

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202100052** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.30

(51) Int. Cl. **A61B 8/06** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.12.02

**(54) СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В I ТРИМЕСТРЕ
БЕРЕМЕННОСТИ**

(96) 2020/ЕА/0077 (ВУ) 2020.12.02

(74) Представитель:
Александрович А.С. (ВУ)

(71)(72) Заявитель и изобретатель:
**МИХАЙЛОВ АНАТОЛИЙ
НИКОЛАЕВИЧ; АЛЕКСАНДРОВИЧ
АЛЕКСАНДР СУЛЕЙМАНОВИЧ
(ВУ)**

(57) Изобретение относится к медицине, к лучевой диагностике, а именно к методам диагностики состояния сосудистого русла, и может быть использовано для диагностики эндотелиальной дисфункции в I триместре беременности. Задачей заявляемого изобретения является обеспечение возможности диагностики эндотелиальной дисфункции в I триместре беременности, которая является основным патогенетическим звеном развития первичной плацентарной недостаточности. Поставленную задачу решает способ диагностики эндотелиальной дисфункции в I триместре беременности, заключающийся в том, что у беременной в положении лежа выполняют пробу с реактивной гиперемией на плечевой артерии и рассчитывают чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии и при её значении менее 0,2 диагностируют эндотелиальную дисфункцию.

A1

202100052

202100052

A1

Способ диагностики эндотелиальной дисфункции в I триместре беременности

Изобретение относится к медицине, к лучевой диагностике, а именно к методам диагностики состояния сосудистого русла и может быть использовано для диагностики эндотелиальной дисфункции в I триместре беременности.

Эндотелиальная дисфункция по сути является этиологическим фактором плацентарной недостаточности.

Известен способ диагностики плацентарной недостаточности [1], который заключается в том, что в околоплодных водах женщин в 16-20 недель беременности определяют ДНК-связывающую активность транскрипционного фактора NF-κB и при ее значении от 2,9 до 3,7 ед/мг белка диагностируют компенсированную плацентарную недостаточность, а при значении 2,8 ед/мг белка и ниже диагностируют декомпенсированную плацентарную недостаточность.

Недостатком способа является невозможность скринингового обследования беременных: необходимость выполнения амниоцентеза в сроки 16-20 недель беременности, который выполняется в операционной и имеет достаточное количество противопоказаний и осложнений; необходимость выполнения дорогостоящих лабораторных иммуноферментных методов исследования; не учитывается психологическая составляющая беременной, которая, чаще всего, ни под каким предлогом не соглашается подписывать согласие на амниоцентез после прочтения возможных осложнений.

Известен способ прогнозирования угрозы невынашивания беременности и развития фетоплацентарной недостаточности [2], включающий доплерометрическое измерение скоростей кровотока в правой маточной и спиральной артериях и определение индексов резистентности указанных артерий, далее дополнительно рассчитывают отношение индекса резистентности правой маточной артерии к индексу резистентности спиральной артерии, при этом угрозу невынашивания беременности и развития фетоплацентарной недостаточности прогнозируют, если это отношение составляет 1,5 или менее.

Недостатком способа являются: способ в основном позиционируется для прогнозирования невынашивания беременности; выполняется диагностика только гемодинамических нарушений без учета метаболических

изменений у беременных; учитывается кровоток сосудов только в правых маточных и спиральных сосудах, что снижает точность и достоверность диагностики патологических процессов; необходимость выполнения внутривагинального (трансвагинального) ультразвукового исследования, что вызывает раздражение шейки матки и может вызвать прерывание беременности или преждевременные роды.

Известен способ определения плацентарной недостаточности по отклонению индекса резистентности (ОИР) [3], который определяют по формуле: $ОИР = ИР - ИР_n$, где ОИР – отклонение индекса резистентности, ИР – индекс резистентности в артериях пуповины плода у беременной, $ИР_n$ – индекс резистентности в норме при соответственном сроке беременности, при значении ОИР до 0,09 судят о незначительных нарушениях резистентности сосудов, при значении ОИР, равной 0,1 и более, – плоду угрожает внутриутробная асфиксия.

