини МШП. Висоту порожнини (Пв-4) вимірюємо від точки (С) фіброзного кільця лівого передсердно-шлуночкового клапана до точки (Д) найвіддаленішої точки ендокарда на верхівці серця. Після обчислення співвідношення Пд/Пв отримуємо на повздовжніх зрізах індекс порожнини (фронтальна площа) ІПф.

ІПг та ІПф будуть відрізнятися при різних типах будови ЛШ. Тому, обчисливши ІП, можна визначити тип будови ЛШ плода або новонародженого. Знаючи, який з вище зазначених типів ЛШ у плода або у новонародженого, можливо визначити подальшу тактику лікування.

У нормі ІПг у плодів та новонароджених склав $0,61 \pm 0,03$ та ІПф- $0,4 \pm 0,01$ на аутопсійних серцях. При типі ЛШ "циліндричний" ІПг дорівнює $0,88 \pm 0,040$ та ІПф- $0,35 \pm 0,03$; при типах "щілина гіпертрофічна" ІПг- $0,16 \pm 0,2$; та ІПф- $0,01 \pm 0,01$ або "щілина гіпопластична" - ІПг- $0,06 \pm 0,02$ та ІПф- $0,07 \pm 0,03$; "трабекулярний" - ІПг- $0,86 \pm 0,02$; та ІПф- $0,61 \pm 0,01$; "губчастий" - ІПг- $0,77 \pm 0,06$ та ІПф- $0,25 \pm 0,03$. При типах ЛШ "трабекулярний" та "циліндричний" ІПг відрізняється від норми у бік збільшення, за рахунок форми порожнини, що наближується до округлості. Набуття округлої форми порожниною свідчить про фіброеластоз ендокарда. При типах ЛШ "трабекулярний" та "циліндричний" зміни у міокарді (хаотичне розташування міокардіальних волокон) та ендокарді (фіброелатоз) ЛШ не забезпечують його функціональну спроможність. І при багатоетапному хірургічному втручанні ЛШ шкідливо впливатиме на скорочення ПШ у ділянці перегородки, яка є половиною ПШ при даних типах ЛШ тому, що для виключення ЛШ із кровотоку він має "занадто великі" для СЛГС розміри. При типах "щілина гіпертрофічна" показник ІПг та ІПф зменшується до 1000 разів, за рахунок зменшення довжини порожнини та набуття щілиноподібної форми порожниною. Зменшення показника ІПф свідчить про вкорочення порожнини при усіх типах ЛШ СЛГС.

При виявленому типі ЛШ "щілина гіпопластична" найбільш оптимальним лікуванням може бути багатоетапне хірургічне втручання. Так як, ЛШ при цьому типі є найбільш гіпоплазований і найменше впливає на функціональну спроможність ПШ, який забезпечуватиме обидва кола кровообігу. При типі ЛШ "щілина з гіпертрофією" ЛШ гіпоплазований найменше з найбільшою збереженістю шарів міокарда (компактного та трабекулярного). Відсутність фіброеластозу також є позитивним моментом. Тому, цей тип ЛШ найбільш сприятливий для внутрішньоутробного корегування вади: усунення атрезії або стенозу АК.

Найгірший прогноз будуть мати типи ЛШ "трабекулярність", "губка" та "циліндр". Тому надалі важливо вдосконалювати пренатальну УЗД-діагностику при СЛГС. Важливим при УЗД є виявлення не тільки гіпоплазії ЛШ, а і прагнення до можливості виявлення типу ЛШ при СЛГС (вимірювання ІПг та ІПф надає таку можливість). Та при фатальних випадках СЛГС, якими на сьогодні є типи ЛШ "трабекулярний", "губчастий" та "циліндричний", змінити пре- та постнатальне лікування на переривання вагітності, або трансплантацію серця.

Спосіб ілюструється конкретними прикладами його здійснення:

Приклад 1. Ціле серце плода фіксують у 10 % нейтральному формаліні. Проводять по спиртам наростаючої концентрації та заливають у парафін за загально прийнятою методикою. З парафінових блоків на мікромомі Leica SM 2000 R виготовляють серійні поздовжні та поперечні зрізи товщиною 5 мкм. Зрізи фарбують гематоксилін-еозином.

