



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108588** (13) **C2**
(51) МПК
A61B 8/06 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

| | |
|---|--|
| <p>(21) Номер заявки: а 2014 06821</p> <p>(22) Дата подання заявки: 17.06.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 12.05.2015</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 10.12.2014, Бюл.№ 23</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.05.2015, Бюл.№ 9</p> | <p>(72) Винахідник(и): Авраменко Тетяна Василівна (UA), Гончаренко Наталія Іванівна (UA), Лук'янова Ірина Сергіївна (UA), Тутченко Людмила Іванівна (UA), Мелліна Ірина Михайлівна (UA), Грибанов Андрій Володимирович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ", вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050 (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 19927 U, 15.01.2007 UA 25733 U, 27.08.2007 UA 46415 A, 15.05.2002 RU 2405418 C1, 10.12.2010 Фаткуллин И. Ф., Орлов Л. В., Габидуллина Р. И. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке динамики микроциркуляции при отеках беременных // Казан. мед. журн. - 2002. - № 4. - С. 289-293 Клинкова А.С., Каменская О.В., Чернявский А.М. Состояние микроциркуляторного кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия : науч.-практ. журнал. - 2012. - Т. 5, № 4. - С. 18-20 Шаповал С.Д., Савон И.Л., Зинич Е.Л. Состояние микроциркуляции у больных со смешанной формой осложненного синдрома диабетической стопы // Сучасні медичні технології. - 2012. - № 3 (15). - С. 41-45</p> |
|---|--|

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ СТАНУ СУДИН МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У ВАГІТНИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі медицини, зокрема до акушерства та ендокринології. Спосіб оцінки стану судин мікроциркуляторного русла у вагітних з цукровим діабетом за винаходом включає проведення лазерної доплерівської флоуметрії та дослідження наступних показників: загальний рівень мікроциркуляції (ПМ) в перфузійних одиницях (пф.о.); амплітуда коливань кровотоку, зумовлених синтетичною та обмінною активністю ендотеліоцитів (Е), в пф.о.; коефіцієнт варіації (Kv);

UA 108588 C2

показник шунтування (ПШ);

резерв капілярного кровотоку (РКК), в %;

час напіввідновлення кровотоку після реактивної гіперемії (Т1/2) в сек.;

причому:

зниження загального рівня мікроциркуляції (ПМ) менше 5 пф.о. свідчить про зменшення кровотоку через капілярне русло;

зростання показника ПШ більше 1,0 свідчить про те, що основний потік крові здійснюється по артеріоло-венулярних шунтах;

зниження амплітуди коливань кровотоку в ендотеліальному діапазоні (Е) менше 0,07 пф.о. та подовження часових показників (Т1/2) реактивної гіперемії більше 14 сек. є проявами ендотеліальної дисфункції на рівні мікросудин;

зниження коефіцієнту варіації (Kv) менше 4,0 свідчить про переважання пасивних механізмів регуляції кровотоку в мікроциркуляторному руслі;

підвищення РКК більше 330 % свідчить про змінений вплив вегетативної нервової системи з переважанням симпатикотонії.

Винахід належить до галузі медицини, зокрема до акушерства та ендокринології, і може бути використаний для удосконалення діагностики системних судинних порушень у жінок з цукровим діабетом.

Цукровий діабет - захворювання, найбільш характерною особливістю якого є розвиток макро- та мікроангіопатій. Мікроциркуляторним порушенням відводиться провідна роль у розвитку його ускладнень. За даними науково-практичних досліджень порушення мікроциркуляції виникає внаслідок патологічних змін структурно-функціонального стану мікросудин, а саме: потовщення базальної мембрани термінальних артеріол та дисбалансу функції ендотелію капілярів. Діабетична ангіопатія тісно пов'язана із нейропатією. При цьому відбувається зниження ефективності регуляції мікроциркуляції периферичною та автономною нервовою системами. В подальшому відбувається ремоделювання мікросудин з погіршенням трофіки тканин [Коркушко О.В., 2003; A. Humeau, et al., 2004; N. Singhanian et al., 2008]. Виявлення дисфункції ендотелію відтворює системне ураження судин, в тому числі судин плаценти, і може використовуватися як метод для оцінки загального стану судинної системи. Своєчасна діагностика судинних порушень дозволяє ефективно використовувати лікувальні заходи для зниження розвитку ускладнень перебігу вагітності, пологів та стану плода.