Недостатком способа является исследование плодовых сосудов, изменение кровотока в которых происходит при уже наступившей плацентарной недостаточности.

Известен способ ранней диагностики гемодинамической плацентарной недостаточности [4], при котором проводят ультразвуковое доплерометрическое исследование скорости кровотока в артерии пуповины плода и правой маточной артерии беременной с получением исходных показателей и после гипервентиляционного нагрузочного теста с последующим вычислением нормированного плацентарного коэффициента ($ПК^n$) и показателя нагрузочного сдвига плацентарного коэффициента ($\Delta ПК$). При значении показателя $ПК^n$, равном или более 1,0, и значении показателя $\Delta ПК$ менее 1,0 диагностируют начальные проявления гемодинамической плацентарной недостаточности с неблагоприятным прогнозом течения беременности. При значении показателя $ПК^n$ менее 1,0 и любом значении показателя $\Delta ПК$ диагностируют состояние плацентарной гемодинамической недостаточности с неблагоприятным прогнозом течения беременности.

Недостатком способа является учет только скоростей кровотока в исследуемых сосудах, не учитываются этиологические факторы, приводящие к нарушению расширения сосудов и нарушению реакции сосудов на определенные сосудорасширяющие стимулы.

Источник информации, близкий к заявляемому способу, не найден.

Задачей заявляемого изобретения является обеспечение возможности диагностики эндотелиальной дисфункции в I триместре беременности которая является основным патогенетическим звеном развития первичной плацентарной недостаточности.

Поставленную задачу решает способ диагностики эндотелиальной дисфункции в I триместре беременности, заключающийся в том, что у беременной в положении лежа выполняют пробу с реактивной гиперемией на плечевой артерии и рассчитывают чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии, и при её значении менее 0,2 диагностируют эндотелиальную дисфункцию.

Проба с реактивной гиперемией позволяет диагностировать состояние дилатационной монооксид-азота-синтазной активности эндотелия. Изменение показателей данной пробы являются ранним маркером повреждения монооксид-азот-зависимых механизмов эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса. Быстрое соприкосновение противоположных стенок сосуда приводит к увеличению эндотелиального напряжения и увеличению выброса эндотелиального оксида азота, которое в норме, действуя на артериальный эндотелий индуцирует вазодилатацию периферически расположенных артерий *in-vivo*. Эта способность эндотелия генерировать биоактивный монооксид азота в периферически расположенных артериях оценивается путем измерения потоковой вазодилатации плечевой артерии при реактивной гиперемии. Из-за невозможности непосредственного проведения теста на маточно-плацентарных сосудах у беременных для исследования предложено использовать плечевую артерию.

Способ осуществляют следующим образом.

Изменения диаметра правой плечевой артерии оценивают при ультразвуковом исследовании линейным датчиком частотой 12 МГц и выше. Плечевая артерия лоцируется в продольном сечении на 2-10 см выше локтевого сгиба. Исследование проводят в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот).

Перед проведением исследования пациентка должна находиться в горизонтальном положении не менее 10 минут. В исходном состоянии измеряют диаметр плечевой артерии и максимальную линейную скорость кровотока. Затем проводят пробу с реактивной гиперемией, для чего выше места локации накладывают манжету сфигмоманометра и накачивают ее до давления, превышающего систолическое на 50 мм рт. ст. Длительность прекращения кровотока составляет 5 минут. Сразу после выпуска воздуха в течение 15 секунд (фаза реактивной гиперемии) измеряют скорость кровотока и в течение 60 сек диаметр плечевой артерии.