Мікроскопію проводимо за допомогою мікроскопа Olympus BX41 (об'єктив x2, окуляр x10). Гістологічні препарати фотографували за допомогою цифрової фотокамери Olympus SP-500 UZ та мікроскопа, зображення вводили у комп'ютер з використанням програми Quick Photo.

За допомогою програми Quick Photo проводили всі вимірювання в досліджуваних гістологічних препаратах (Фіг. 2, 3).

Приклад 2. Макропрепарат цілого серця не фіксований або після фіксації у 10 % нейтральному формаліні розрізають у горизонтальній площині (або фронтальній), щоб утворилися поперечні (повздовжні) зрізи. Зрізи фотографують. За допомогою комп'ютерних програм проводять вище зазначені вимірювання Тим самим підтверджуючи кількісно уяву ТМ та порожнину вже під час розтину (фіг. 1, 6).

ІПг=Пд/Пш (Фіг. 1)

Пд=4,4 см

Пш=0,5 см

ІПг=Пд/Пш= $4,4/0,5=0,88$ (од.)

Перелік фігур графічних зображень:

Фіг. 1. Поперечний зріз серця новонародженого з СГЛС - тип ЛШ "циліндричний". Показано вимірювання Пд-1, Пш-2. ІПг дорівнює 0,88.

5 Фіг. 2. Поперечний зріз цілого серця плода у терміні вагітності 21 тиждень з СЛГС, типом ЛШ "циліндричний". Зображення отримано за допомогою комп'ютерної реконструкції, шляхом зіставлення фото окремих ділянок поля зору. Показано вимірювання Пд-1, Пш-2. ІПг дорівнює 0,79.

10 Фіг. 3. Повздовжній зріз цілого серця плода у терміні вагітності 21 тиждень з СЛГС, тип ЛШ "циліндричний". Зображення отримано за допомогою комп'ютерної реконструкції, шляхом зіставлення фото окремих ділянок поля зору. Показано вимірювання Пд-1, Пв-2. При типі ЛШ "циліндричний" ІПф-0,35.

Фіг. 4. Поперечний зріз серця 2 місячної дитини з СЛГС отриманий за допомогою УЗД. Показано вимірювання Пд-1, Пш-2. ІПг дорівнює 0,87.

15 Фіг. 5. Повздовжній зріз серця 2 місячної дитини з СЛГС отриманий за допомогою УЗД. Показано вимірювання Пд-1, Пв-2. При типі ЛШ "циліндричний". ІПф-0,47.

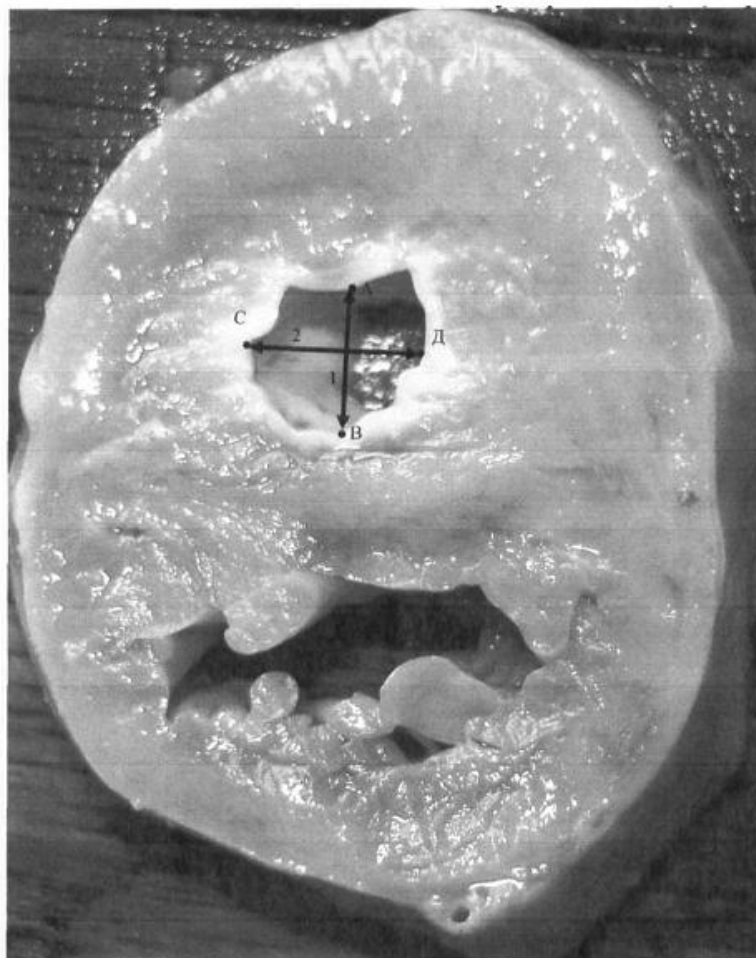
Фіг. 6. Поперечний зріз серця новонародженого з СГЛС - тип ЛШ "щілини з гіпертрофією". Показано вимірювання Пд-1, Пш-2. ІПг дорівнює 0,3.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

