

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044488**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.30

(21) Номер заявки
202200029

(22) Дата подачи заявки
2020.09.02

(51) Int. Cl. **A61B 5/0275** (2006.01)
A61B 5/0295 (2006.01)
A61B 5/1455 (2006.01)

(54) СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ СТЕПЕНИ КРОВЕНАПОЛНЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ И ОЦЕНКИ ПАРАМЕТРОВ КРОВОТОКА И ЛИМФОТОКА

(31) **2019133172**

(32) **2019.10.18**

(33) **RU**

(43) **2022.07.21**

(86) **PCT/RU2020/000461**

(87) **WO 2021/076003 2021.04.22**

(71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и
патентовладелец:

**БАЛЫКО ИЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВИЧ;
ГРАЧЕВ ПАВЕЛ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ;
ЛОЩЕНОВ ВИКТОР БОРИСОВИЧ
(RU)**

(74) Представитель:
Балыко И.А. (RU)

(56) DUPREE A. et al. Utilization of indocyanine green fluorescent imaging (ICG-FI) for the assessment of microperfusion in vascular medicine. Innovative Surgical Sciences, 2018, 3(3), 193-201. doi: 10.1515/iss-2018-0014

UNNO N. et al. Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. J Vase Surg. 2007 May;45(5): 1016-21. PMID: 17391894 DOI:10.1016/j.jvs.2007.01.023

SCHWEITZER D. et al. Towards metabolic mapping of the human retina. Microsc Res Tech, 2007 May;70(5):410-9, abstract. PMID: 17393496. DOI:10.1002/jemt.20427

RU-C1-2622983

WO-A1-2018018160

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к способам флуоресцентной диагностики состояния кровеносной и лимфатической системы. Способ диагностики степени кровенаполненности биологических тканей и оценки параметров кровотока и лимфотока включает интрапроцедурное введение пациенту раствора индоцианина зеленого и выполнение процедуры флуоресцентной ангиографии в области интереса, отличающееся тем, что для возбуждения флуоресценции используют источник лазерного излучения с длиной волны в диапазоне 780-790 нм, для оценки кровоснабжения используется карта распределения времени наступления максимума интенсивности, для оценки параметров лимфотока и визуализации лимфатической системы используют подкожное введение индоцианина зеленого, для оценки параметров кровотока и кровоснабжения используют внутривенное введение индоцианина зеленого. Способ повышает диагностическую эффективность способа флуоресцентной ангиографии, дает оценку параметров кровотока и полноты снабжения им биологических тканей, выявляет зоны риска у пациента, расширяет функциональные возможности способа, за счет оценки не только параметров кровотока, но и лимфотока, дает новую информацию для врача, что положительно сказывается на лечении пациента.

B1**044488****044488****B1**

Изобретение относится к медицине, а именно к способам флуоресцентной диагностики состояния кровеносной и лимфатической системы, определения кровенаполненности биологических тканей и оценки параметров кровотока и лимфотока с применением флуоресцентных красителей.

Флуоресцентные методы диагностики широко используются в различных отраслях медицины, таких как кардиология, онкология, офтальмология и др. Большие перспективы использования флуоресцентной диагностики также в таких направлениях, как трансплантология, сосудистая хирургия в бассейне артерий нижних конечностей, и оценка состояния кровотока у пациентов с длительно незаживающими ранами.

Локальное исследование параметров кровотока и лимфотока, а также их визуализация, необходимы для: оценки прогноза приживления трансплантируемой ткани, эпителизации раневых дефектов; своевременного выбора тактики лечения, при нарушениях лимфатической функции, при ожирении, диабете, астме; выявления путей метастазирования рака.

Известны общие физические и медико-биологические принципы и устройства для такой диагностики.

Известные и широко применяемые в клинике методы ангиографии с использованием КТ, МРТ, доплеровской ультразвукографии, гамма-сцинтиграфии, к сожалению, плохо подходят для визуализации лимфотока. Так, например, КТ и МРТ ангиография с использованием контрастных веществ на основе йода или гадолиния, хорошо подходят для оценки структурных нарушений кровеносной сосудистой системы, а их использование для лимфангиографии осложняется проблемами локализации и канюлирования лимфатических сосудов для введения контрастного агента. Доплеровская ультразвукография для визуализации функциональных аномалий кровеносных сосудов основана на регистрации обратного рассеяния ультразвука от движущихся эритроцитов, однако концентрация клеток в лимфе значительно меньше, что не позволяет использовать этот метод для лимфангиографии.

