



(19) KG (11) 2080 (13) C1
(51) G01N 33/487 (2017.01)

ГОСУДАРСТВЕННАЯ СЛУЖБА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ И ИНОВАЦИЙ ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики под ответственность заявителя (владельца)

(21) 20170031.1

(22) 22.03.2017

(46) 31.07.2018. Бюл. № 7

(71) Белов Г. В. (KG)

(72) Белов Г. В.; Каримова Н. А.; Морковкина А. Б.; Давыдов В. Т. (KG)

(73) Белов Г. В. (KG)

(56) Патент RU № 2012877 C1, кл. G01N 33/48, 1994

(54) Способ оценки жизнеспособности недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к перинатологии, и может быть использовано для прогнозирования развития респираторного дистресс-синдрома (РДС) у новорожденных с задержкой развития плода.

Задачей изобретения является разработка способа, обеспечивающего прогнозирование развития РДС у недоношенных новорожденных экспресс-методом.

Поставленная задача решается в способе оценки жизнеспособности недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом путем исследования биологической жидкости в течение первого часа жизни, характеризующийся тем, что при помощи компьютерной морфометрии пузырьков пены околоплодных вод определяют коэффициент стабильности по формуле: КС = (D/D1)2, где D - средний диаметр исходный, D1 - средний диаметр через 20 минут, и при значении КС >0,5 оценивают состояние новорожденного как жизнеспособное, при значении КС >0,30, но <0,50, как критическое, требующее интенсивной терапии модификаторами сурфактана.

1 н. п. ф., 3 пр., 1 табл.

Изобретение относится к медицине, а именно к перинатологии, и может быть использовано для прогнозирования развития респираторного дистресс-синдрома (РДС) у новорожденных с задержкой развития плода.

Актуальность определяется увеличением частоты задержки развития плода при осложненном течении беременности, высокими рисками РДС, имеющего высокую летальность, и даже при успешной коррекции синдрома оставляющего следы в постнатальном развитии ребенка. Это диктует необходимость разработки новых способов прогнозирования респираторного дистресс-синдрома у новорожденных с целью его своевременного и эффективного лечения.

Известен способ прогнозирования синдрома дыхательных расстройств (СДР) у доношенных и недоношенных новорожденных путем определения уровня поверхностно-активных фосфолипидов (ПАФХ) в амниотической жидкости. При концентрации ПАФХ менее 32,30 мкмоль/л; % ПАФХ менее 56 %; коэффициент отношения фосфатидилхолина к сфингомиелину (ФХ/СФ) менее 3,0 прогнозируют риск СДР (Ларюшкина Р. М. Фосфолипиды амниотической жидкости как критерий зрелости сурфактантной системы легких плода и новорожденного ребенка // Перинатальная охрана плода и новорожденного при невынашивании беременности: Сб. науч. трудов. - М., 1989. - С. 135-139).

Недостатки способа:

1. Точность способа варьирует от 68 до 85 % и зависит от величины коэффициента ФХ/СФ.

2. Метод определения ПАФХ достаточно трудоемкий и длительный, включающий получение липидного экстракта, определение фракций фосфолипидов, а также липидного фосфора.

3. В случае преждевременного излития околоплодных вод вне родильного дома забор биологического материала для исследования не представляется возможным.

Наиболее близким по техническому решению является способ прогнозирования синдрома дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных путем определения максимальной свертывающей активности крови, отличающейся тем, что у ребенка в первые часы жизни в венозной крови дополнительно определяют протромбиновый индекс, активность плазмина и плазминогена, ретракцию и объем кровяного сгустка, протромбиновое время. При уменьшении значений максимально свертывающей активности крови, протромбинового индекса, активности плазмина и плазминогена, ретракции кровяного сгустка и увеличении значений объема кровяного сгустка и протромбинового времени по сравнению с контролем прогнозируют синдром дыхательных расстройств (Патент RU № 2012877 C1, кл. G01N 33/48, 1994).

Указанный способ избран нами в качестве прототипа, однако он имеет ряд существенных недостатков:

1. Кровь берут непосредственно у недоношенного ребенка, что для него травматично.
2. Слишком позднее определение для прогноза (после рождения ребенка).
3. Для осуществления способа требуется определение большого количества показателей - 6.
4. Требуется значительное количество крови (около 2 мл), учитывая, что это недоношенный ребенок.