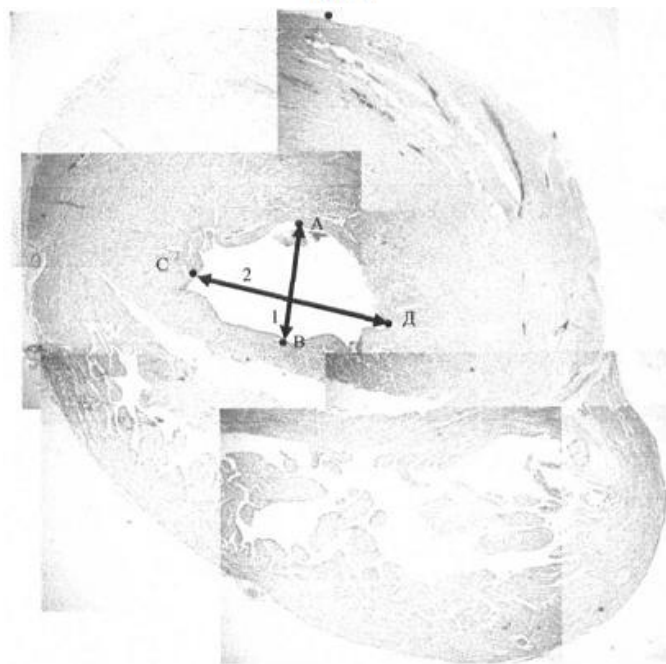
20

1. Спосіб визначення порожнинно-міокардіального індексу (ПМІ) серця, що включає фіксування у 10 % нейтральному формаліні цілого серця, проведення по спиртах наростаючої концентрації, виготовлення парафінових блоків, потім з парафінових блоків на мікротомі виготовляють серійні поперечні зрізи у горизонтальній площині, товщиною 5 мкм, зрізи фарбують, гістологічні
25 препарати фотографують за допомогою цифрової фотокамери через мікроскоп, який **відрізняється** тим, що, здійснюють вимірювання довжини, ширини, висоти порожнини з обчисленням їх співвідношення, на поперечних зрізах проводимо вимірювання довжини та ширини порожнини, вимірювання довжини порожнини на поперечних зрізах (Пд-1): від точки ендокарда (А) бічної стінки лівого шлунка (ЛШ) міжтрабекулярної заглибини, найвіддаленішої від міжшлуночкової перегородки (МШП), проводимо перпендикуляр до точки (В) ендокарда, найвіддаленішої міжтрабекулярної заглибини МШП (тобто Пд - це відстань між найвіддаленішими міжтрабекулярними заглибинами між вільною стінкою ЛШ та МШП), вимірювання ширини порожнини (Пш-2) на поперечних зрізах: відстань між найвіддаленішими
30 точками міжтрабекулярних заглиблень передньої та задньої стінок ЛШ або при типах щілини: від точки С переднього шлуночково-перегородкового кута до точки Д заднього шлуночково-перегородкового кута, після обчислення співвідношення Пд/Пш отримуємо на поперечних зрізах індекс порожнини (горизонтальна площа) ІПг, на повздовжніх зрізах вимірюємо довжину та висоту порожнини, якщо вимірювання довжини порожнини (Пд-3) проводиться на повздовжніх зрізах: від точки ендокарда (А) бічної стінки ЛШ міжтрабекулярної заглибини, найвіддаленішої від міжшлуночкової перегородки (МШП), проводимо перпендикуляр до точки (В) ендокарда, найвіддаленішої міжтрабекулярної заглибини МШП, висоту порожнини (Пв-4) вимірюємо від точки (С) фіброзного кільця лівого передсердно-шлуночкового клапана до точки (Д), найвіддаленішої точки ендокарда на верхівці серця, після обчислення співвідношення Пд/Пв отримуємо на повздовжніх зрізах індекс порожнини (фронтальна площа) ІПф.