Для оцінки функції ендотеліальної системи, в тому числі у вагітних жінок, застосовуються методи визначення у крові наступних показників: концентрації оксиду азоту, концентрації ендотеліну та простагландинів за допомогою методу імуноферментного аналізу. Порушення в системі простагландинів та ендотелію, які призводять до значного дисбалансу між речовинами пресорної та депресорної, агрегатної та антиагрегатної дії з переважанням впливу перших, можуть сприяти виникненню акушерських і перинатальних ускладнень. Проте, даний спосіб є інвазивним, досить дорогим, потребує певного часу для отримання результатів.

В той же час, стан мікроциркуляторного русла і дослідження ендотеліальної функції мікросудин на сьогодні вивчається також за допомогою методу лазерної доплерівської флуометрії (ЛДФ), яка є сучасною медичною технологією в області функціональної діагностики периферичного кровообігу та дозволяє проводити неінвазивний контроль стану судин мікроциркуляторного русла у реальному масштабі часу.

Незважаючи на окремі повідомлення щодо застосування цього способу у вагітних в теперішній час в Україні немає широкого використання цього методу в клінічній практиці, зокрема, у вагітних з цукровим діабетом. В той же час, на відміну від вищеназваних біохімічних методів діагностики ендотеліальної функції, метод ЛДФ має цілу низку переваг: неінвазивність, швидкість отримання результатів, можливість використання його в динаміці вагітності та оцінки ефективності лікування.

Відомий спосіб [пат. 19927, UA. Спосіб обробки ультразвукових зображень в доплерівському режимі для дослідження ендотеліальної функції] передбачає ультразвукове сканування досліджуваної ділянки і покадровий аналіз одержаної візуальної картини відеореяду та визначення з цих даних параметрів: nCD, мм; % nCD; PCs, мм; % PCs, мм; ВСР. Однак недоліком є обов'язкова наявність спеціального програмно-апаратного комплексу, цифрової відеокамери; проведення розрахунків обстеження і оцінка результатів потребують додаткового часу; неможливість дослідження ендотеліальної функції судин мікроциркуляторного русла за допомогою даної методики, оскільки ультразвуковий доплерівський режим дозволяє вивчати ендотеліальну функцію на рівні судин середнього калібру.

Існує спосіб прогнозування розвитку ендотеліальної дисфункції у фетоплацентарному комплексі у жінок з високим ризиком ускладненого перебігу вагітності на передгравідарному етапі [Пат. 25733, UA], недоліком даного способу є неможливість оцінити функцію ендотелію на рівні мікросудин під час вагітності.

Також відомий спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на цукровий діабет [Пат. 2405418 C1, RU], що передбачає застосування холодової проби нігтьової фаланги поверхні долоні вказівного пальця хворого за допомогою термодатчика з подальшим розрахунком коефіцієнту, що визначає ендотеліальну дисфункцію пацієнта. Недоліком даного способу є недостатність показників, що визначаються, для повної оцінки стану мікроциркуляції у хворих на цукровий діабет.

