(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201900391 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.28

(22) Дата подачи заявки
2019.08.23

(51) Int. Cl. ***G01N 33/48*** (2006.01)
G01N 33/86 (2006.01)

(54) УСТРОЙСТВО И СПОСОБ ДЛЯ ЭКСПРЕСС-ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

(31) **2018130863**
(32) **2018.08.27**
(33) **RU**

(71) Заявитель:
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "МЕДНОРД-ТЕХНИКА" (ООО "МЕДНОРД-Т") (RU)

(72) Изобретатель:
Тютрин Иван Илларионович, Жуков Егор Леонидович, Слизевич Дмитрий Сергеевич (RU)

(74) Представитель:
Жуков Л.М. (RU)

(57) Изобретение относится к области медицины, конкретно к устройствам и способам экспресс-оценки функционального состояния системы гемостаза. В устройстве для экспресс-оценки состояния системы гемостаза, состоящем из измерительной камеры, электродов, соединенных с частотным генератором и блоком регистрации, измерительная камера и электроды размещены на основании картриджа, соединенного с блоком регистрации через разъем с помощью группы контактных электродов, причем измерительная камера расположена внутри пьезоэлектрического датчика, выполненного в виде полого цилиндра, снаружи которого расположен внешний электрод, разделенный симметричными прорезями на две равные части, одна часть которого является генератором, а вторая - приемником ультразвуковых колебаний, на внутренней поверхности измерительной камеры расположен внутренний электрод, центральный контакт которого встроен в корпус картриджа, также блок регистрации содержит систему питания, цифровой генератор сигналов, схему коррекции сигнала, микроконтроллер, плату усиления преобразования аналоговых сигналов, дисплей, клавиатуру, модуль Wi-Fi, USB-выход на компьютер, энергонезависимые часы, причем выход блока системы питания соединен со входом микроконтроллера, выход микроконтроллера соединен со входом дисплея, выход микроконтроллера соединен со входом цифрового генератора сигналов, также как и выход цифрового генератора сигналов соединен со входом микроконтроллера, выход цифрового генератора сигналов соединен со входом схемы коррекции сигнала, выход схемы коррекции сигнала соединен со входом картриджа, выход картриджа соединен со входом платы усиления, преобразования и декодирования аналоговых сигналов, выход платы усиления, преобразования и декодирования аналоговых сигналов соединен со входом микроконтроллера, выходы клавиатуры соединены со входами микроконтроллера, выходы энергонезависимых часов реального времени, модуля Wi-Fi, USB-выход на компьютер и дисплея соединены со входами микроконтроллера также, как и выходы микроконтроллера соединены со входами энергонезависимых часов реального времени, модуля Wi-Fi, USB-выход на компьютер и дисплея. В способе экспресс-оценки функционального состояния системы гемостаза, на пробу цельной крови, помещенную в измерительную камеру устройства по п.1, воздействуют ультразвуковыми колебаниями с частотой 150-160 кГц, после чего регистрируют эхокоагулограмму и через интервалы времени T1=0,3 мин, T2=2 мин, T3=4 мин, T4=5 мин определяют величину амплитудных показателей 0A1, 0A2, 0A3, A04 соответственно, угол наклона кривой между точками A_1 и A_2 - ∟α, расчитывают интегральный показатель: площадь сектора S, ограниченную с одной стороны отрезком кривой между точками A1 и A4 с другой осью абсциссы, далее с помощью программного обеспечения сравнивают их значения с референтными аналогичными значениями, определенными у здоровых добровольцев для различных возрастных групп и при увеличении интегрального показателя не менее чем на 20% определяют состояние гиперкоагуляции, а при его снижении не менее чем на 20% определяют состояние гипокоагуляции. Новые технические результаты - повышение эффективности способа, за счет возможности оперативного мониторинга процесса гемокоагуляции в режиме реального времени в исследуемых микрообъемах крови, повышение удобства и доступности исследования для пациента и врача.

201900391 A1

201900391 A1

МПК:G01N33/48

Устройство и способ для экспресс-оценки функционального состояния системы гемостаза

Область техники к которой относятся изобретения

Изобретение относится к области медицины, конкретно к устройствам и способам экспресс-оценки функционального состояния системы гемостаза.

Уровень техники.

Наибольшее значение функциональное состояние системы гемостаза имеет для поддержания нормального кровотока, предупреждения и купирования геморрагии, тромбозов, ишемий и инфарктов органов, защиты от диссеминации бактерий и токсинов из очагов поражения. В этом состоит важнейшее общебиологическое значение системы гемостаза и роль ее нарушений в патогенезе заболеваний [3].

Все перечисленное определяет высокую значимость гемостазиологических лабораторных исследований в медицинской практике. Особая важность контроля за состоянием свертывающей системы крови связана с активным применением в клинической практике современных высокоэффективных антикоагулянтов прямого и непрямого действия, антиагрегантов и тромболитиков. В этих случаях наибольший терапевтический эффект достигается в результате целенаправленной коррекции нарушений гемостаза [1, 3].

Для предотвращения тромботических осложнений, как при кардиологических заболеваниях так и при других нозологиях, большое значение уделяется антиагрегантной терапии, составляющими которой являются ингибиторы ЦОГ-1 тромбоцитов, блокаторы P_2Y_{12}-рецепторов, антагонисты GPIIb/IIIa-рецепторов, ингибиторы фосфодиэстеразы и т.д., применяемые в виде монотерапии, а также в виде двойной антиагрегантной терапии. Множество из проводимых исследований выявляют не только резистентность к получаемой антиагрегантной терапии, но также и извращенный ответ, проявляющийся повышением функциональной активности форменных элементов крови после приема антиагреганта. Вышеперечисленное диктует необходимость мониторинга эффективности применения антиагрегантов для профилактики развития тромботических осложнений на фоне длительной, а зачастую пожизненной, терапии.

Максимально ранняя и точная диагностика нарушений в системе гемостаза - фактор, от которого зависит своевременное лечение больного и начало профилактических мероприятий по предотвращению осложнений [3, 6].

Сложность исследования состояния системы гемостаза объясняется тем, что эта система обладает высокой биологической вариабельностью и нестабильностью ее факторов, сложностью вычленения определяемого параметра из каскада взаимосвязанных реакций, невозможностью, во многих случаях, прямых измерений концентраций, а также способностью методической и инструментальной унификации [3].

На сегодняшний день существует широкий спектр методов, позволяющих оценить функциональное состояние свертывающей системы крови. Однако, чтобы получаемая информация имела высокую диагностическую значимость, необходим правильный выбор набора тестов, зачастую требующих производить специальные, уточняющие исследования. Развернутое же исследование всех звеньев гемостаза громоздко и трудоемко, требует больших количеств крови обследуемого, недостаточно оперативно и носит преимущественно исследовательский, а не прикладной характер. [2, 3, 4].

Стремление к более экономному, целенаправленному и оперативному исследованию системы гемостаза вполне понятно и оправданно. В этом плане преимущества могут иметь методы графической регистрации процессов свертывания крови и фибринолиза.

Известен способ оценки функционального состояния системы гемостаза [RU№2282855 C2,опубл 10.10.2005].Способ включает измерение электропроводности крови при пропускании через нее тока, запись электрокоагулограммы и определение по ней хронометрических и амплитудных характеристик, при этом, пробу крови помещают в термостатированную ячейку, погружают в нее пластинчатые электроды, соединенные с частотным генератором и блоком регистрации, и измеряют электропроводность крови при пропускании через нее переменного тока с частотой 200 Гц, далее по полученному изображению функциональной кривой электрокоагулограммы определяют показатели: t_1 - время, прошедшее от поступления порции крови в кювету до изменения амплитуды функциональной кривой в сторону ее уменьшения на 20 относительных единиц проводимости, t_2 - время снижения амплитуды функциональной кривой на 100 ед., Т - время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка и $K=(t_2-t_1)/100$ - интенсивность тромбинообразования, сравнивают их значения с нормой, и при снижении величины показателей относительно нормы определяют состояние гиперкоагуляции, при повышении величины показателей относительно нормы определяют состояние гипокоагуляции.

Недостатком способа является то, что при проведении исследования функционального состояния системы гемостаза данным способом используют большие объемы крови, а регистрация процесса длительностью до 100 минут не позволяет отслеживать процесс гемокоагуляции в режиме реального времени.