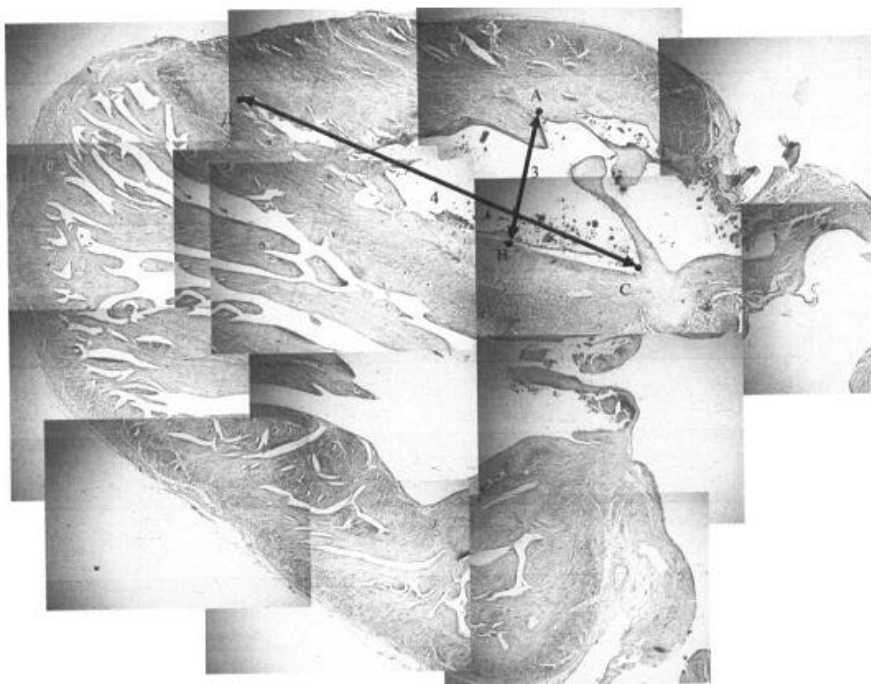
45 2. Спосіб визначення порожнинно-міокардіального індексу (ПМІ) серця за п. 1, який **відрізняється** тим, що він може бути застосований при УЗД, дозволяє визначити тип будови ЛШ при синдромі лівобічної гіпоплазії серця СЛГС у живого плода та новонародженого та скорегувати лікувальну тактику.



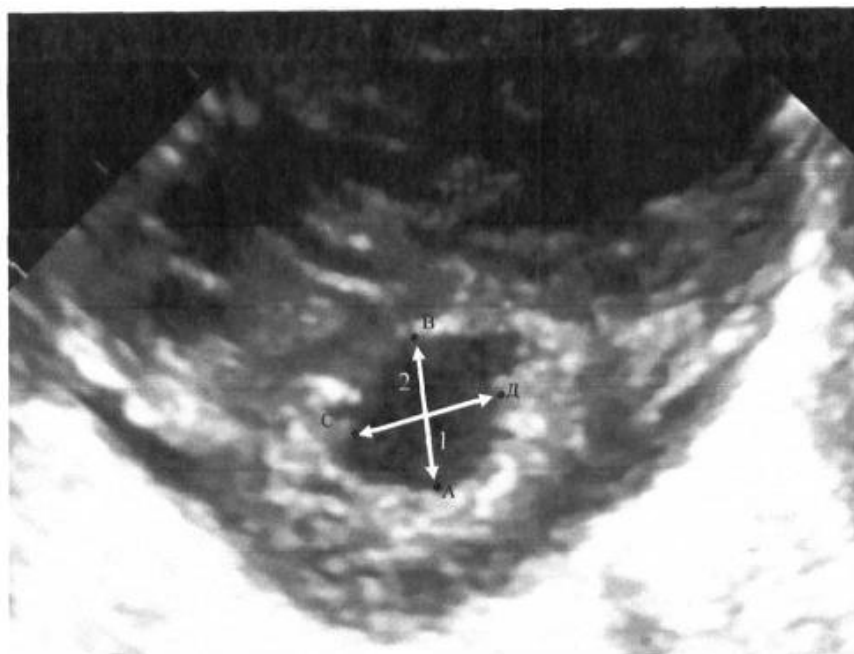
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