Ближайшим аналогом предлагаемого изобретения (прототипом) является способ оценки состояния кровотока, описанный в статье "Early quantitative evaluation of indocyanine green angiography in patients with critical limb ischemia" (авторы Jonathan D. Braun, Magdiel Trinidad-Hernandez и др., опубликована в журнале *Journal of Vascular Surgery* Volume 57, Issue 5, May 2013, Pages 1213-1218. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2012.10.113>). В данной статье предлагается количественный способ ранней оценки параметров ангиографии у пациентов с критической ишемией конечностей. Пациенту внутривенно вводится раствор препарата индоцианин зеленый, область исследования облучается лазерным излучением с длиной волны 806 нм, а камера, направленная на облучаемую область, записывает флуоресцентное излучение. После процедуры облучения, записанный видеофайл обрабатывается программным образом, в результате получаются временные зависимости интенсивности флуоресценции в отмеченных зонах интереса, а также пространственное распределение интенсивности флуоресценции в различные моменты времени. По временным зависимостям определяют характерные параметры: начальную интенсивность флуоресценции при начале исследования ICGA (начальная интенсивность), величину увеличения интенсивности от базовой линии до пиковой интенсивности (проникновение), скорость увеличения интенсивности от базовой линии до максимальной интенсивности во времени (скорость проникновения), площадь под кривой интенсивности во времени (кривая интегральная), интенсивность в конце исследования (конечная интенсивность), величину снижения интенсивности от пиковой интенсивности до конца исследования (выход) и скорость снижения интенсивности от пиковой интенсивности до конца исследования (скорость выхода). По данным параметрам, а также пространственному распределению интенсивности флуоресценции делается вывод о возможных будущих проблемах в кровоснабжении в исследуемых областях.

Недостатки данного метода заключаются в следующем. Для возбуждения флуоресценции индоцианина зеленого используется лазерное излучение 806 нм. Известно, что максимум поглощения индоцианина зеленого находится на длине волны 788 нм. Поэтому возбуждение флуоресценции происходит не оптимально, в результате чего чувствительность флуоресцентного метода падает, а соотношение сигнал/шум уменьшается. Другим недостатком данного способа является то, что для оценки кровоснабжения используется флуоресцентное изображение из видеофайла, записанного в процессе процедуры. Так как в различные участки исследуемой области кровоток приходит в разное время, то вероятны ложные выводы о качестве кровоснабжения в различных зонах исследуемой области. Данный способ не предназначен для исследования лимфотока.

Таким образом, задачами, решаемыми предлагаемым способом, являются:

устранение указанных недостатков известных способов и устройств, а также недостатков прямого прототипа заявленного способа и устройства;

повышение диагностической эффективности способа;

расширение функциональных возможностей для оценки не только параметров кровотока, но и лимфотока.

Технический результат, достигаемый заявленным изобретением, заключается в повышении диагностической эффективности способа флуоресцентной ангиографии, повышении чувствительности флуоресцентного метода, оценке параметров кровотока и полноты снабжения им биологических тканей, вы-

явлении зон риска у пациента, расширении функциональных возможностей способа, за счет оценки параметров не только кровотока, но и лимфотока.

Технический результат достигается использованием способа диагностики степени кровенаполненности биологических тканей и оценки параметров кровотока и лимфотока, включающего интрапроцедурное введение пациенту раствора индоцианина зеленого, и собственно выполнение процедуры флуоресцентной ангиографии в области интереса, отличающегося тем, что для возбуждения флуоресценции используют источник лазерного излучения с длиной волны в диапазоне 780-790 нм, для оценки кровоснабжения используется карта распределения времени наступления максимума интенсивности, для оценки параметров лимфотока и визуализации лимфатической системы используют подкожное введение индоцианина зеленого, для оценки параметров кровотока и кровоснабжения используют внутривенное введение индоцианина зеленого.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 - предпроцедурный снимок зоны интереса пациента А в видимом диапазоне.

Фиг. 2 - флуоресцентное изображение исследуемой области пациента А во время процедуры с обозначенными зонами интереса.

Фиг. 3 - графики зависимостей интенсивности флуоресценции в различных зонах интереса для пациента А.

Фиг. 4 - карта времени максимальной интенсивности для пациента А.

Фиг. 5 - предпроцедурный снимок пациента Б в видимом диапазоне.

Фиг. 6 - флуоресцентное изображение задней части голеностопного сустава пациента Б во время процедуры флуоресцентной ангиографии.