Задачей изобретения является разработка способа, обеспечивающего прогнозирование развития РДС у недоношенных новорожденных экспресс-методом.

Поставленная задача решается в способе оценки жизнеспособности недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом путем исследований биологических жидкостей в течение первого часа жизни, характеризующийся тем, что при помощи компьютерной морфометрии пузырьков пены околоплодных вод определяют коэффициент стабильности по формуле: $KC = (D/D1)^2$, где D - средний диаметр исходный, D1 - средний диаметр через 20 минут, и при значении $KC > 0,5$ оценивают состояние новорожденного как жизнеспособное, при значении $KC > 0,30$, но $< 0,50$, как критическое, требующее интенсивной терапии модификаторами сурфактана.

Принцип метода основан на анализе поверхностно-активных свойств биологической жидкости образовывать стойкую пену. Пузыри воздуха обволакиваются липидной пленкой из содержащихся в биосубстрате липидов, которые не дают пузырькам лопаться. За двадцать минут воздух из пузырьков диффундирует, и размеры их уменьшаются обратно пропорционально количеству содержащихся поверхностно-активных веществ.

Использовать микроскопию пузырьков воздуха для анализа поверхностной активности пены легких предложил Pattle в 1955 году (Pattle R. E. Properties, function and origin of the alveolar lining layer // Nature. - 1955. - Vol. 175. - P. 1125-1126). В семидесятые годы прошлого столетия был выпущен ряд диссертаций с применением метода Pattle в пульмонологии, но затем его использование сошло на нет. Основным недостатком метода Pattle была длительность анализа. Сократить сроки анализа стабильности пузырьков воздуха предложили Арбузов А. А., и Белов Г. В., 1980 г. Компьютерный анализ изображений позволяет значительно ускорить и повысить точность определения стабильности пузырьков пены воздуха. Однако другие авторы пока не брались за стандартизацию метода и доведение его до практического применения в акушерстве и неонатологии.

Способ осуществляют следующим образом.

В родах собирают передние или задние околоплодные воды (передние околоплодные воды дают преимущество то, что результат исследования стабильности пузырьков пены околоплодных вод может быть получен еще до конца родов). Воды фильтруют через четырехслойную марлю. В пробирку забирают 4-5 мл околоплодных вод и передают в лабораторию. Там пробирку встрихивают в течение минуты. Образовавшуюся пену переносят в висячую каплю, под увеличением 70, в световом микроскопе фотографируют поле зрения с 50 воздушными пузырьками. Изображение при помощи цифровой камеры (САМ V200 или др.) записывается в виде файла на компьютер. Затем через 20 минут проводят повторное фотографирование этого же поля зрения и записывают в виде второго файла. При помощи программного обеспечения для медицины и биологии BioVision (или др.), изображение переводят в бинарное (черно-белое), затем проводится шаг «эррозия» и обратный шаг. Мелкие пузырьки (меньше 20 мкм) и другие артефакты при этом исчезают. Затем проводят анализ изображения, программа выдает диаметры всех объектов, попавших в поле зрения, и средний исходный диаметр D. Точно также анализируют второй файл и регистрируют

средний повторный диаметр D1. Далее проводится расчет по формуле $KC = (D/D1)$, где - KC - коэффициент стабильности, D - первоначальный диаметр, D1 - диаметр через 20 мин.

Врач-лаборант должен визуально контролировать совпадение пузырьков в исходном и повторном снимке. В поле зрения могут попадать крупные пузырьки диаметром более 80 мкм. Они не содержат необходимого количества поверхностно-активных веществ, легко лопаются, и поэтому сразу же должны быть исключены из анализа.

Сущность заявляемого способа поясняется следующими примерами:

Пример 1: Роженица А., 36 лет. Проживает в горной местности. Настоящая беременность десятая, 4 предыдущих закончились срочными родами доношенных новорожденных весом 2885-3100 г, одна беременность - преждевременными родами недоношенного ребенка - 2200 г, 4 беременности закончились выкидышами. Ультразвуковое исследование прошла однократно на сроке 25-26 недель. По заключению УЗИ: хроническая гипоксия плода, угрожаемая на СЗРП. Лечение не проводилось. В 35 недель женщина поступила в родильное отделение Алайской террито-риальной больницы, и родила естественным путем живого доношенного ребенка весом 2340 г, ростом 49 см, оценка по шкале Апгар составила 6-7 баллов. При исследовании пены околоплодных вод Коэффициент стабильности (KC) пузырьков составил 0,45. Прогноз - высокий риск развития СДР. Гистологически выявлены признаки субкомпенсированной плацентарной недостаточности. Послеродовый период протекал тяжело. Дыхание ослаблено. Цианоз кожи. Развился синдром дыхательных расстройств новорожденного. Проводилась интенсивная терапия. Вскрмливание искусственное. На 6 сутки диагностирована пневмония. Ребенок переведен в отделение реанимации. Выписан на 22 день. На 30 день ребенок вес не набрал. Отстает в развитии. Заключение: прогноз по заявлению способу подтвердился.

Пример 2: Роженица К., 31 год. Проживает в г. Ош. Настоящая беременность восьмая. В анамнезе пять своевременных родов без осложнений и рождение доношенных детей массой 3000-3200 г.; три медицинских аборта по желанию женщины. При проведении УЗИ в сроке гестации 25-26 недель размеры плода отставали на две недели. По заключению УЗИ: угрожаемая на СЗРП. Лечение данной патологии в этом сроке не проводилось. В сроке 36 недель беременная была госпитализирована в стационар городского роддома, где была проведена терапия выявленной патологии. Беременность закончилась своевременными родами и рождением живого доношенного ребенка массой 2700 г., ростом 50 см, оценка по шкале Апгар составила 7 баллов. При исследовании пены околоплодных вод KC пузырьков составил 0,52. Прогноз - умеренный риск развития СДР. Гистологически выявлены признаки компенсированной плацентарной недостаточности. Диагноз ребенка при рождении: СЗРП 1 степени, хроническая внутриутробная гипоксия плода. Проводилась интенсивная терапия. Выписан в удовлетворительном состоянии на 7 сутки. Заключение: обследование по заявлению способу дало правильный прогноз.

Пример 3: Роженица С., 22 года. Данная беременность первая. Больная страдает хроническим бронхитом. Диагностирована также выраженная железодефицитная анемия. По данным ультразвукового исследования в сроке 36 недель беременности размеры плода соответствовали сроку гестации. Беременность закончилась своевременными родами и рождением доношенного новорожденного массой 3450 г, ростом 52 см, оценка по шкале Апгар составила 8 баллов. При исследовании пены околоплодных вод KC пузырьков составил 0,62. Прогноз: риска развития СДР нет. Заключение: обследование по заявлению способу дало правильный прогноз.

Предлагаемым способом обследованы околоплодные воды 38 рожениц. Результаты исследований приведены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты совпадений предлагаемых критериев
прогноза и фактического развития СДР

Показатель	Количество обследованных
Истинно-положительный результат	11
Ложно-положительный результат	2
Истинно-отрицательный результат	18
Ложно-отрицательный результат	4
Всего наблюдений	35

Итого: точность способа - 78,00 % чувствительность способа - 70,59 % специфичность способа - 80,0 %.

Преимущества заявляемого способа:

1. Исследование проводится в околоплодных водах, субстрат для анализа получают атравматично в виде побочного продукта в родах.
2. Высокая точность способа - 78,00 %, чувствительность - 70,59 % и специфичность - 80 %.
3. Обследование не требует дорогостоящего оборудования, для анализа требуется микроскоп и компьютер, которыми в настоящее время оснащены все территориальные больницы.
4. Способ может использоваться в качестве экспресс-анализа. Длительность проведения анализа не превышает одного часа.

Ф о р м у л а изобретения

Способ оценки жизнеспособности недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом путем исследования биологических жидкостей в течение первого часа жизни, отличающийся тем, что при помощи компьютерной морфометрии пузырьков пены околоплодных вод определяют коэффициент стабильности по формуле: $KC = (D/D1)2$, где D - средний диаметр исходный, D1 - средний диаметр через 20 минут, и при значении $KC > 0,5$ оценивают состояние новорожденного как жизнеспособное, при значении $KC > 0,30$, но $< 0,50$, как критическое, требующее интенсивной терапии модификаторами сурфактанта.

Выпущено отделом подготовки материалов

Государственная служба интеллектуальной собственности и инноваций при Правительстве Кыргызской Республики,
720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41; факс: (312) 68 17 03