Найбільш близький за технічною суттю є [пат. 46415, UA. Коркушко О.В., Лішневська В.Ю., Дужак Г.В.] Спосіб визначення функціонального стану ендотелію мікросудин в осіб похилого віку. Стан ендотелію мікросудин шкіри оцінюється шляхом реєстрації об'ємної швидкості кровотоку шкіри до і після проведення проби з реактивною гіперемією і при збільшенні об'ємної швидкості кровотоку шкіри більше ніж на 80 %, часу настання піку реактивної гіперемії менше 6 сек. та часу відновлення початкової об'ємної швидкості шкіри більше 100 сек. діагностують нормальний функціональний стан ендотелію, а при прирості об'ємної швидкості кровотоку шкіри

менше 80 %, настанні піку реактивної гіперемії більше ніж через 6 сек. та часу відновлення початкової об'ємної швидкості шкіри менше 100 сек. - порушений функціональний стан ендотелію.

Зазначений спосіб виявляє порушення функції ендотелію, але не дозволяє отримати об'єктивний запис динамічної зміни кровотоку в реальному масштабі часу, виявити особливості регуляції кровотоку на рівні мікроциркуляторного русла.

В основу запропонованого способу оцінки стану судин мікроциркуляторного русла у вагітних з цукровим діабетом поставлена задача використання лазерної доплерівської флоуметрії, що дозволяє оцінити загальний рівень периферичної перфузії (мікроциркуляції), резерв капілярного кровотоку, виявити особливості стану системних та місцевих механізмів регуляції мікрогемодинаміки, дослідити ендотеліальну функцію мікросудин, що дасть можливість своєчасно розпочати лікування з метою попередження ускладнень у вагітних з цукровим діабетом.

Поставлена задача способу оцінки стану судин мікроциркуляторного русла у вагітних з цукровим діабетом, що включає проведення лазерної доплерівської флоуметрії мікросудин з функціональною (оклюзійною) пробою, згідно з винаходом, досліджуються наступні показники: загальний рівень мікроциркуляції (ПМ) в перфузійних одиницях (пф.о.); амплітуда коливань кровотоку, зумовлених синтетичною та обмінною активністю ендотеліоцитів (Е), в пф.о.; коефіцієнт варіації (Kv); показник шунтування (ПШ); резерв капілярного кровотоку (РКК), в %; час напіввідновлення кровотоку після реактивної гіперемії (Т1/2), в сек.; причому:

- зниження загального рівня мікроциркуляції (ПМ) менше 5 пф.о. свідчить про зменшення кровотоку через капілярне русло;
- зростання показника ПШ більше 1,0 свідчить про те, що основний потік крові здійснюється по артеріоло-венулярним шунтам;
- зниження амплітуди коливань кровотоку в ендотеліальному діапазоні (Е) менше 0,07 пф.о. та подовження часових показників (Т1/2) реактивної гіперемії більше 14 сек. є проявами ендотеліальної дисфункції на рівні мікросудин;
- зниження коефіцієнту варіації (Kv) менше 4,0 свідчить про переважання пасивних механізмів регуляції кровотоку в мікроциркуляторному руслі;
- підвищення РКК більше 330 % свідчить про змінений вплив вегетативної нервової системи з переважанням симпатикотонії.

