



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014129147/14, 15.07.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.07.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 15.07.2014

(45) Опубликовано: 10.08.2015 Бюл. № 22

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Под ред. А.Н. Стрижакова. М., 2001-2002 Т.1 с.96. RU 2408259 С2 10.01.2011. RU 2499547 С1 27.11.2013. UA 70857 А 15.10.2004. BY 10322 С1 28.02.2008. WO 2011080170 А1 07.07.2011. EP 2583106 А1 24.04.2013

Адрес для переписки:

672090, г.Чита, ул. Горького, 39а, ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, патентный отдел

(72) Автор(ы):

Казанцева Елена Викторовна (RU),
Мочалова Марина Николаевна (RU),
Пономарева Юлия Николаевна (RU),
Тесаривская Ксения Богдановна (RU),
Ахметова Елена Сергеевна (RU),
Мудров Виктор Андреевич (RU),
Охлопков Дмитрий Юрьевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ (RU)

(54) СПОСОБ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к акушерству. У беременных на сроке гестации 22-32 недели методом УЗДГ определяют индекс резистентности глазных и маточных артерий. Дополнительно с помощью УЗИ определяют площадь диска зрительных нервов. Рассчитывают коэффициент преэклампсии Р по формуле: $R = \text{ИРга} \times \text{ИРма} \times \text{Сдзн}$, где ИРга - индекс резистентности глазной артерии, ИРма - индекс

резистентности маточной артерии, Сдзн - площадь диска зрительного нерва. При коэффициенте преэклампсии Р более 0,75 диагностируют доклиническую стадию преэклампсии. Способ обеспечивает повышение точности диагностики доклинической стадии преэклампсии за счет определения клинически значимых ультразвуковых критериев данной патологии. 2 табл., 4 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61B 8/08 (2006.01)
A61B 8/10 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2014129147/14, 15.07.2014

(24) Effective date for property rights:
15.07.2014

Priority:

(22) Date of filing: 15.07.2014

(45) Date of publication: 10.08.2015 Bull. № 22

Mail address:

672090, g.Chita, ul. Gor'kogo, 39a, GBOU VPO
Chitinskaja gosudarstvennaja meditsinskaja
akademija, patentnyj otdel

(72) Inventor(s):

Kazantseva Elena Viktorovna (RU),
Mochalova Marina Nikolaevna (RU),
Ponomareva Julija Nikolaevna (RU),
Tesarivskaja Ksenija Bogdanovna (RU),
Akhmetova Elena Sergeevna (RU),
Mudrov Viktor Andreevich (RU),
Okhlopkov Dmitrij Jur'evich (RU)

(73) Proprietor(s):

Gosudarstvennoe bjudzhetnoe obrazovatel'noe
uchrezhdenie vysshego professional'nogo
obrazovanija Chitinskaja gosudarstvennaja
meditsinskaja akademija Ministerstva
zdravookhraneniya RF (RU)

(54) **PRECLINICAL DIAGNOSTIC TECHNIQUE FOR PREECLAMPSIA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to obstetrics. An ophthalmic and uterine resistance is determined in the 22-32-week pregnant women by ultrasound dopplerography. An optic disk area is additionally determined by ultrasonography. A preeclampsia coefficient P is calculated by formula: $P = R_o \times R_u \times S_{od}$, wherein R_o is the ophthalmic resistance,

R_u is the uterine resistance, S_{od} is the optic disk area. If the preeclampsia coefficient P is more than 0.75, the pre-clinical stage of preeclampsia is diagnosed.

EFFECT: technique provides the higher diagnostic accuracy of the preclinical stage of preeclampsia by determining the clinically significant ultrasonic criteria of the given pathology.

2 tbl, 4 ex

RU 2 558 465 C 1

RU 2 558 465 C 1

Изобретение относится к области медицины, а именно к акушерству, и может быть использовано для доклинической диагностики преэклампсии.