Известен способ экспресс-оценки состояния системы гемостаза [патентRU№2413954,10.03.2011],заключающийся в измерение электропроводности крови при пропускании через нее переменного тока с частотой 200 Гц, запись электрокоагулограммы и определение по ней хронометрических и амплитудных характеристик: А - амплитуда снижения функциональной кривой, мВ; Т - время снижения амплитуды функциональной кривой до минимального значения в минутах, при этом пробу крови помещают в капилляр, в стенках которого размещены электроды, соединенные с частотным генератором и регистрирующим блоком, измеряют электропроводность крови и по полученному изображению функциональной кривой оценивают показатель интенсивности активации процесса свертывания крови А/Т, при значениях А/Т, равных 3-5, оценивают состояние гемостаза как норма, при значениях А/Т менее 3 определяют гипокоагуляцию, а при значениях А/Т более 5-гиперкоагуляцию.

Устройство для оценки состояния системы гемостаза состоит из термостатированной ячейки и пластинчатых электродов, соединенных с частотным генератором и блоком регистрации.

Данные способ и устройство являются наиболее близкими к заявленным и выбраны в качестве прототипов.

Недостатком прототипа является то, что при проведении исследования функционального состояния системы гемостаза данным способом, на точность метода влияет белковый состав крови (фибриноген, альбумины, глобулины и др.); адсорбция которых на электродах существенно влияет на характер кривой электрокоагулограммы и соответственно на точность измерений.

Задачей данных изобретений является повышение эффективности способа, за счет возможности оперативного мониторинга процесса гемокоагуляции в режиме реального времени в исследуемых микрообъемах крови, повышение удобства и доступности исследования для пациента и врача.

Задача изобретений достигается тем, что в устройстве для экспресс-оценки состояния системы гемостаза, состоящем из измерительной камеры, электродов, соединенных с частотным генератором и блоком регистрации, измерительная камера и электроды размещены на основании картриджа, соединенного с блоком

регистрации через разъем, с помощью группы контактных электродов, причем, измерительная камера расположена внутри пъезоэлектрического датчика выполненного в виде полого цилиндра, снаружи которого расположен внешний электрод, разделенный симметричными прорезями на две равные части, одна часть которого является генератором, а вторая - приемником ультразвуковых колебаний, на внутренней поверхности измерительной камеры расположен внутренний электрод, центральный контакт которого встроен в основание картриджа, блок регистрации содержит систему питания, цифровой генератор сигналов, схему коррекции сигнала, микроконтроллер, плату усиления преобразования аналоговых сигналов, дисплей, клавиатуру, модуль Wi Fi, USB - выход на компьютер, энергонезависимые часы, причем выход блока системы питания соединен со входом микроконтроллера, выход микроконтроллера соединен со входом дисплея, выход микроконтроллера соединен со входом цифрового генератора сигналов, также, как и выход цифрового генератора сигналов соединен со входом микроконтроллера, выход цифрового генератора сигналов соединен со входом схемы коррекции сигнала, выход схемы коррекции сигнала соединен со входом картриджа, выход картриджа соединен со входом платы усиления, преобразования и декодирования аналоговых сигналов, выход платы усиления, преобразования и декодирования аналоговых сигналов соединен со входом микроконтроллера, выходы клавиатуры соединены со входами микроконтроллера, выходы энергонезависимых часов реального времени, модуля Wi-Fi, USB выход на компьютер и дисплея соединены со входами микроконтроллера также, как и выходы микроконтроллера соединены со входами энергонезависимых часов реального времени, модуля Wi-Fi, USB выход на компьютер и дисплея.

В способе экспресс-оценки функционального состояния системы гемостаза, включающем помещение пробы крови в измерительную камеру, воздействие на неё физическим фактором и регистрацию хронометрических и амплитудных характеристик крови, на пробу цельной крови, помещенную в измерительную камеру вышеописанного устройства (по п.1), воздействуют ультразвуковыми колебаниями с частотой 150-160 КГц, после чего, регистрируют эхокоагулограмму и через интервалы времени Т1=0х,3мин, Т2=2 минуты, Т3=4 минуты, Т4=5 минут определяют величину амплитудных показателей 0А1,0А2,0А3,А04 соответственно, угол наклона кривой между точками A_1 и A_2 - $\angle\alpha$ и интегральный показатель: площадь сектора S, ограниченную с одной стороны отрезком кривой между точками А1 и А4 с другой осью абсциссы, далее с помощью программного обеспечения сравнивают их значения с референтными аналогичными значениями, определенными

у здоровых добровольцев для различных возрастных групп и при увеличении интегральных показателей не менее, чем на 20% - определяют состояние гиперкоагуляции, а при снижении амплитудных и интегральных показателей не менее, чем на 20% – определяют состояние гипокоагуляции.

Новым в устройстве является то, что измерительная камера и электроды размещены на основании картриджа, соединенного с блоком регистрации через разъем, с помощью группы контактных электродов, причем, измерительная камера расположена внутри пъезоэлектрического датчика выполненного в виде полого цилиндра, снаружи которого расположен внешний электрод, разделенный симметричными прорезями на две равные части, одна часть которого является генератором, а вторая - приемником ультразвуковых колебаний, на внутренней поверхности цилиндра расположен внутренний электрод, центральный и боковые контакты встроены в основание картриджа и закреплены на его основании, блок регистрации содержит систему питания, цифровой генератор сигналов, схему коррекции сигнала, микроконтроллер, плату усиления преобразования аналоговых сигналов, дисплей, клавиуатуру, модуль Wi Fi ,USB выход на компъютер, энергонезависимые часы, причем выход блока системы питания соединен со входом микроконтроллера, выход микроконтроллера соединен со входом дисплея, выход микроконтроллера соединен со входом цифрового генератора сигналов, также, как и выход цифрового генератора сигналов соединен со входом микроконтроллера, выход цифрового генератора сигналов соединен со входом схемы коррекции сигнала, выход схемы коррекции сигнала соединен со входом картриджа, выход картриджа соединен со входом платы усиления, преобразования и декодирования аналоговых сигналов, выход платы усиления, преобразования и декодирования аналоговых сигналов соединен со входом микроконтроллера, выходы клавиатуры соединены со входами микроконтроллера, выходы энергонезависимых часов реального времени, модуля Wi-Fi, USB выход на компьютер и дисплея соединены со входами микроконтроллера также, как и выходы микроконтроллера соединены со входами энергонезависимых часов реального времени, модуля Wi-Fi, USB выход на компьютер и дисплея.

Новым в способе является то, что на пробу цельной крови помещенную в измерительную камеру устройства по п.1 воздействуют ультразвуковыми колебаниями с частотой 150-160 КГц, после чего регистрируют эхокоагулограмму через интервалы времени Т1=0,3мин, Т2=2 минуты, Т3=4 минуты, Т4=5 минут, определяют амплитудные показатели 0А1,0А2,0А3,А0 соответственно, угол наклона кривой между точками A_1 и A_2 - $\angle\alpha$, рассчитывают интегральный показатель:

площадь сектора S, ограниченную с одной стороны отрезком кривой между точками A1 и A4 с другой осью абсциссы, далее с помощью программного обеспечения сравнивают его значения с аналогичным референтными значениями, определенными у здоровых добровольцев для различных возрастных групп и при увеличении интегрального показателя не менее чем на 20% - определяют состояние гиперкоагуляции, а при снижении интегрального показателя не менее чем на 20% – определяют состояние гипокоагуляции.

Существенные признаки технических решений проявили в заявляемой совокупности новые свойства, явным образом не вытекающие из уровня техники в данной области и неочевидные для специалиста.

Идентичной совокупности признаков, характеризующих способ и устройство для экспресс-оценки системы гемостаза не обнаружено в патентной и научно-медицинской литературе.

Экспериментальные и клинические исследования подтвердили, что предлагаемые способ для экспресс-диагностики и устройство для его осуществления могут быть использованы в практическом здравоохранении для коррекции гемокоагуляционных расстройств и повышения качества лечения и жизни пациентов.

Предлагаемое устройство для экспресс-диагностики системы гемостаза иллюстрируется чертежами, представленными на Фигурах 1-3.