Для одновременного учета скорости кровотока и диаметра измеряемого сосуда, а также исключения влияния угла инсонации ультразвука используют

параметр напряжения сдвига на эндотелии – t , который определяют по формуле: $t = 4\eta V/D$, где η – вязкость крови (в среднем 0,05 Пз), V – максимальная скорость кровотока, D – диаметр плечевой артерии.

Зная исходное напряжение сдвига t_0 и напряжение сдвига при реактивной гиперемии t_1 , рассчитывают изменение напряжения сдвига (Δt) и соответствующее ему изменение диаметра плечевой артерии (ΔD). Далее вычисляют чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига, т.е. ее способность к дилатации (K): $K = (\Delta D/D_0) / (\Delta t/t_0)$.

При значении K менее 0,2 диагностируют эндотелиальную дисфункцию, которая является основным патогенетическим звеном развития плацентарной недостаточности, свидетельствующую о нарушении монооксид-азот-синтазной активности эндотелия сосудов и приводящую к синдрому задержки развития плода.

Стандартный показатель « K » рассчитан пакетом статистического анализа «MSExcel» по результатам исследования двух контрольных групп без факторов риска развития фетоплацентарной недостаточности [5]: «Контроль I триместр» – 30 здоровых беременных I триместра беременности в возрасте от 19 до 33 лет (в среднем 25 лет), средний срок беременности в этой группе составил 8-9 недель; «Контроль II триместр» – 30 здоровых беременных II триместра беременности в возрасте от 18 до 34 лет (в среднем 26 лет). Средний срок беременности в этой группе составил 15-16 недель. Результаты исследования чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига в I и II триместрах беременности представлены в таблице 1.

Таблица 1

	Исх. d ПА, см	Потоковая дил. ПА, %	Исх. скор., см/сек	Измен. скор. на реакт. гипер., %	K	Число наблю- дений, n
Контроль I триместр	0,27±0,10	29,2±2,0	38,33±2,4	-3,4±3,9	0,236	30
Контроль II триместр	0,26±0,12	30,2±2,4	36,84±2,1	-3,1±3,3	0,219	30

Для сравнения, средний показатель чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига у 20 беременных I триместра беременности из группы риска по развитию ФПН в возрасте от 20 до 37 лет (в среднем 29 лет) составил 0,154, у 40 беременных II триместра беременности из группы риска по развитию ФПН в возрасте от 23 до 36 лет (в среднем 27 лет) составил 0,128.

Пример 1.

Беременная Ж., срок беременности 10 недель, группа риска по развитию фетоплацентарной недостаточности. Проведено определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига – показатель 0,162. Заключение: «Ультразвуковые признаки эндотелиальной дисфункции. Высокая вероятность развития первичной плацентарной недостаточности». Стандартные показатели обследования беременной без патологических отклонений. Профилактика плацентарной недостаточности не проводилась. В сроке беременности 28 недель врачом-гинекологом выявлено отставание размеров окружности живота и высоты стояния матки. Назначено ультразвуковое исследование плода, заключение: «Беременность по месячным 28 недель и 2 дня, размеры плода соответствуют 25 неделям и 3 дням беременности, ультразвуковые признаки синдрома задержки развития плода I-II степени, симметричная форма, нарушение плодово-плацентарного кровообращения Ia степени. Проведено лечение в течение 10 дней – динамика роста плода недостаточная, нарушение плодово-плацентарного кровообращения II степени. Консилиумом принято решение о досрочном родоразрешении путем операции кесарево сечение. Родился мальчик весом 975 граммов, переведен из родильного зала в отделение интенсивной терапии и реанимации новорожденных.

Пример 2.

Беременная С., срок беременности 16 недель и 5 дней, группа риска по развитию фетоплацентарной недостаточности. Проведено определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига – показатель 0,141. Заключение: «Ультразвуковые признаки эндотелиальной дисфункции. Высокая вероятность развития первичной плацентарной недостаточности». Стандартные показатели обследования беременной без патологических отклонений. Назначена и проводилась на протяжении всего срока беременности профилактика фетоплацентарной недостаточности. В сроке беременности 38 недель и 2 дня произошли роды через естественные родовые пути, родился мальчик весом 3275 граммов без признаков хронической внутриматочной гипоксии, переведен из родильного зала в общую палату физиологического отделения.