Преэклампсия - мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности, характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией ($\geq 0,3$ г/л в суточной моче), нередко отеками и проявлениями полиорганной недостаточности [1, 5]. По данным ВОЗ, Преэклампсия диагностируется у 28% беременных и остается одной из ведущих причин материнской, перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. По данным Министерства здравоохранения России, гипертензивные осложнения беременности занимают 4 место в списке причин материнской смертности в течение последнего десятилетия [3, 8], в связи с чем особенно важны ранняя диагностика преэклампсии и поиск возможных предикторов ее возникновения.

Известен способ иммунологической доклинической диагностики преэклампсии [6], который основывается на определении индекса цитотоксичности эндотелиальных антител и активности парных гликолитических ферментов в моноцитах периферической крови. Их нарастание во втором и третьем триместрах беременности в 2-3 раза по отношению к физиологическому уровню происходит за 1-2 недели до клинических проявлений преэклампсии. Способ имеет следующий недостаток: трудоемкость способа за счет необходимости определения большого числа параметров исследования периферической крови.

Известен способ доклинической диагностики преэклампсии [9], который основывается на проведении сфигмометрии. Способ заключается в расчете по данным сфигмометрии скорости распространения пульсовой волны, (а) м/с по формуле:

$$a = \frac{l_{отр.} \times \Pi \times T'}{30 \times \Delta t' \text{ дик.}} \quad [\text{м} / \text{с}], \text{ где } l_{отр.} - \text{длина аорты от подключичной или сонной артерии}$$

до бифуркации аорты или до бедренной артерии, м; Π - частота пульса в минуту; $\Delta t'$ дик. - расстояние между двумя максимумами анакротической и дикротической волн по оси времени, мм; T' - расстояние между максимумами анакротических волн по оси времени, мм. Если при увеличении срока беременности скорость распространения пульсовой волны снижается от 4,238 до 3,398 м/с, диагностируют физиологическое развитие беременности, а при отсутствии снижения или при нарастании скорости от 4,132 до 4,138 м/с прогнозируют развитие преэклампсии. Способ имеет следующие недостатки: недостаточная точность способа за счет отсутствия данных о сроке гестации, на котором проводится исследование.

Известен способ доклинической диагностики преэклампсии [7], взятый в качестве прототипа, заключающийся в том, что в 14-16 недель беременности методом УЗДГ определяют общее периферическое сопротивление и систолодиастолическое отношение в маточных артериях. Повышение общего периферического сопротивления более 1500 и систолодиастолического отношения в маточных артериях более 2,4 является достоверным диагностическим критерием доклинической стадии преэклампсии.

Однако способ имеет следующие недостатки: недостаточная точность способа за счет того, что при исследовании гемодинамики сосудистой стенки не учитывают системность патологического состояния (определяют гемодинамические показатели только маточной артерии). Кроме этого, в первой половине беременности (до 20 недель гестации) значения индексов доплерометрии кровотока в маточных артериях остаются нестабильными [2], что связано с незавершенными процессами инвазии трофобласта и гестационных изменений спиральных артерий (дегенерация мышечного слоя, гипертрофия эндотелиальных клеток, фибриноидный некроз концевых отделов), и,

поэтому не могут являться достоверными критериями развивающейся преэклампсии.

Для повышения точности способа доклинической диагностики преэклампсии на сроке беременности 22-32 недели определяют индекс резистентности глазных и маточных артерий методом УЗДГ, определяют площадь диска зрительных нервов методом УЗИ, рассчитывают коэффициент преэклампсии P по формуле: $P = \text{ИРга} \times \text{ИРма} \times \text{Сдзн}$, где ИРга - индекс резистентности глазной артерии, ИРма - индекс резистентности маточной артерии, Сдзн - площадь диска зрительного нерва, и при коэффициенте преэклампсии P более 0,75 диагностируют доклиническую стадию преэклампсии.

Способ осуществляют следующим образом: у беременных на сроке гестации 22-32 недели методом УЗДГ определяют индексы резистентности глазных и маточных артерий, определяют площадь диска зрительных нервов в соответствии со стандартами ультразвуковой диагностики [4] на аппарате экспертного класса Logic9, рассчитывают коэффициент преэклампсии P по формуле: $P = \text{ИРга} \times \text{ИРма} \times \text{Сдзн}$, где ИРга - индекс резистентности глазной артерии, ИРма - индекс резистентности маточной артерии, Сдзн - площадь диска зрительного нерва, и при коэффициенте преэклампсии P более 0,75 диагностируют доклиническую стадию преэклампсии.