Фиг. 7 - графики зависимостей интенсивности флуоресценции в различных регионах интереса для пациента Б.

Сущность настоящего изобретения заключается в том, что предложенный способ осуществляют с использованием источника лазерного излучения с длиной волны 780-790 нм, регистрация флуоресцентного излучения осуществляется при помощи CCD или CMOS камеры, перед которой расположен фильтр, пропускающий длины волны начиная с 810 нм, запись и обработку флуоресцентного излучения осуществляют при помощи специального программного обеспечения. Способ осуществляется проведением процедуры флуоресцентной ангиографии. Системы облучения лазерным излучением, визуализации и записи флуоресцентного сигнала позиционируют над областью интереса пациента. Начинают запись видеофайла. Пациенту внутривенно вводится раствор препарата индоцианина зеленого из расчета 5 мг/кг массы пациента. При этом на экране персонального компьютера, начинают наблюдать свечение флуоресценции. Запись длится не менее 1 мин, в зависимости от скорости выведения препарата из крови пациента. После завершения записи, в специальном программном обеспечении выбирают наиболее интересные зоны. Производят расчет параметров кровотока, полученные значения записывают в карту пациента. Для оценки наиболее подозрительных областей, рассчитывают карту времени наступления максимума интенсивности. На этой карте цветом кодируется время наступления максимума интенсивности флуоресценции. Кодирование полученного диапазона времен наступления максимума флуоресценции цветом таким образом, что желтому цвету соответствует наиболее раннее наступление максимума, а темно-фиолетовому наиболее позднее. Таким образом, можно наиболее просто определить участки риска, в которых максимум флуоресценции наступает позднее, относительно соседних участков.

В случае исследования параметров лимфотока и визуализации лимфатической системы пациента, подготовленный раствор индоцианина зеленого вводят подкожно в исследуемой области. При этом время проведения процедуры составляет не менее 10 мин.

Нижеприведенные примеры иллюстрируют предлагаемое изобретение на клинических примерах.

Пример № 1.

Пациент К., 60 лет, с сахарным диабетом 2 типа длительностью более 10 лет. Жалобы при поступлении - на наличие раневого дефекта и боль в первом пальце стопы, в том числе в покое, беспокоящие в течение 6 мес. Локальный статус: кожа стопы атрофична, отека и гиперемии нет. На 1 м пальце левой стопы акральные некрозы, размером 2×3 см в диаметре. С целью оценки кровотока в стопе у пациента до и после реваскуляризации артерий левой нижней конечности проведена флуоресцентная ангиография по предложенному способу.

Системы облучения лазерным излучением, визуализации и записи флуоресцентного сигнала позиционируют над областью интереса пациента. При помощи программного обеспечения делают снимок в видимом диапазоне (см. фиг. 1). Включают лазерный источник. Начинают запись видеофайла. Пациенту внутривенно вводят раствор препарата индоцианина зеленого из расчета 5 мг/кг массы пациента. При этом на экране персонального компьютера, начинают наблюдать свечение флуоресценции (см. фиг. 2). Записывают в течение 5 мин. После завершения записи в специальном программном обеспечении выбирают наиболее интересные зоны. Производят расчет параметров кровотока (см. фиг. 3), полученные значения записывают в карту пациента. Для оценки кровотока в различных зонах стопы рассчитывается карта времени наступления максимума интенсивности. На этой карте цветом кодируется время наступления максимума интенсивности флуоресценции для различных интересующих зон (см. фиг. 4). Бледно-

желтому соответствует наиболее раннее наступление максимума, а фиолетовому наиболее позднее. Визуальный анализ карты указал на то, что 2й палец находится в более позднем времени наступления флуоресценции, что соответствует низкому уровню кровотока и риску развития необратимых изменений в пальце (клинически не верифицируется).

Пример № 2.

Пациент К., 55 лет, с сахарным диабетом 2 типа длительностью более 10 лет. Жалобы при поступлении - на наличие длительно-незаживающего глубокого раневого дефекта на задней поверхности голени, боли в пяточной области, в том числе в покое, беспокоящие в течение 10 мес. Локальный статус: на задней поверхности голени в проекции ахиллова сухожилия обширный раневой дефект размерами 70×40 мм, глубиной 2 см. С целью оценки кровотока в голени у пациента проведена флуоресцентная ангиография по предложенному способу.