Причинно-наслідковий зв'язок заявлених маркерних показників з позитивним результатом, що досягається полягає в наступному: в нормі рух крові по мікросудинах модулюється активними механізмами, що забезпечується достатнім функціональним станом ендотелію, незмінними пружно-еластичними властивостями стінок мікросудин та збалансованою нервово-гуморальною регуляцією кровотоку. Гіперглікемія, дисліпідемія, низький рівень інсуліна, активація синтезу факторів росту, що притаманні цукровому діабету, призводять до глікації білків кровоносних судин і нервів та оксидативному стресу. Глікація колагена судин сприяє проникненню ліпопротеїдів в позаклітинний матрикс, міграції моноцитів та експресії макрофагів, що є важливим механізмом порушення цілісності внутрішнього шару судин ("інтими"). При цукровому діабеті виникає поступове дифузне пошкодження периферичних нервів з прогресуючим потовщенням базальної мембрани, втрати перичитів, зниженням перфузії волокон, ендоневральної гіпоксії, з наступним порушенням вазоактивної, сенсорної, вегетативної функцій. Діабетична полінейропатія призводить до розвитку артеріо-венулярного шунтування. Оксидативний стрес характеризується утворенням вільних радикалів і активних форм кисню, порушенням обміну оксиду азоту, в наслідок чого виникає довготривала вазоконстрикція (через активацію симпатичної нервової системи, підвищений синтез ендотелінів, тромбоксана), прискорення кровотоку, при цьому зростає напруга зсуву, підвищується трансмуральний тиск і тонус судин. Це є основними факторами, що призводять до пошкодження ендотелію, неконтрольованої проліферації ендотеліоцитів та адвентиціального шару, гіперплазії стінок мікросудин, зниження їх еластичності та пружності. Тобто, при участі вищезазначених факторів виникає ендотеліальна дисфункція та ремодулювання судин мікроциркуляторного русла. Параметри ПМ, Kv дають загальну оцінку стану мікроциркуляції крові. Зниження базального кровотоку (ПМ), Kv свідчить про зменшення кровозабезпечення та погіршення трофіки на тканинному рівні. Достовірне зниження амплітуди коливань синтетичної та обмінної активності ендотеліоцитів (Е) є проявом вираженої ендотеліальної дисфункції мікросудин. Подовжений час напіввідновлення кровотоку (Т1/2) після реактивної гіперемії обумовлюється дисбалансом синтезу та обміну вазоактивних речовин (з переважанням вазоконстрикторів) та зміною еластичності мікросудин. Достовірне підвищення резерву капілярного кровотоку (РКК) свідчить про значні вегетативні порушення з переважанням симпатикотонії та наявністю спазму мікросудин докапілярного русла.

Запропонований спосіб вирішується наступним чином: досліджуються і оцінюються параметри мікроциркуляції, які здійснюється за допомогою комп'ютеризованого лазерного доплерівського флоуметра ЛАКК-02. Запис кровотоку пацієнта здійснюється в режимі реального часу в стані спокою протягом 8 хвилин після 15-хвилинного періоду адаптації при температурі повітря в приміщенні 22 °С. Досліджується область задньої (зовнішньої) поверхні лівого передпліччя у місці, розташованому по серединній лінії на 4 см вище основи шилоподібних відростків ліктьової і променевої кісток. Обстеження пацієнтів виконується вранці натщесерце в положенні пацієнта на спині після 15-хвилинного відпочинку при температурі повітря у приміщенні 22 °С. При цьому дослідженні рука пацієнта знаходиться на рівні серця. Запис кровотоку здійснюється протягом 6-8 хвилин. Отримані результати фіксуються у вигляді кривої - ЛДФ-грама, яка є результатом сумарної дії ендотеліальних, метаболічних, нейрогенних, міогенних, дихальних, серцевих та інших посередніх впливів на кровотік у мікроциркуляторному руслі. Крім того, в капілярах проходять обмінні процеси, які характеризуються власними ритмами коливань кровотоку, що також відображається на графіку.

Отримана ЛДФ-грама у подальшому аналізується шляхом амплітудно-частотного перетворення коливань кровотоку за допомогою комп'ютеризованого програмного забезпечення лазерного флоуметра. При цьому крива розкладається на гармонійні складові з різними частотами, і кількісно оцінюється внесок амплітуди кожної з цих складових у загальний сигнал за допомогою вейвлет-аналізу доплерограми.

Параметри ПМ, Kv, ПШ, Е вимірюються у стані спокою пацієнта; під час реактивної гіперемії - Т1/2, РКК.