Пример 1. Беременная А., 25 лет, обследована 07.03.14.

Диагноз: Беременность 25 недель. ОАА. Хронический гастрит, ремиссия.

Беременной проведено ультразвуковое исследование глаз, $\text{Сдзн} = 1,86 \text{ мм}^2$. Проведено УЗДГ глазных и маточных артерий, $\text{ИРга} = 0,55$, $\text{ИРма} = 0,50$. Рассчитан коэффициент преэклампсии P по формуле: $P = \text{ИРга} \times \text{ИРма} \times \text{Сдзн} = 0,55 \times 0,50 \times 1,86 = 0,51$.

На момент обследования показатели АД 120 и 80 мм рт.ст. ($D=S$), протеинурия до 0,01 г/л в суточной моче, отеков беременной не выявлено.

Заключение: Преэклампсии не выявлено.

07.05.13 проведено повторное исследование: $\text{Сдзн} = 1,87 \text{ мм}^2$, $\text{ИРга} = 0,57$, $\text{ИРма} = 0,52$. Рассчитан коэффициент преэклампсии P по формуле:

$$P = \text{ИРга} \times \text{ИРма} \times \text{Сдзн} = 0,57 \times 0,52 \times 1,87 = 0,55.$$

На момент повторного обследования показатели АД 125 и 80 мм рт.ст. ($D=S$), протеинурия до 0,01 г/л в суточной моче, отеков беременной не выявлено.

Заключение: Преэклампсии не выявлено.

Диагноз заключительный: Беременность 34 недели. Хроническая плацентарная недостаточность, компенсированная форма. ОАА. Хронический гастрит, ремиссия.

Рекомендации: Продолжить динамическое наблюдение за течением беременности, состоянием женщины и плода.

Пример 2. Беременная П., 29 лет, обследована 02.02.14.

Диагноз: Отеки беременной на сроке гестации 28-29 недель. АКО 1 степени.

Беременной проведено ультразвуковое исследование глаз, $\text{Сдзн} = 2,01 \text{ мм}^2$. Проведено УЗДГ глазных и маточных артерий, $\text{ИРга} = 0,67$, $\text{ИРма} = 0,59$. Рассчитан коэффициент преэклампсии P по формуле:

$$P = \text{ИРга} \times \text{ИРма} \times \text{Сдзн} = 0,67 \times 0,59 \times 2,01 = 0,79.$$

На момент обследования показатели АД 135 и 85 мм рт.ст. ($D=S$), протеинурия до 0,03 г/л в суточной моче, отеки беременной.

Заключение: Диагностирована доклиническая стадия преэклампсии.

В соответствии с диагнозом беременной назначено лечение, заключающееся в инфузионной и антигипертензивной терапии.

02.04.14 проведено повторное исследование: $\text{Сдзн} = 2,08 \text{ мм}^2$, $\text{ИРга} = 0,68$, $\text{ИРма} = 0,60$. Рассчитан коэффициент преэклампсии P по формуле:

$$P = \text{ИРга} \times \text{ИРма} \times \text{Сдзн} = 0,68 \times 0,60 \times 2,08 = 0,84.$$

На момент повторного обследования показатели АД 140 и 90 мм рт.ст. (D=S), протеинурия до 0,34 г/л в суточной моче, отеки беременной.

Заключение: Диагностирована умеренная преэклампсии.

5 Диагноз заключительный: Беременность 37 недель. Умеренная преэклампсия. АКО 1 степени.

Рекомендации: учитывая доношенный срок гестации, длительно текущую умеренную преэклампсию, слабо поддающуюся медикаментозной коррекции, рекомендовано начать подготовку родовых путей с целью последующего родовозбуждения методом амниотомии.

Пример 3. Беременная К., 30 лет, обследована 11.01.14.

Диагноз: Хроническая плацентарная недостаточность, субкомпенсированная форма на сроке 32 недели беременности. Хроническая внутриутробная гипоксия плода. АКО 2 степени.