На Фигуре 1 изображен картридж устройства для экспресс-оценки системы гемостаза, где пьезокерамический ультразвуковой датчик цилиндрической формы (ПКД) - 1, измерительная камера - 2, внешний электрод 4 разделен на две равные половины на генератор ультразвуковых колебаний – 4.1 и приемник ультразвуковых колебаний – 4.2, внутренний электрод ПКД 5 расположен на основании 3 корпуса картриджа; контактная группа для коммутации 6; центральный контакт 7; боковой контакт 8.

На Фигуре 2 приведен общий вид устройства для экспресс-диагностики системы гемостаза в сборе, где дисплей для отображения результатов -9; USB-выход для зарядки/соединения с ПК 10; паз для помещения картриджа 11; блок регистрации для экспресс-оценки состояния системы гемостаза 12; клавиатура 13.

На Фигуре 3 приведена блок-схема устройства для экспресс-оценки состояния системы гемостаза,

Измерительная камера 2 размещена внутри пъезокерамического ультразвукового датчика 1 выполненного в виде полого цилиндра на наружной поверхности которого расположен внешний электрод 4, разделенный симметричными прорезями на две равные части, одна часть которого является генератором

ультразвуковых колебаний 4.1, а вторая - приемником ультразвуковых колебаний 4.2, а на внутренней поверхности цилиндра расположен внутренний электрод 5, соединенный с центральным контактом 7, встроенным в основание 3 картриджа. Микроконтроллер блока регистрации 12, содержит программное обеспечение, для обработки результатов исследований и связывает в единое целое все части устройства: систему питания – обеспечивающую подачу напряжения на все элементы устройства: цифровой генератор сигналов (Фигура 3) генерирующий сигнал заданной частоты (F=150-160кГц), подаваемый на пьезокерамический ультразвуковой датчик 1 (Фигура 1); схему коррекции сигнала; плату усиления-преобразования аналоговых сигналов – принимающую сигнал от пьезокерамического ультразвукового датчика и передающую информацию уже в цифровом виде на микроконтроллер дисплей – для отображения результатов; клавиатуру – связанную напрямую с микроконтроллером, и позволяющую включать/выключать устройство, запускать/останавливать исследование; модуль Wi-Fi для возможности связи с ПК и получения деталей исследования; USB выход для зарядки/подключения к ПК; энергонезависимые часы для четкой фиксации времени и даты каждого исследования (Фигура 3).

Способ осуществляют следующим образом.

Пробу цельной капиллярной крови в объеме около 30 мкл помещают в измерительную камеру 2 ПКД 1, картриджа, картридж вставляют в разъем 11 блока регистрации, воздействуют ультразвуковыми колебаниями с частотой 150-160 КГц, после чего регистрируют эхокоагулограмму и через интервалы времени Т1=0,3мин, Т2=2 минуты, Т3=4 минуты, Т4=5 минут определяют амплитудные показатели 0А1,0А2,0А3,А04 соответственно, угол наклона кривой между точками A_1 и A_2 - ∟α и рассчитывают интегральный показатель: площадь сектора S, ограниченную с одной стороны отрезком кривой между точками А1 и А4 с другой осью абсциссы, далее с помощью программного обеспечения сравнивают их значения с аналогичными референтными значениями, определенными у здоровых добровольцев для различных возрастных групп и при увеличении интегрального показателя не менее, чем на 20% - определяют состояние гиперкоагуляции, а при снижении не менее, чем на 20% – определяют состоянии гипокоагуляции.

Предлагаемое устройство для экспресс-оценки системы гемостаза работает следующим образом.

Схема контроля процесса заряда и разряда встроенного аккумулятора работает постоянно, не зависимо от того, включены ли основные узлы устройства. При подключении внешнего зарядного устройства к прибору, данная схема обеспечивает

зарядку аккумулятора до максимального уровня, после чего останавливает этот процесс, даже если зарядное устройство ещё подключено, чтобы аккумулятор не вышел из строя. При потреблении энергии от аккумулятора, данная схема следит, за тем, чтобы не произошёл разряд аккумулятора ниже определённого значения, что тоже приведёт к выходу его из строя. При достижении минимально допустимого значения уровня заряда аккумулятора, схема его контроля отключает потребление от него.

Если уровень заряда аккумулятора больше минимально допустимого значения, всегда работает и схема формирования вторичного стабилизированного напряжения, которое питает все остальные узлы прибора. В выключенном состоянии устройства это напряжение подаётся только на микроконтроллер 15, который находится в «спящем» режиме, потребляя очень мало энергии. Данный режим пониженного энергопотребления микроконтроллера 15 в совокупности с малопотребляющей схемой питания обеспечивает длительное нахождение прибора в отключенном состоянии без разряда встроенного аккумулятора.

Также, постоянно работает и схема часов реального времени 20, обеспечивая правильный счёт астрономических цифровых часов, включая дату, месяц, год (с коррекцией високосных годов) и день недели. Для обеспечения непрерывности счёта времени, в данном узле предусмотрено наличие миниатюрной батарейки. Это позволяет цифровым часам работать не сбиваясь всегда, даже при отключении встроенного в прибор аккумулятора. Это позволяет пользователю не вводить постоянно дату и время, а лишь иногда проводить их коррекцию, если разница времени станет существенной. Таким образом, микроконтроллер15 во время работы всегда получает точные данные о дате и времени, которые используются для записи в память о периодах проводимых исследований.

При нажатии на клавиатуре управления кнопки включения, микроконтроллер переходит в основной режим работы, и подключает питание на дисплей 9. При необходимости в темное время суток может быть дополнительно включена подсветка дисплея. Используя клавиатуру13, пользователь может выбирать режимы работы. Просматривать предыдущие, сохранённые в энергонезависимой памяти, результаты либо начать новое исследование.

После выбора пользователем в меню прибора режима проведения нового исследования, микроконтроллер 15 устанавливает режим работы цифрового генератора сигнала 16 таким образом, чтобы тот выдавал сигнал требуемой формы (синусоидальный)

и частоты. Далее, этот сигнал преобразуется по амплитуде схемой коррекции сигнала 17 и подаётся на разъём, к которому подключен картридж 3. Ответный сигнал с картриджа3 принимается отдельной частью схемы, которая производит последовательно операции по его усилению и преобразованию из переменного в постоянное значение напряжения. Полученное постоянное напряжение, пропорциональное вязкости крови внутри картриджа 3, подаётся на аналоговый вход микроконтроллера 15, который производит его оцифровку. Накопленные за определённый временной интервал значения измеренного сигнала сохраняются в энергонезависимой памяти контроллера. Одновременно, микроконтроллер15 проводит анализ изменения амплитуды сигнала от времени, и используя заложенный в него алгоритм вычисляет требующиеся показатели свёртываемости крови, отображая их на дисплее 9. По истечении отведённого на исследование времени, прибор отключает схемы формирования и анализа сигнала, а данные об исследовании сохраняются в его памяти. Для экономии энергии аккумулятора, предусмотрено автоматическое отключение устройства, если пользователь долгое время не производит любых действий с ним.

Если прибор подключен к компьютеру проводным соединением через разъём USB 10, то помимо зарядки от компьютера, возможно наблюдение за проведением исследования в режиме реального времени. При запуске на компьютере специальной программы например в её окне будет рисоваться график процесса свёртываемости крови во времени и будут выводиться соответствующие расчётные параметры этого процесса.

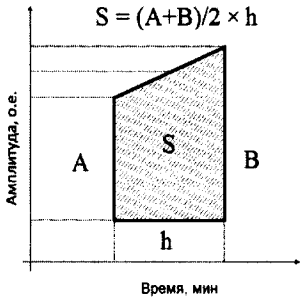
В устройстве предусмотрено наличие беспроводного подключения к компьютеру или ноутбуку через интерфейс Wi-Fi 19. Однако, в связи с тем, что данный модуль в приборе потребляет довольно много энергии, во избежание быстрого разряда аккумулятора, процесс получения данных от прибора другой. В реальном времени смотреть данные от прибора он не позволяет. Wi-Fi используется прибором, чтобы пользователь мог подключиться без проводов к ПК и быстро передать туда данные о нескольких последних исследованиях. После этого возможен их просмотр и анализ в программе на компьютере, а питание модуля беспроводного интерфейса в приборе отключается.