Винахід підтверджується наступними прикладами:

Приклад 1

Вагітна К-а, 19 років. Хворіє на цукровий діабет з 2006 року. Постійно отримує інсулінотерапію, останні роки 86-88 од/д у 5-ти ін'єкціях. Перебіг діабету важкий з розвитком множинних ускладнень, а саме: діабетичні мікроангіопатія нижніх кінцівок II ст; ангіопатія сітківки обох очей; хронічна хвороба нирок I ст., нефропатія. З ранніх термінів (8, 19, 27 тижнів вагітності) була госпіталізована за місцем проживання у зв'язку з нестабільним станом, частим розвитком гіпоглікемії, а також загрози переривання вагітності. Проведене лікування виявилось недостатньо ефективним, в зв'язку з чим хвора направлена в ДУ "ІПАГ НАМН України".

Поступила в акушерську клініку ІПАГ для обстеження, лікування і розродження. Клінічний діагноз: Вагітність I, 30-31 тиж. Цукровий діабет, тип I, тяжка форма, стан субкомпенсації. Діабетична ретинопатія непроліферативна форма. Діабетична ангіопатія нижніх кінцівок. Діабетична нефропатія III (за Morgensen). Діабетична полінейропатія. Хронічний пієлонефрит в ст. ремісії. Анемія II ст. Симптоматична артеріальна гіпертензія. Прееклампсія середнього ст. тяжкості. Дистрес плода в ст. компенсації.

Результати досліджень наступні:

Зокрема, коагулограма - фібриноген - 3,33 г/л; фібриноген В - отр.; фібрин - 15 мг, ПТІ - 84 %, час рекальцифікації - 106 с. В терміні 35-36 тижнів під час планового УЗ дослідження вперше було зафіксовані ознаки діабетичної фетопатії.

- УЗД: Вагітність 35-36 тиж. Відмічається подвійний контур голівки плода до 4,5 мм, живота до 3,5 мм. Кількість навколоплодових вод збільшена (АІ-25). При доплер-УЗД плода показники кровотока в басейні СМА (РІ-0,69), артеріях пуповини (С/Д-2,64 РІ-0,62), в межах норми. Ознаки діабетичної фетопатії. Багатоводдя.

- за даними ЛДФ загальний рівень мікроциркуляції знижений (ПМ=3,56 пф.о., Kv=2,54). Відмічається помірне зниження амплітуди коливань в діапазоні ендотеліальної активності, нейрогенних, міогенних коливань мікросудин (Е=0,03 пф.о., ПШ=1,33, Т1/2=20 с), в діапазоні пульсових коливань - у межах норми. Під час оклюзійної проби виявлений застійно-спастичний гемодинамічний тип. Резерв капілярного кровотока підвищений (РКК=378 %). Висновок: ЛДФ-ознаки дисциркуляторних порушень кровотока, ендотеліальної дисфункції мікросудин, застійних явищ на рівні капілярного русла, артеріоло-венулярного шунтування.

Підсилена терапія, спрямована на покращення стану мікроциркуляторного русла, зокрема, плацентарного кровотоку.

В зв'язку з наростанням явищ прееклампсії середнього ступеня важкості при досягненні відповідного ступеня зрілості легень плода, а також враховуючи результати обстеження стану мікроциркуляції у вагітної прийнято рішення про розродження хворої в 36-37 тижнів вагітності.

На 37 тижні вагітності шляхом планової операції кесарева розтину народилася жива доношена дівчинка, вагою 3440,0 г, зростом 50 см, 3-4 бали за шкалою Апгар (обвиття пуповини навколо ніжки; наркозна депресія). Дихання дитини самостійне, інтубація не проводилася).

Приклад 2

Вагітна В-н, 27 років. Вагітність V (три штучних аборти), II пологи. Під час III вагітності (4 роки назад) діагностовано гестаційний діабет, а 3,5 роки тому - цукровий діабет I типу. Зразу почала отримувати інсулінотерапію. Перебіг теперішньої вагітності ускладнений, у зв'язку з чим в термінах в 15-16 тиж., 24 тиж., 31 тиж. госпіталізована для обстеження і лікування основного захворювання за місцем проживання.