15 Беременной проведено ультразвуковое исследование глаз, Сдзн=1,99 мм². Проведено УЗДГ глазных и маточных артерий, ИРга=0,67, ИРма=0,59. Рассчитан коэффициент преэклампсии P по формуле:

$$P = \text{ИРга} \times \text{ИРма} \times \text{Сдзн} = 0,67 \times 0,59 \times 1,99 = 0,78.$$

20 На момент обследования показатели АД 130 и 80 мм рт.ст. (D=S), протеинурия до 0,22 г/л в суточной моче, отеков беременной не выявлено.

Заключение: Диагностирована доклиническая стадия преэклампсии.

В соответствии с диагнозом беременной назначено лечение, заключающееся в инфузионной и антигипертензивной терапии, на фоне которого клинические проявления преэклампсии не манифестировали.

25 12.02.14 было проведено повторное исследование: Сдзн=1,54 мм², ИРга=0,57, ИРма=0,54. Рассчитан коэффициент преэклампсии P по формуле:

$$P = \text{ИРга} \times \text{ИРма} \times \text{Сдзн} = 0,57 \times 0,54 \times 1,54 = 0,47.$$

30 На момент повторного обследования показатели АД 120 и 70 мм рт.ст. (D=S), протеинурия отсутствует в суточной моче, отеков беременной не выявлено.

Заключение: Преэклампсии не выявлено.

Диагноз заключительный: Беременность 35 недель. Хроническая плацентарная недостаточность, субкомпенсированная форма. Хроническая внутриутробная гипоксия плода. АКО 2 степени.

35 Рекомендации: Продолжить динамическое наблюдение за течением беременности, состоянием женщины и плода.

Пример 4. Беременная Ф., 27 лет, обследована 01.02.14.

Диагноз: Беременность 21 неделя.

40 Беременной проведено ультразвуковое исследование глаз, Сдзн=1,30 мм². Проведено УЗДГ глазных и маточных артерий, ИРга=0,65, ИРма=0,57. Рассчитан коэффициент преэклампсии P по формуле:

$$P = \text{ИРга} \times \text{ИРма} \times \text{Сдзн} = 0,65 \times 0,57 \times 1,30 = 0,48.$$

На момент обследования показатели АД 130 и 80 мм рт.ст. (D=S), протеинурия отсутствует в суточной моче, отеков беременной не выявлено.

45 Заключение: Преэклампсии не выявлено.

02.03.14 проведено повторное ультразвуковое исследование глаз, Сдзн=2,05 мм. Проведено УЗДГ глазных и маточных артерий, ИРга=0,69, ИРма=0,61. Рассчитан коэффициент преэклампсии P по формуле:

$$P = \text{ИРга} \times \text{ИРма} \times \text{Сдзн} = 0,69 \times 0,61 \times 2,05 = 0,86.$$

На момент обследования показатели АД 135 и 85 мм рт. ст. (D=S), протеинурия до 0,25 г/л в суточной моче, отеки беременной.

Заключение: Диагностирована доклиническая стадия преэклампсии.

5 В соответствии с диагнозом беременной назначено лечение, заключающееся в инфузионной и антигипертензивной терапии.

22.03.14 проведено контрольное исследование: Сдзн=2,06 мм², ИРга=0,68, ИРма=0,59. Рассчитан коэффициент преэклампсии P по формуле:

$$P = \text{ИРга} \times \text{ИРма} \times \text{Сдзн} = 0,68 \times 0,59 \times 2,06 = 0,82.$$

10 На момент повторного обследования показатели АД 160 и 90 мм рт.ст. (D=S), протеинурия до 3,0 г/л в суточной моче, выявлены генерализованные отеки.

Заключение: Диагностирована тяжелая преэклампсия.

15 Диагноз заключительный: Беременность 28-29 недель. Тяжелая преэклампсия. Хроническая плацентарная недостаточность, субкомпенсированная форма. Хроническая внутриутробная гипоксия плода.

Рекомендации: учитывая тяжелую преэклампсию, незрелые родовые пути, хроническую внутриутробную гипоксию плода, рекомендовано родоразрешить женщину путем операции кесарево сечение в течение суток (после проведения предоперационной подготовки, профилактики РДС-синдрома плода).