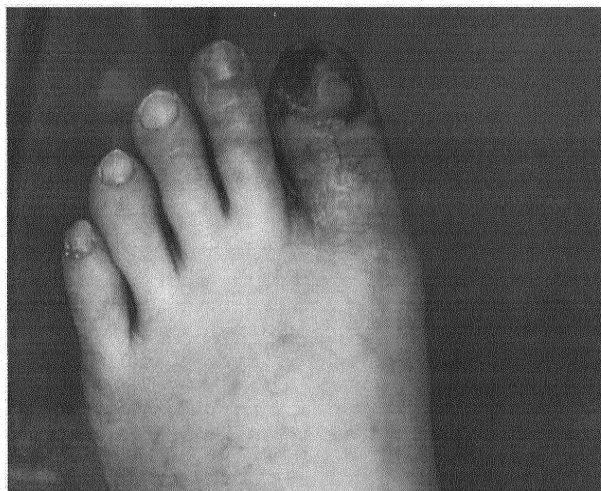
Системы лазерного излучения, визуализации и записи флуоресцентно сигнала позиционируют над тыльной частью пациента. При помощи программного обеспечения делают снимок в видимом диапазоне (см. фиг. 5). Включают лазерный источник. Начинают запись видеофайла. Пациенту внутривенно вводят раствор препарата индоцианина зеленого из расчета 5 мг/кг массы пациента. При этом на экране персонального компьютера, начинают наблюдать свечение флуоресценции (см. фиг. 6). Записывают в течение 5 мин. После завершения записи в специальном программном обеспечении выбирают наиболее интересные зоны. Производят расчет параметров кровотока (см. фиг. 7), полученные значения записывают в карту пациента. Изображение кровотока показало, что у пациента оптимальный уровень кровотока в раневом дефекте и потребности в проведении операции для восстановления кровотока в артериях пораженной нижней конечности нет.

Таким образом, наличие карты распределения позволяет одновременно наблюдать несколько показателей, тем самым предоставляя большую информативность и обеспечивая более точное наблюдение участков диагностируемого объекта.

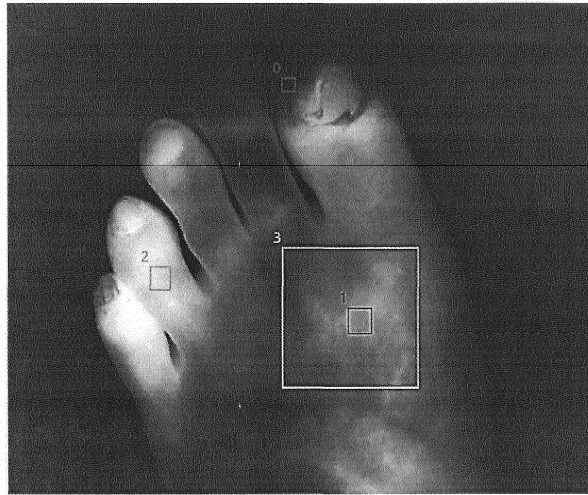
Таким образом, предлагаемый способ повышает диагностическую эффективность способа флуоресцентной ангиографии, дает оценку параметров кровотока и полноты снабжения им биологических тканей, выявляет зоны риска у пациента, расширяет функциональные возможности способа, за счет оценки не только параметров кровотока, но и лимфотока, дает новую информацию для врача, что положительно сказывается на лечении пациента.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

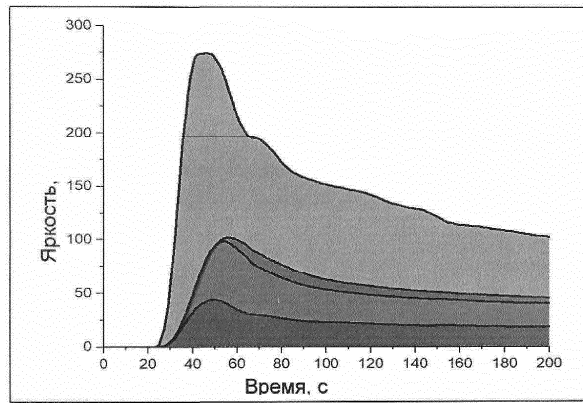
Способ оценки уровня кровотока у пациентов с диабетом, включающий проведение флуоресцентной ангиографии в области интереса в конечности пациента, при которой пациенту для оценки кровотока проводят интрапроцедурное внутривенное введение раствора индоцианина зеленого в дозе 5 мг/кг, затем выполняют процедуру ангиографии, отличающийся тем, что для возбуждения флуоресценции раствора индоцианина зеленого используют источник лазерного излучения с длиной волны в диапазоне 780-790 нм, а для оценки уровня кровотока используют карту распределения времени наступления максимума интенсивности флуоресценции индоцианина зеленого, при этом желтому цвету соответствует наиболее раннее наступление максимума флуоресценции, при котором делают вывод об оптимальном уровне кровотока, а темно-фиолетовому цвету соответствует наиболее позднее наступление максимума флуоресценции, при котором делают вывод о низком уровне кровотока и риске развития необратимых изменений в конечности.