Пример 3.

Беременная А., беременности 12 недель и 3 дня, группа риска по развитию фетоплацентарной недостаточности. Проведено вычисление чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига – показатель 0,274. Заключение: «Отсутствие ультразвуковых признаков эндотелиальной дисфункции. Низкая вероятность развития первичной плацентарной недостаточности». Стандартные показатели обследования беременной без

патологических отклонений. Профилактика фетоплацентарной недостаточности не проводилась. В сроке беременности 39 недель и 1 день родоразрешена путем кесарева сечения из-за наличия миопии высокой степени с астигматизмом. Родилась девочка весом 3680 граммов, переведена из родильного зала в общую палату физиологического отделения.

Таким образом, заявленный способ имеет следующие преимущества:

1. Позволяет с высокой степенью достоверности диагностировать эндотелиальную дисфункцию в 1 триместре беременности, которая является основным патогенетическим звеном развития первичной плацентарной недостаточности, для ее своевременной профилактики и выработки рациональной тактики наблюдения и ведения беременности;

2. С помощью ультразвукового исследования позволяет формировать группы женщин на раннем сроке беременности, у которых имеется повышенный риск развития осложнений беременности, таких как гестоз, плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода;

3. Ультразвуковая оценка функции эндотелия маточных сосудов легко воспроизводима, не требует дорогостоящего оборудования и может использоваться как скрининговый способ диагностики в амбулаторных учреждениях здравоохранения.

Источники информации:

1. Патент № 2463595 RU, МПК G 01N 33/48, опубл. 10.10.12.
2. Патент № 13942 BY, МПК А 61В 8/06, опубл. 30.12.10.
3. Патент № 2382607 RU, МПК А 61В 8/06, опубл. 27.08.08.
4. Патент № 2326599 RU, МПК А 61В 8/06, опубл. 20.06.08.
5. Александрович, А. С. Изучение вазорегулирующей функции эндотелия у беременных из группы риска по развитию фето-плацентарной недостаточности / А. С. Александрович, И. А. Наумов, А. И. Пальцева // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины: сб. науч. ст. посвящ. памяти профессора М. С. Омелянчика: отв. ред. И. А. Наумов. – Гродно, 2013. – С. 5–11.

Формула изобретения

Способ диагностики эндотелиальной дисфункции в I триместре беременности, заключающийся в том, что у беременной в положении лежа выполняют пробу с реактивной гиперемией на плечевой артерии и рассчитывают чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии, при её значении менее 0,2 диагностируют эндотелиальную дисфункцию.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202100052

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61B 8/06 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61B 8/00, 8/06, 17/11

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	MIRONOV Alexey V. et al. Endothelial dysfunction in the first trimester of pregnancy. GYNECOLOGY Vol 22, No 3 (2020) [онлайн], 08.08.2020 [найденно 14.09.2021]. Найдено в < https://web.archive.org/web/20200808233609/https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/34999 >, реферат	1
Y	АЛЕКСАНДРОВИЧ А. С. Современные аспекты ультразвуковой диагностики нарушений кровообращения в системе мать-плацента-плод. СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ РАДИАЦИОННОЙ И ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ, ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ. Гродно, ГрГМУ, 2019, с. 11-15, страница 15	1

☐ последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«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"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

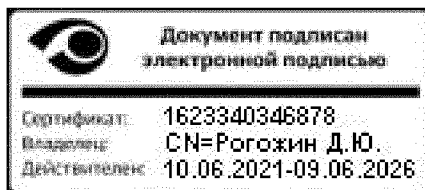
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **04/10/2021**

Уполномоченное лицо:

Начальник Управления экспертизы



Д.Ю. Рогожин