После записи эхокоагулограммы, определяют показатели согласно формуле изобретения, которые обрабатывают с использованием программного обеспечения, с помощью которого сравнивают полученные значения с референтными показателями здоровых лиц и при увеличении интегрального показателя не менее, чем на 20% -

определяют состояние гиперкоагуляции, а при снижении не менее, чем на 20% – определяют состоянии гипокоагуляции.

Вычисление площади под кривой производят, например, с помощью метода трапеций. Каждый график из программы ИКС-Гемо3 можно сохранить в формате Excel (Фигура 4), где он сохраниться в виде двух столбиков координат X и Y. Где X –это время, а Y – амплитуда.

Зная, формулу нахождения площади трапеции,



где $A=Y_n$, $B=Y_{n+1}$, а высота h равняется 0,1 соответственно $S_1=0,5*(B3+B2)*0,1$

Вставляем в столбец «С» (Фигура 5) в данную формулу и суммировав получившиеся значения ($\sum S_n$), получаем значение площади под кривой эхокоалуграммы.

Итоговая формула расчета площади под кривой.

$$S^2 = \sum_{x_1}^{x_n} S_n = \sum_{x_1}^{x_n} \frac{Y_n + Y_{n+1}}{2} \times (X_{n+1} - X_n) = \sum_{x_1}^{x_n} \frac{Y_n + Y_{n+1}}{2} \times 0.1$$

[7, 8]

Примеры на осуществление способа

Пример 1. Условно здоровый доброволец Д. 28 лет, одновременно произведен забор венозной крови в вакутейнер для проведения клоттинговых тестов, забор венозной крови инсулиновым шприцем для проведения пьезотромбоэластографии и забор капиллярной крови для проведения эхокоагулограммы (Фигура 6).

Получены следующие результаты.

Показатели коагулограммы: АЧТВ – 32; ПВ – 12; Фибриноген – 3,2; D-димер - 380.

Показатели НПТЭГ: ИКК – 15,7; КТА -36; Т3 – 7,4; ИКД – 35; ИПС – 17,3; Т5 – 37.

Заключение: Показатели соответствуют норме условно здорового человека.

Дополнительно проведенные исследования с использованием предлагаемого способа и устройства отклонений функциональнго состояния гемостаза от нормы не выявили.

Показатели Эхокоагулограммы: А2 – 228; А3 – 352; А4 – 376; ∟α – 30^0; S1 – 54.

Данные эхокоагулограммы соответствуют данным, полученным у 15 условно здоровых добровольцев (Таблица 1) с помощью пьезотромбоэластографии.

Пример 2. Пациентка Т. 26 лет, (Тромбофилия, MTHFR-гомозигота, Лейденская мутация(FV)), прегравидарный этап, одновременно был произведен забор венозной крови в вакутейнер для проведения клоттинговых тестов, забор венозной крови инсулиновым шприцем для проведения пьезотромбоэластографии и забор капиллярной крови для проведения исследований с помощью предлагаемого способа путем регистрации эхокоагулограммы.

Получены следующие данные:

1. Показатели коагулограммы: АЧТВ – 24; ПВ – 9; Фибриноген – 4,6; D-димер - 480

2.Показатели НПТЭГ: ИКК – 17; КТА -66; Т3 – 5,2; ИКД – 78; ИПС – 27,3; Т5 – 39,7

Заключение: Показатели соответствуют состоянию гиперкоагуляции.

Дополнительно проведено исследование согласно предлагаемому способу

Получены показатели эхокоагулограммы: А2 – 350; А3 – 390; А4 – 396; $\angle\alpha - 40^0$; S2–68, S1 (норма) - 54. По результату исследования значение величин интегрального показателя на 25,93% выше нормы.

Заключение: Показатели соответствуют состоянию гиперкоагуляции.

По результатам исследований было принято решение о назначении гепарина подкожно.

Через 1 час после подкожного введения 5000 ЕД гепарина повторно произвели все тесты.

На Фигуре 7 изображены эхокоагулограммы До и После назначения гепарина, на Фигуре 7 представлены НПТЭГ До и После назначения гепарина.

Показатели коагулограммы: АЧТВ – 44; ПВ – 12; Фибриноген –3.18; D-димер -382.

Показатели НПТЭГ: ИКК – 10,5; КТА -15; Т3 – 15,6; ИКД – 15,7; ИПС – 10,9; Т5 – 66,9.

Показатели эхокоагулограммы: А2 – 190; А3 – 290; А4 – 295; $\angle\alpha - 23^0$; S2 – 41; S1-68 (базальный уровень).

Заключение: По результатам исследований выявлено снижение величины интегрального показателя (S2) на 40%. Выраженный эффект гипокоагуляции.

Пример 3. Пациентка С. 29 лет, (Прегравидарная антикоагулятная терапия НМГ (Клексан 0,4 [4000 МЕ]), одновременно был произведен забор венозной крови в вакутейнер для проведения клоттинговых тестов, забор венозной крови инсулиновым шприцем для проведения пьезотромбоэластографии и забор капиллярной крови для

проведения исследований с помощью предлагаемого способа путем регистрации эхокоагулограммы.

Получены следующие данные:

1. Показатели коагулограммы: АЧТВ – 46; ПВ – 14; Фибриноген – 2,8; D-димер - 240

2.Показатели НПТЭГ: ИКК – 6; КТА -14; Т3 – 18; ИКД – 14; ИПС – 9,6; Т5 – 7,0

Заключение: Показатели соответствуют состоянию **гипокоагуляции**.

Дополнительно проведено исследование согласно предлагаемому способу (Фигура 8).

Получены показатели эхокоагулограммы: А2 – 140; А3 – 220; А4 – 220; $\angle\alpha$ – 19^0; S2–41, S1 (норма) - 54. По результату исследования значение величин интегрального показателя S2 на 24% ниже нормы S1.

Заключение: Показатели соответствуют состоянию гипокоагуляции

Предлагаемый способ экспресс-оценки состояния системы гемостаза и устройство для его осуществления разработаны на основании анализа результатов серий экспериментальных и клинических исследований, в материалы которых включены пациенты, принимающие препараты и группы условно здоровых добровольцев. Для проведения оценки состояния системы гемостаза был подобран физический фактор-воздействие на пробу цельной крови ультразвуковыми колебаниями, а также режим воздействия-150-160КГц, который позволяет получить точные результаты и предотвратить налипание элементов крови на стенки измерительной камеры. Также разработано устройство позволяющее проводить исследования с использованием воздействия ультразвуковых колебаний на пробу крови и получать достоверные диагностические показатели..

Преимуществом предлагаемого способа с применением оригинального устройства является возможность использования микрообъемов капиллярной крови (около 30мкл), помещенных в измерительную камеру ПКД и проведение быстрой оценки состояния протеолитического этапа фибриногенеза (инициация, амплификация, пропагация) в режиме реального времени выявление расстройства системы гемостаза, возможность незамедлительно проводить коррекцию антиагрегантной и антикоагулянтной терапии (доза/дискретность). Учитывая масштабы применения антиагрегантов и антикоагулянтов для коррекции нарушений свертывающей системы крови при различных заболеваниях не трудно представить огромную потребность практического здравоохранения в использовании удобных, малогабаритных устройств, доступных и простых в использовании.

Источник информации, принятые во внимание при составлении описания:

1. Описание изобретения к патенту № 2413954. Способ оценки функционального состояния системы гемостаза. И.И.Тютрин, А.И.Стеценко, В.В.Удут, С.А.Грибов, Т.А.Семиглазова, М.А.Соловьев, Е.В.Бородулина. Опубликован: 10.03.2011 Бюл. № 7

2. Описание изобретения к патенту № 2282855. Способ оценки функционального состояния системы гемостаза. И.И.Тютрин, В.О.Сорокожердиев, Ю.А.Овсянников, М.Н.Шписман, В.Е.Шипаков, М.Б.Цыренжапов. Опубликован: 27.08.2006. Бюл. №24

3. Описание изобретения к патенту № 2216745. Способ дифференцированной оценки гемостаза у недошенных новорожденных. Е.В.Михалев, С.П.Ермоленко, Г.П.Филиппов. Опубликован 20.11.2003.