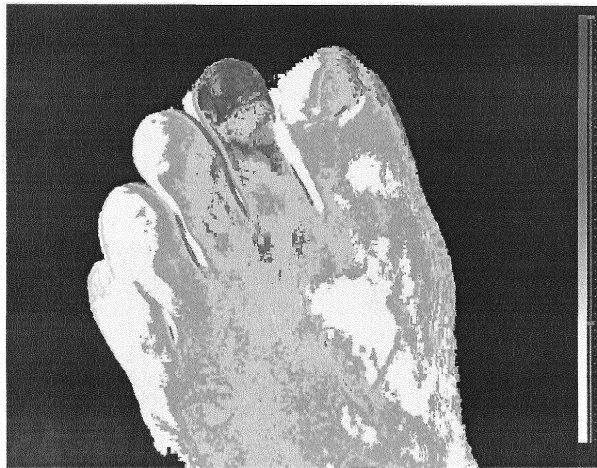
Фиг. 1



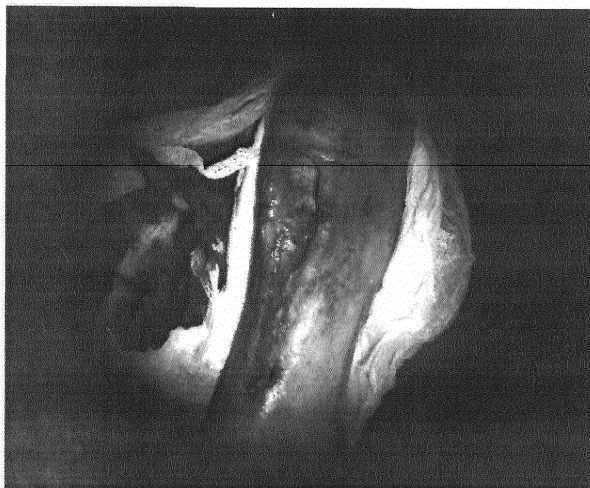
Фиг. 2



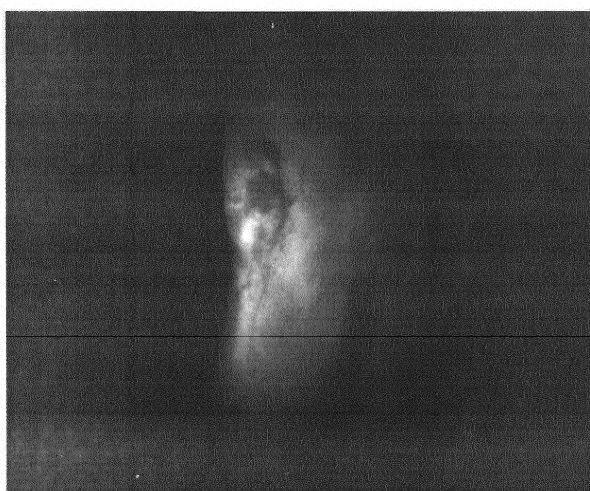
Фиг. 3



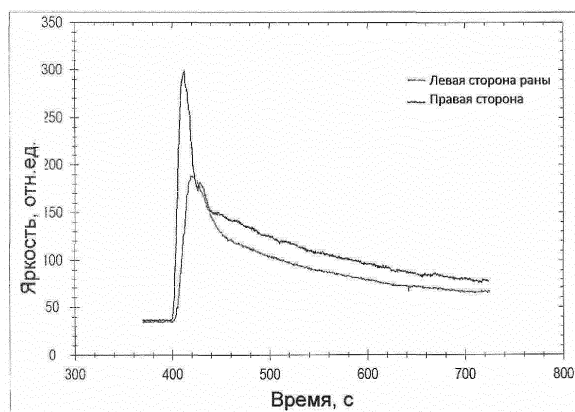
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