20 Определение коэффициента преэклампсии с целью доклинической диагностики было произведено у 100 беременных. При этом доклиническая стадия преэклампсии выявлена у 60 беременных. В 85% случаев доклинически выявленной преэклампсии в последующем определены клинически значимые критерии преэклампсии. Результаты представлены в таблице 1.

25

Таблица 1

Количество обследованных женщин	Количество обследованных женщин с выявленной доклинической стадией преэклампсии		Количество женщин, у которых впоследствии доклиническая стадия манифестировала в виде клинических проявлений		Количество женщин с клиническими проявлениями преэклампсии			
					Умеренная преэклампсия		Тяжелая преэклампсия	
Всего	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
100	60	50	47	85	39	70	8	15

40

45 Выбор критериев доклинической диагностики преэклампсии проведен на основании оценки значимости ультразвуковых методов исследования в доклинической диагностике преэклампсии по данным построения математической модели развития исследуемого патологического состояния [10], основанный на методах регрессионного анализа [11]. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2				
Оценка значимости критериев в структуре доклинической диагностики преэклампсии				
	Сдзн	ИРга	ИРма	Р
Значение критериев, свойственное для преэклампсии	1,98 мм ² и более	0,66 и более	0,58 и более	Более 0,75
Значимость критериев в доклинической диагностике преэклампсии	40%	40%	20%	100%

Список литературы

1. Diagnosis and management of preeclampsia and Eclampsia. Obstetrics and gynecology. / ACOG. Number 33. Jan 2002. - 159-167 page.
2. Callen P.W. Ultrasonography in obstetrics and gynecology. - WB Saunders company. - 2000. - 1078 p.
3. Preeclampsia Foundation / FAQs. Retrieved July 10, 2012.
4. Sonography assessment of Acute Ocular Pathology / Megan Leo, Kristin Carmody. Department of Emergency Medicine. / USA - 2011.
5. The Management of Severe Preeclampsia - Eclampsia / MrTuffnell, Professor AH Shennan, Mr JJS Waugh, Professor Walker Leeds. RCOG. Guideline No. 10(A), 2010. - 2 page.
6. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: в 2 т. / под ред. В.А. Мельникова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001-2002. - Т. 1. - 93 с.
7. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: в 2 т./ под. ред. А.Н. Стрижакова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001-2002. - Т. 1. - 96 с.
8. Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации. Статистическая форма 32 за 2012 год. / сост. Э.Е. Запорожец, М.П. Шувалова, Л.М. Цымлякова О.Г. Фролова, Е.В. Огрызко, Л.П. Суханова. Российское общество акушеров-гинекологов. ФГБУ «НЦАГИП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. Москва, 2013. 48-50, 59-61 с.
9. Пат. №2408259, Российская Федерация, МПК А61В 5/0295. Способ доклинической диагностики преэклампсии / Р.М. Абрамова, А.Я. Альпин; заявитель и патентообладатель Р.М. Абрамова, А.Я. Альпин; заявл. 24.01.2008; опубл. 27.07.2009, бюл. №1. - 8 с.
10. Флеман М. Библия Delphi / М. Флеман. - Спб.: БХВ-Петербург, 2011. - 686 с.
11. Ohman E.M., Granger C.V., Harrington R.A. et al. // JAMA. 2000. - Vol. 284. - P. 876-878.

Формула изобретения

Способ доклинической диагностики преэклампсии, включающий доплерометрическое исследование маточных артерий, отличающийся тем, что на сроке гестации 22-32 недели определяют индекс резистентности глазных и маточных артерий, дополнительно определяют площадь диска зрительных нервов с помощью УЗИ, рассчитывают коэффициент преэклампсии P по формуле: $P = \text{ИРга} \times \text{ИРма} \times \text{Сдзн}$, где ИРга - индекс резистентности глазной артерии, ИРма - индекс резистентности маточной артерии, Сдзн - площадь диска зрительного нерва, и при коэффициенте преэклампсии P более 0,75 диагностируют доклиническую стадию преэклампсии.