4. Описание изобретения к патенту № 2063037. Способ оценки функционального состояния системы гемостаза. И.И.Тютрин, А.Н.Паршин, О.Ю.Пчелинцев. Опубликован 27.06.1996.

5. Описание изобретения к патенту № 2109297. Способ определения функционального состояния системы гемостаза. Г.В.Коршунов, А.Г.Коршунов, Д.М.Пучиньян. Опубликован 20.04.1998.

6. Заболотских И.Б. и др. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. / Практическая медицина, 2008, 333 с. [найдено в Интернет: http://www.hemostas.ru].

7. Математический анализ: интегралы: учебное пособие /А.А.Туганбаев. — Флинта, 2017. —76 с.

8. Волков В. Б. Понятный самоучитель Excel 2010. — СПб.: Питер, 2010. — 256 с.]

Приложение

Фигура 1. Картридж устройства для экспресс-оценки функционального состояния системы гемостаза

1. Пъезокерамический ультразвуковой датчик (в разрезе);

2. Измерительная камера;

3. Корпус картриджа;

4. Внешний электрод;

4.1 .Генератор ультразвуковых колебаний;

4.2. Приемник ультразвуковых колебаний;

5. Внутренний электрод;

6. Контактная группа для коммутации;

7. Центральный контакт;

8. Боковой контакт.

Фигура 2. Устройство для экспресс-оценки функционального состояния системы гемостаза(общий вид)

1. Пъезокерамический ультразвуковой датчик(указать распил)

9. Дисплей для отображения результатов;

10. USB-выход для зарядки/соединения с ПК;

11. Разъем для помещения картриджа;

12. Блок регистрации для экспресс-оценки состояния системы гемостаза;

13. Клавиатура.

Фигура 3. Блок-схема устройства для экспресс-оценки функционального состояния системы гемостаза

Фигура 4. Таблица для расчета интегрального показателя

Фигура 5. Таблица для расчета интегрального показателя

Фигура 6. Эхокоагулограммы нормокоагуляция

Фигура 7. Эхокоагулограммы до подкожного введения 5000ЕД гепарина и через 60 минут после введения(к примеру гиперкоагуляции).

Фигура 8. Эхокоагулограмма гипокоагуляция

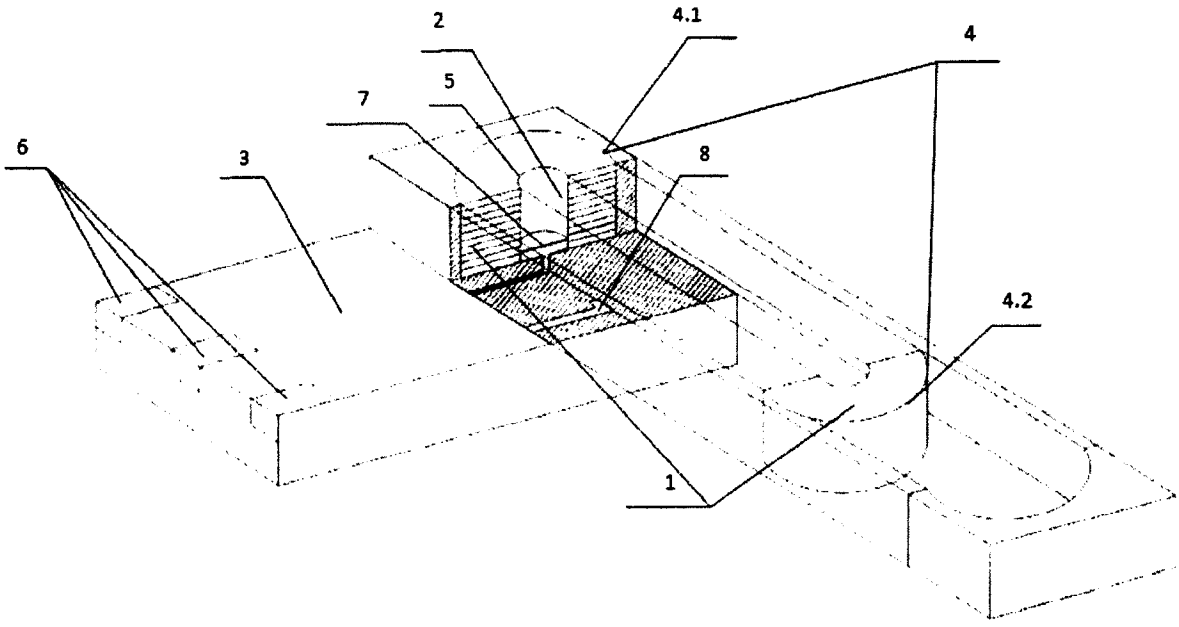
Таблица 1. Показатели 15 условно здоровых добровольцев

Формула изобретения

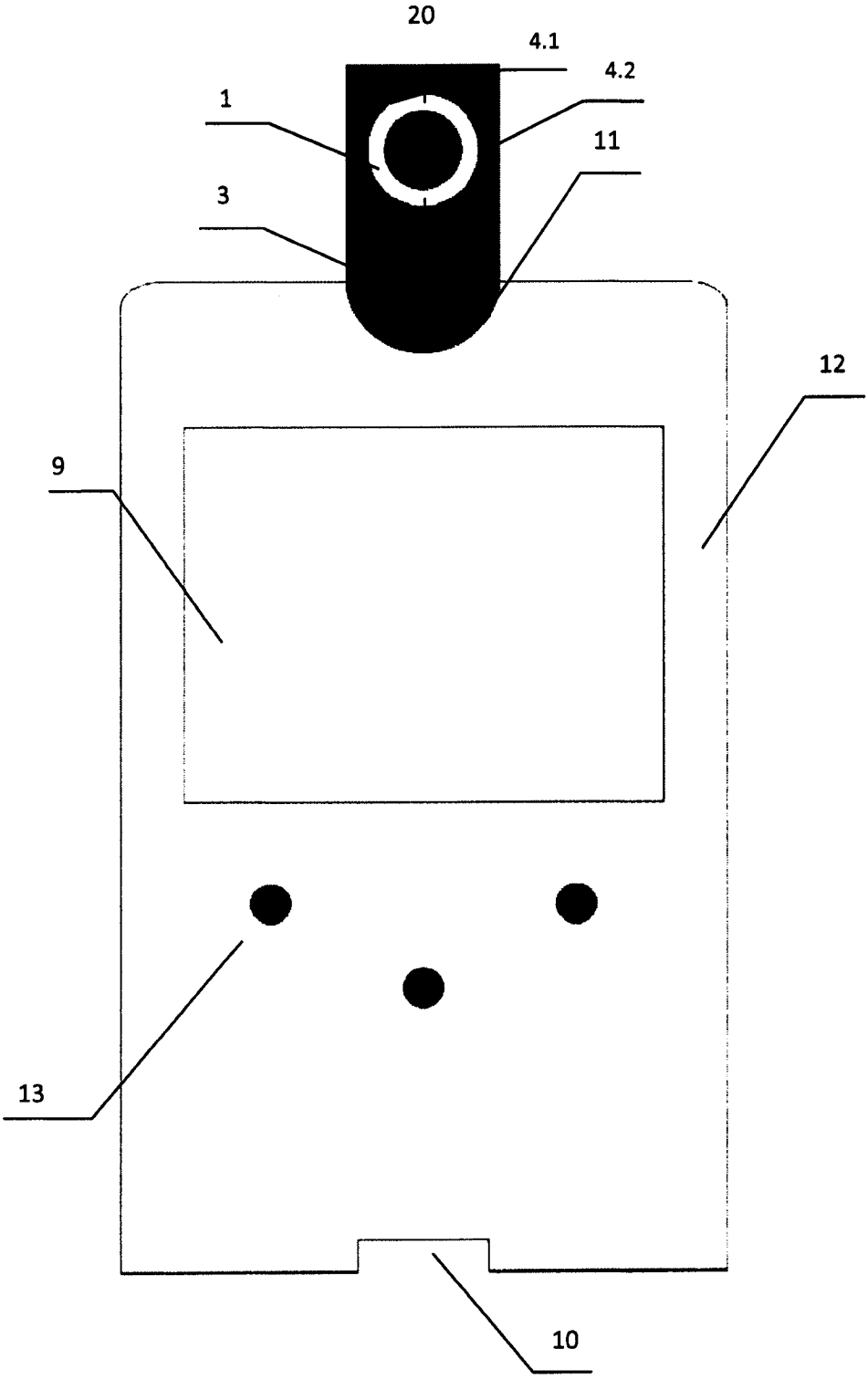
1.Устройство для экспресс-оценки состояния системы гемостаза, состоящее из измерительной камеры, электродов, соединенных с частотным генератором и блоком регистрации, отличающееся тем, что измерительная камера и электроды размещены на основании картриджа, соединенного с блоком регистрации через разъем с помощью группы контактных электродов, причем, измерительная камера расположена внутри пъезоэлектрического датчика выполненного в виде полого цилиндра, снаружи которого расположен внешний электрод, разделенный симметричными прорезями на две равные части, одна часть которого является генератором, а вторая - приемником ультразвуковых колебаний, на внутренней поверхности измерительной камеры расположен внутренний электрод, центральный контакт которого встроен в корпус картриджа, также, блок регистрации содержит систему питания, цифровой генератор сигналов, схему коррекции сигнала, микроконтроллер, плату усиления преобразования аналоговых сигналов, дисплей, клавиатуру, модуль Wi Fi, USB - выход на компьютер, энергонезависимые часы, причем выход блока системы питания соединен со входом микроконтроллера, выход микроконтроллера соединен со входом дисплея, выход микроконтроллера соединен со входом цифрового генератора сигналов, также, как и выход цифрового генератора сигналов соединен со входом микроконтроллера, выход цифрового генератора сигналов соединен со входом схемы коррекции сигнала, выход схемы коррекции сигнала соединен со входом картриджа, выход картриджа соединен со входом платы усиления, преобразования и декодирования аналоговых сигналов, выход платы усиления, преобразования и декодирования аналоговых сигналов соединен со входом микроконтроллера, выходы клавиатуры соединены со входами микроконтроллера, выходы энергонезависимых часов реального времени, модуля Wi-Fi, USB выход на компьютер и дисплея соединены со входами микроконтроллера также, как и выходы микроконтроллера соединены со входами энергонезависимых часов реального времени, модуля Wi-Fi, USB выход на компьютер и дисплея.