В 33-34 тижні була прийнята в клініку ІПАГ для дообстеження та визначення подальшої тактики ведення.

Клінічний діагноз: Вагітність 34-35 тиж. Цукровий діабет, тип 1, тяжка форма, стан субкомпенсації. Діабетична фетопатія. Плацентарна дисфункція. Помірне багатоводдя.

Результати досліджень наступні:

- УЗД: Вагітність 35-36 тиж. Відмічається подвійний контур голівки плода до 4,5 мм, живота до 5 мм. Кількість навколоплодових вод збільшена (АІ-27). При доплер-УЗД плода показники кровотока в басейні СМА (PI-0,74), артеріях пуповини (С/Д-2,53 PI-0,60), в межах норми. Ознаки діабетичної фетопатії. Багатоводдя.

- за даними ЛДФ загальний рівень мікроциркуляції знижений (ПМ=3,27 пф.о., Kv=2,38). Відмічається помірне зниження амплітуди коливань в діапазоні ендотеліальної активності, нейрогенних, міогенних коливань мікросудин (E=0,03 пф.о., ПШ=1,0, T1/2=13 с.), в діапазоні пульсових коливань - у межах норми. Під час оклюзійної проби виявлений застійний гемодинамічний тип. Резерв капілярного кровотоку знижений (РКК=220 %). Висновок: ЛДФ-ознаки помірних дисциркуляторних порушень кровотоку, ендотеліальної дисфункції мікросудин, застійних явищ на рівні капілярного русла, артеріоло-венулярного шунтування.

Відповідно до результатів комплексного обстеження розроблено термін і тактику розродження жінки - планова операція кесарева розтину на 37 тижні вагітності. Народився живий хлопчик вагою 3920, зростом 52 см, з оцінкою за шкалою Апгар 5-6 балів.

Таким чином, виявлення ендотеліальної дисфункції на рівні мікросудин вагітних з цукровим діабетом свідчить про важливість мікросудинного компоненту у патогенезі захворювання. Запропонований спосіб оцінки стану судин мікроциркуляторного русла у вагітних з цукровим діабетом за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії дає можливість неінвазивно провести об'єктивну оцінку функціонального стану ендотелію судин мікроциркуляторного русла у цієї категорії хворих, що дозволить ефективно використовувати лікувальні заходи, спрямовані на зниження акушерських і перинатальних ускладнень та їх прогнозування.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб оцінки стану судин мікроциркуляторного русла у вагітних з цукровим діабетом, що включає лазерну доплерівську флоуметрію, який **відрізняється** тим, що досліджуються наступні показники:

загальний рівень мікроциркуляції (ПМ) в перфузійних одиницях (пф. о.);

амплітуда коливань кровотоку, зумовлених синтетичною та обмінною активністю ендотеліоцитів (Е), в пф. о.;

коефіцієнт варіації (Kv);

показник шунтування (ПШ);

резерв капілярного кровотоку (РКК), в %;

час напіввідновлення кровотоку після реактивної гіперемії (T1/2) в сек.;

причому:

зниження загального рівня мікроциркуляції (ПМ) менше 5 пф. о. свідчить про зменшення кровотоку через капілярне русло;

зростання показника ПШ більше 1,0 свідчить про те, що основний потік крові здійснюється по артеріоло-венулярних шунтах;

зниження амплітуди коливань кровотоку в ендотеліальному діапазоні (Е) менше 0,07 пф. о. та подовження часових показників (T1/2) реактивної гіперемії більше 14 сек. є проявами ендотеліальної дисфункції на рівні мікросудин;

зниження коефіцієнта варіації (Kv) менше 4,0 свідчить про переважання пасивних механізмів регуляції кровотоку в мікроциркуляторному руслі;

підвищення РКК більше 330 % свідчить про змінений вплив вегетативної нервової системи з переважанням симпатикотонії.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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