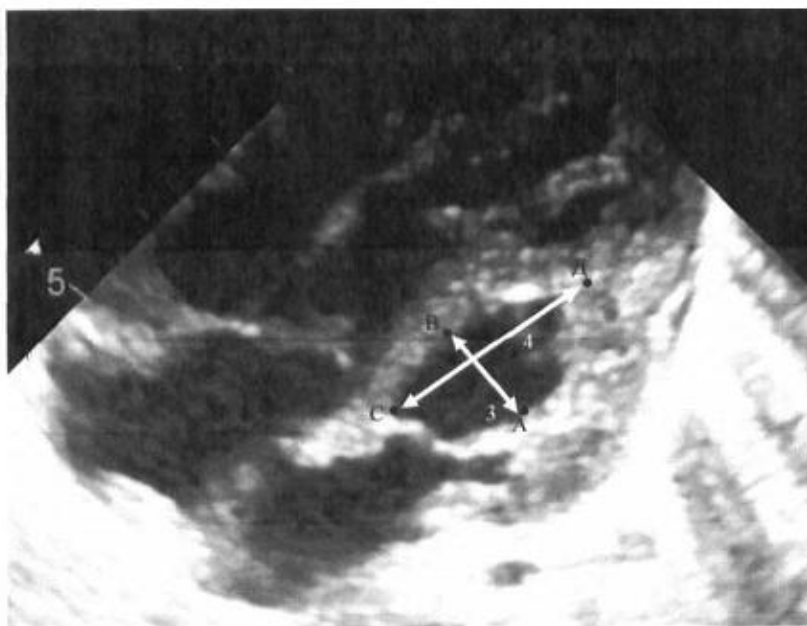


Fig. 5

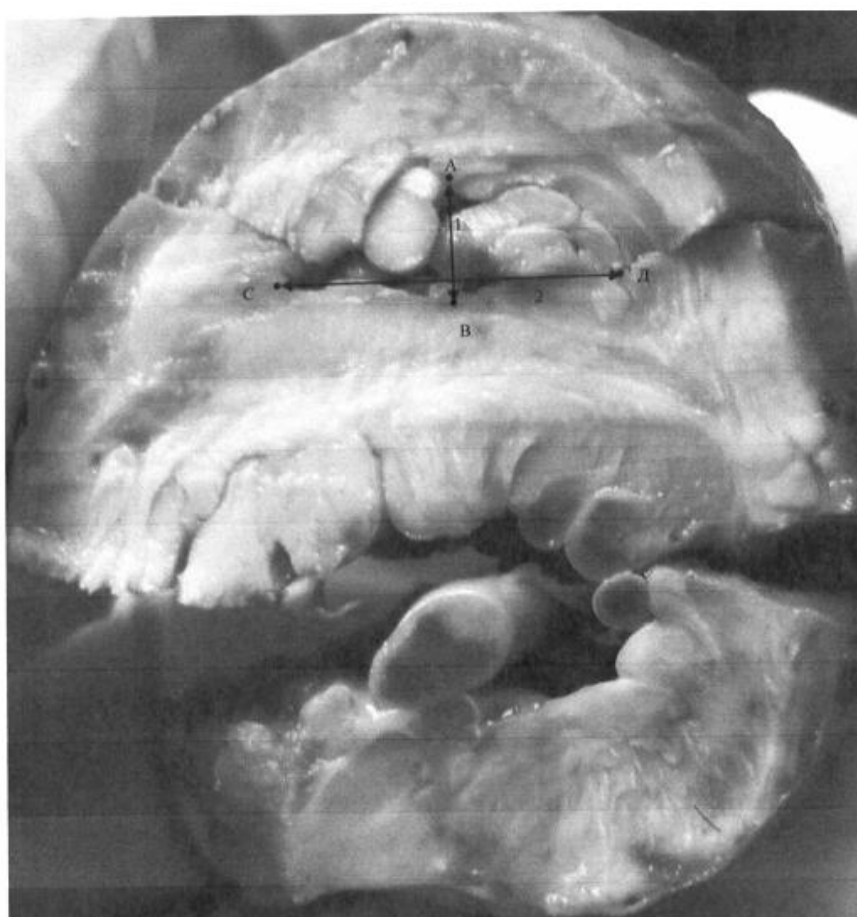


Fig. 6

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

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