2.Способ экспресс-оценки функционального состояния системы гемостаза, включающий помещение пробы крови в измерительную камеру, воздействие на неё физическим фактором и регистрацию хронометрических и амплитудных характеристик крови, отличающийся тем, что на пробу цельной крови, помещенную в измерительную камеру устройства по п.1, воздействуют ультразвуковыми колебаниями с частотой 150-160 КГц, после чего, регистрируют эхокоагулограмму и через интервалы времени Т1=0,3мин, Т2=2 минуты, Т3=4 минуты, Т4=5 минут

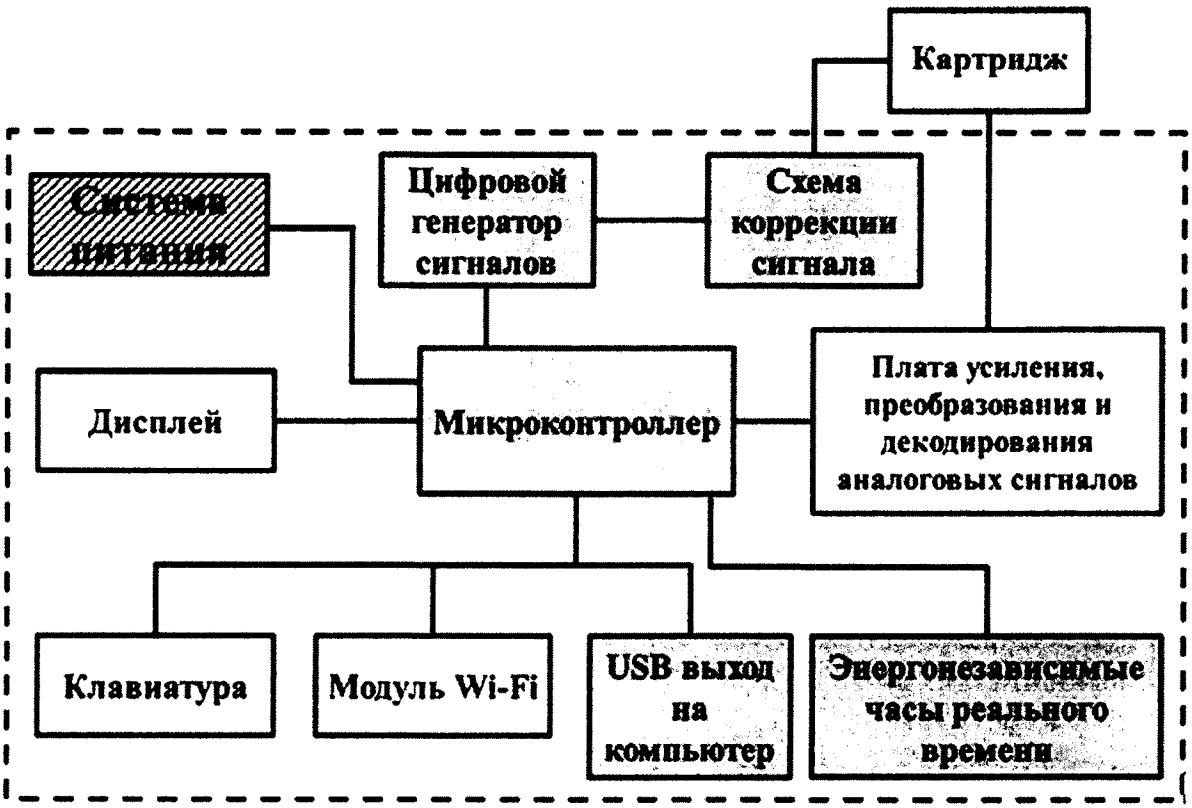
определяют величину амплитудных показателей 0A1,0A2,0A3,A04 соответственно, угол наклона кривой между точками A_1 и A_2 - $\angle\alpha$, расчитывают интегральный показатель: площадь сектора S, ограниченную с одной стороны отрезком кривой между точками A1 и A4 с другой осью абсциссы, далее с помощью программного обеспечения сравнивают их значения с референтными аналогичными значениями, определенными у здоровых добровольцев для различных возрастных групп и при увеличении интегрального показателя не менее, чем на 20% - определяют состояние гиперкоагуляции, а при его снижении не менее, чем на 20% – определяют состояние гипокоагуляции.



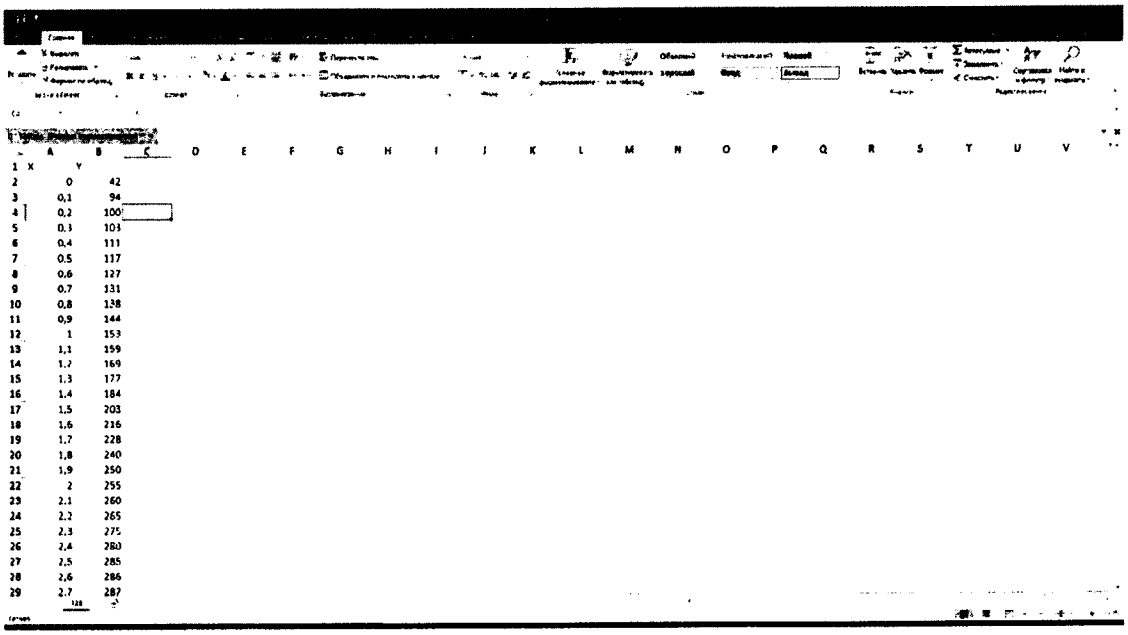
Фигура 1.



Фигура 2.

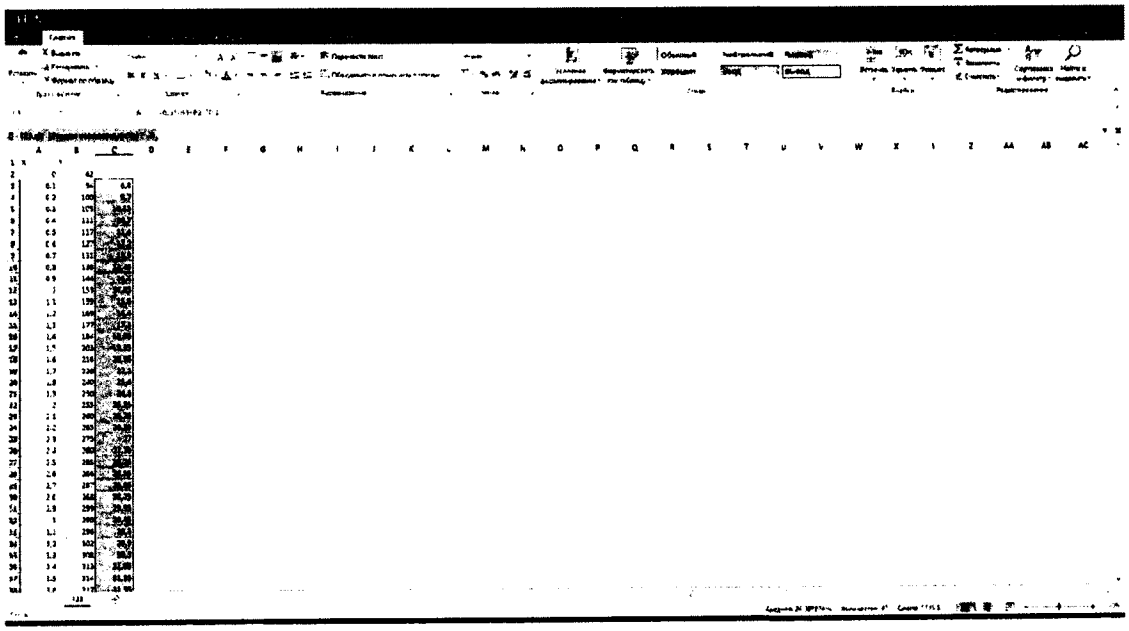

Картридж
Система питания
Цифровой генератор сигналов
Схема коррекции сигнала
Дисплей
Микроконтроллер
Плата усиления, преобразования и декодирования аналоговых сигналов
Клавиатура
Модуль Wi-Fi
USB выход на компьютер
Энергонезависимые часы реального времени

Фигура 3.

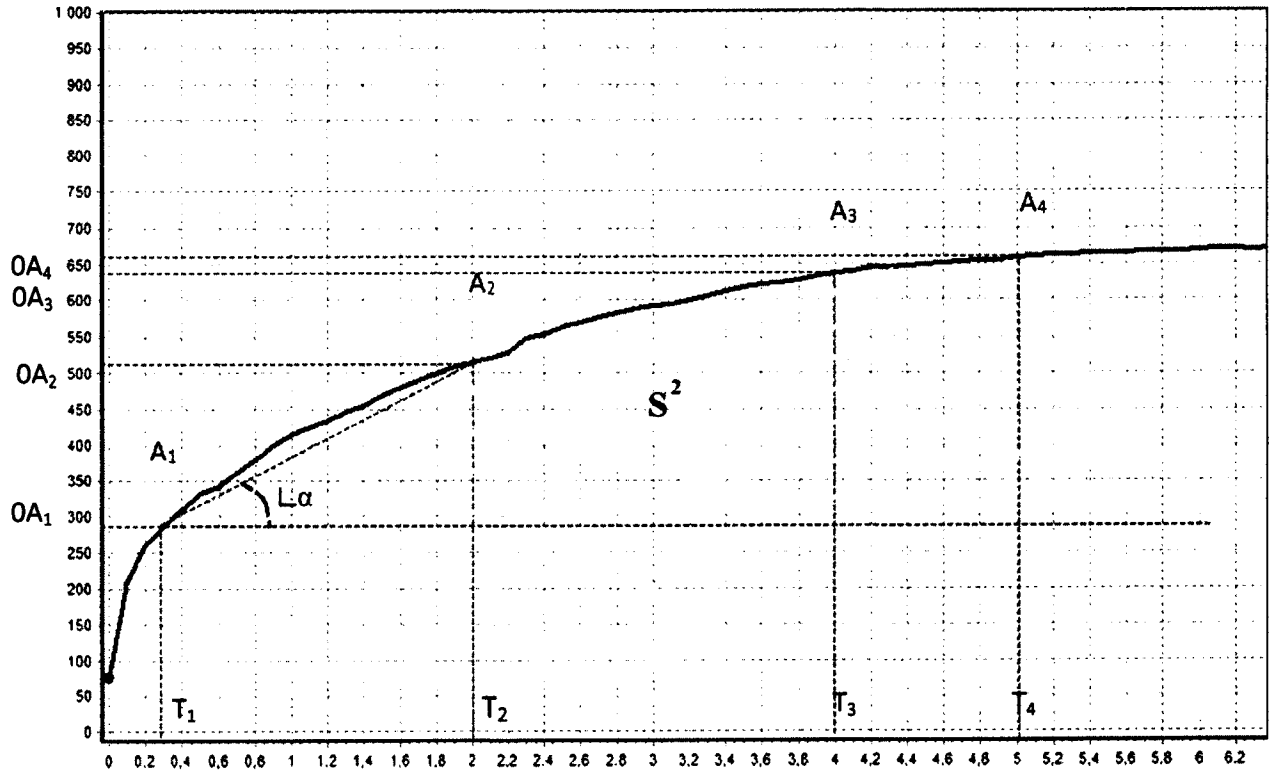


	A	B	C
1	X	Y	
2	0	42	
3	0,1	94	
4	0,2	100	
5	0,3	103	
6	0,4	111	
7	0,5	117	
8	0,6	127	
9	0,7	131	
10	0,8	138	
11	0,9	144	
12	1	153	
13	1,1	159	
14	1,2	169	
15	1,3	177	
16	1,4	184	
17	1,5	203	
18	1,6	216	
19	1,7	228	
20	1,8	240	
21	1,9	250	
22	2	255	
23	2,1	260	
24	2,2	265	
25	2,3	275	
26	2,4	280	
27	2,5	285	
28	2,6	286	
29	2,7	287	

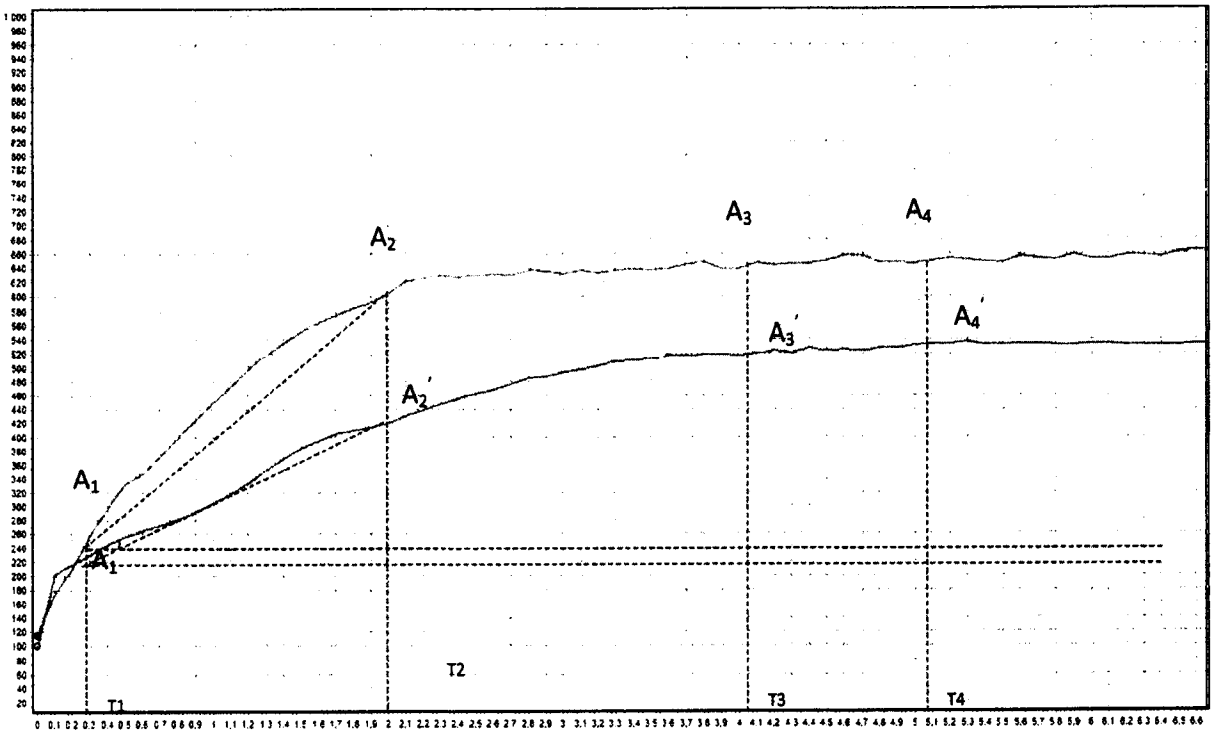
Фигура 4



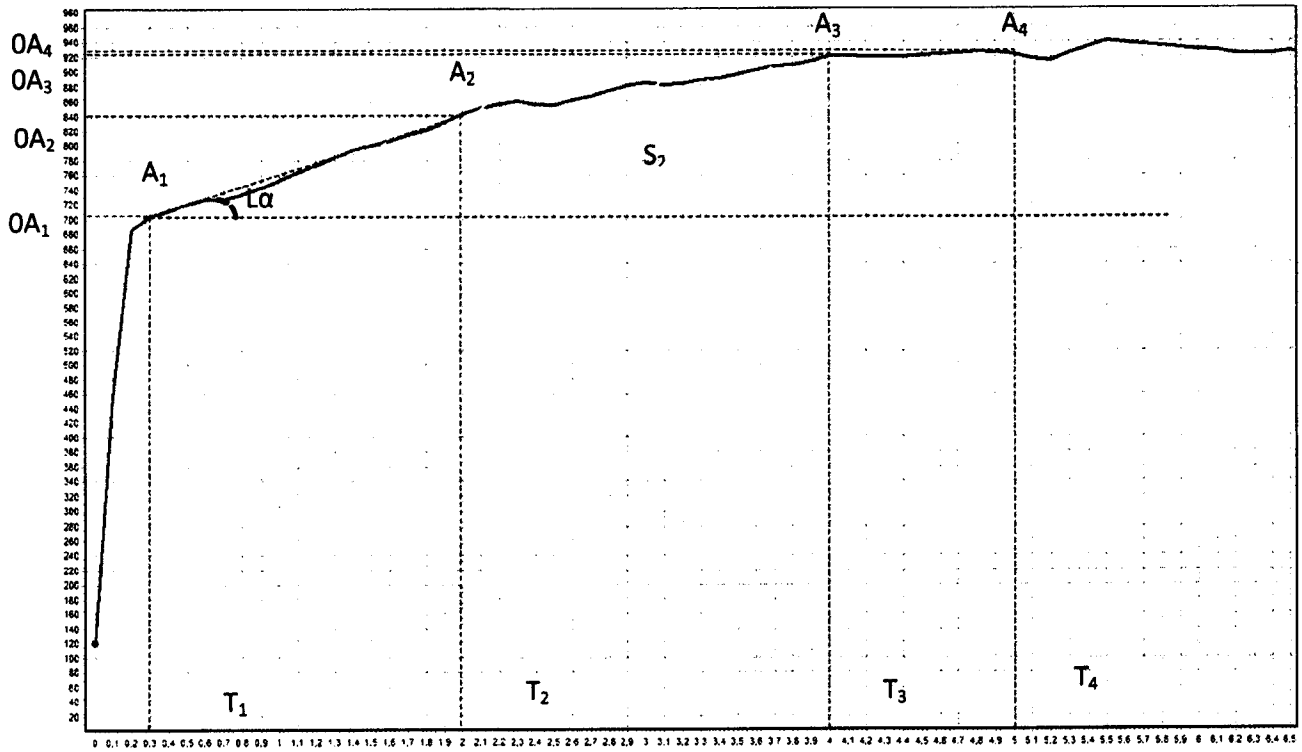
Фигура 5


1 000
950
900
850
800
750
700
650
600
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0A4
0A3
0A2
0A1
A1
A2
A3
A4
S²
Lα
T1
T2
T3
T4
0 0.2 0.4 0.6 0.8 1 1.2 1.4 1.6 1.8 2 2.2 2.4 2.6 2.8 3 3.2 3.4 3.6 3.8 4 4.2 4.4 4.6 4.8 5 5.2 5.4 5.6 5.8 6 6.2

Фигура 6.



Фигура 7



Фигура 8

Таблица 1.

№ П-ль	A2, o.e.	A3, o.e.	A4, o.e.	∟α, ^{0}	S^2
1	230	350	370	28	52
2	215	348	369	26	49
3	218	346	371	27	50
4	234	353	372	31	48
5	224	347	381	28	55
6	238	352	384	32	56
7	226	349	359	28	51
8	219	347	367	27	50
9	227	345	365	28	48
10	234	354	373	31	51
11	226	341	366	28	49
12	235	358	382	31	58
13	228	346	367	27	51
14	231	360	381	28	59
15	215	358	375	26	57
$\dot{X} \pm \partial$	227±7	350±5	372±7	28±2	52±4

ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки: 201900391

Дата подачи: 23/08/2019 | Дата испрашиваемого приоритета: 27/08/2018

Название изобретения: УСТРОЙСТВО И СПОСОБ ДЛЯ ЭКСПРЕСС-ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Заявитель: ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "МЕДНОРД-ТЕХНИКА" (ООО "МЕДНОРД-Т")

☐ **Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа).**

☐ **Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)**

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ: МПК ***G01N 33/48*** *(01/01/2006)* ***G01N 33/86*** *(01/01/2006)* СПК ***G01N 33/48*** *(01/01/2006)* ***G01N 33/48*** *(01/01/2006)* ***G01N 2800/224*** *(05/2019)*

Согласно Международной патентной классификации (МПК, СПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК)
G01N 27/00-27/48, 29/00-29/22, G01N 33/00-33/86, G05B 11/00-11/42, G05D 23/00-23/24, A61B 5/00-5/145

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	CN108318560 A, (MAPLELAB SCIENTIFIC SHENZHEN TECH CO LTD),24.07.2018 реферат, фиг. 1 – 4	1
A	———//——— ———//——— ———//———	2
A	US2016/0377577 A1, (HEMOSONICS LLC), 29.12.2016	1, 2
A	US2017/0189903 A1, (Coramed Technologies, LLC), 06.07.2017	1, 2
A	WO2014/089478 A1, (UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH FOUNDATION), 12.06.2014	1, 2

☐ последующие документы указаны в продолжении графы В ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:
"A" документ, определяющий общий уровень техники
"E" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
"O" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
"P" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета
"D" документ, приведенный в евразийской заявке
"T" более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
"Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
"&" документ, являющийся патентом-аналогом
"L" документ, приведенный в других целях

Дата действительного завершения патентного поиска: 24/12/2019

Уполномоченное лицо:

Ведущий эксперт
Отдела механики, физики и электротехники

Д.А.Гудилин

Телефон: +7(495)411-61-61*310