



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122704** (13) **U**  
(51) МПК

**G01N 1/28** (2006.01)

**G01N 33/483** (2006.01)

**A61N 5/073** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2017 07220</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>10.07.2017</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.01.2018</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.01.2018, Бюл.№ 2</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Ванчуляк Олег Ярославович (UA), Максимчук Наталія Олексіївна (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ" МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)</b></p>
---	--

**(54) СПОСІБ ПОСМЕРТНОЇ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ**

**(57) Реферат:**

Спосіб посмертної діагностики хронічної ішемічної хвороби серця шляхом визначення діагностичних параметрів міокарда, у якому проводять статистичний аналіз мап азимута поляризації мікроскопічних зображень тканини міокарда. При отриманні значень статистичних моментів 1-4-го порядків  $M_1^\alpha = 0,59$ ;  $M_2^\alpha = 0,14$ ;  $M_3^\alpha = 0,18$ ;  $M_4^\alpha = 1,61$  посмертно діагностують хронічну ішемічну хворобу серця.

UA 122704 U



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до судової медицини, та може бути використана для діагностики хронічної ішемічної хвороби серця в практичній діяльності лікарів судово-медичних експертів та патологоанатомів, котрі займаються проблемами посмертної верифікації причини смерті.

5 Однією з найбільш поширених і важко діагностованих форм раптової смерті є раптова  
серцева смерть (РСС), в основі якої можуть лежати окремі захворювання - ішемічна хвороба  
серця (ІХС), міокардити, кардіоміопатії, уроджені вади серця та інші [Л.В.Кактурский, 2008]. За  
визначенням ВООЗ, раптова серцева смерть - це смерть практично здорових людей у перші 6  
10 годин після появи симптомів захворювання. У 95 % випадків вона настає протягом однієї  
години, з них - у 73 % випадків упродовж перших 10 хвилин. Отже, важливою є діагностика (чи  
диференційна діагностика) ішемічної хвороби серця. Секційне дослідження таких випадків  
вимагає від експерта знання чітких критеріїв диференційної діагностики ішемічної хвороби  
серця, наслідком якої можуть бути випадки РСС чи гострий інфаркт міокарда. Однак, на думку  
15 Г.Г.Автандилова (2000), судово-медичні експерти володіють цими критеріями не в достатньому  
обсязі при секційному дослідженні трупа.

Біля 80 % випадків РСС зумовлені ІХС, а основний механізм розвитку РСС - аритмогенний,  
так як у 80 % випадків її причиною є фібриляція шлуночків, частіше за все спровокована  
шлуночковою тахікардією, рідше - брадикардією і асистолією. Така раптова смерть клініцистами  
визначена як раптова коронарна смерть (РКС) і має таке визначення: раптова коронарна  
20 смерть (первинна зупинка серця) [С.А.Бойцов, Н.Н. Никулина, 2011]. Справді, ішемічна хвороба  
серця, як показано в дослідженнях міжнародних ініціативних груп, є лідируючою причиною  
смерті як серед усіх нозологій, так і лежить в основі більш ніж 80 % випадків раптової серцевої  
смерті у розвинених країнах [О.Л.Бокерия, 2012; S. Chugh, K. Reinier, 2008; A. Filippi, E. Sessa,  
2008].

25 Можливим вирішенням згаданого кола питань потенційно є лазерні поляриметричні та  
автофлуоресцентні методи, які поєднують аналіз поляризаційно-неоднорідних структур  
біотканин (БТ) з наступним опрацюванням отриманих даних потужним математичним апаратом.

Справді, більшість БТ характеризуються оптичною анізотропією, як на мікроскопічному, так і  
на макроскопічному рівнях [В.Т. Бачинський, 2008]. Оптична анізотропія на макроскопічному  
30 рівні викликана просторово впорядкованою фібрилярною структурою протеїнових молекул, яка  
обумовлює лінійне двопроменезаломлення. У випадку міокарда такими протеїновими  
молекулами є молекули міозину. Оскільки під час ХІХС відбувається різке падіння концентрації  
АТФ, то голівки міозинових молекул не можуть від'єднатись від f-актину, формуючи  
мікроконтрактури на фоні дифузного розростання сполучної тканини. Таким чином існує  
35 патофізіологічне підґрунтя до використання лазерних поляриметричних методів для посмертної  
діагностики ХІХС.

Аналогом корисної моделі є спосіб світлової мікроскопії препаратів, забарвлених  
гематоксилін-еозином [Коржевский Д.Э. Применение гематоксилина в гистологической технике.  
- Морфология, 2007. - Т. 132, № 6. - С. 77-81], в якому виявляють перші еозинофільні  
40 гіалінізовані серцеві волокна при двогодинній прижиттєвості ішемії; при чотиригодинній  
зажиттєвості ішемії та достатній кваліфікації візуалізують поодинокі вогнища жирової  
дегенерації та перші ознаки геморагічної демаркації і лізис ядер кардіоміоцитів.

Недоліком аналога-способу є відсутність унікальних критеріїв ХІХС, а сам спосіб має долю  
суб'єктивності, оскільки оцінка результатів проводиться людиною.

45 Найближчим аналогом до запропонованої корисної моделі є спосіб морфометричного  
встановлення ішемії [Волков В.П. Новые подходы к органометрии сердца: Современная  
медицина: актуальные вопросы. - 2013. - № 22. - С. 25-28], в якому обчислюють індекс  
кровопостачання міокарда (ІКМ), який корелює з адекватністю кровопостачання міокарда та  
його дефіцитом, показуючи масу міокарда в грамах, яку забезпечує 1 мм<sup>2</sup> площі судини. Для  
50 його обчислення визначають чисту масу міокарда та периметри лівої огиальної артерії,  
передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії, правої коронарної артерії в найвужчих  
частинах проксимальної третини.

Недоліком найближчого аналога є його неточність: при вимірюванні периметра артерій  
результат залежить від місця виміру та техніки процедури, що безумовно знижує цінність  
55 методу. Інші дослідники зазначають, що даний метод є неінформативним, оскільки більш часто  
за умов ХІХС спостерігається порушення на дистальних рівнях коронарного русла, структура  
якого не досліджується в даному способі [І.В.Іркін, В.Д.Мішалов, Б.В.Михайличенко,  
В.В.Войченко, 2012; И.Л.Телкова, М.В.Фадеев, 2007].

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб посмертної діагностики хронічної ішемічної хвороби серця шляхом проведення статистичного аналізу мап азимута поляризації мікроскопічних зображень тканини міокарда.

5 Спільною ознакою корисної моделі та найближчого аналога є визначення діагностичних параметрів міокарда.

Відмінною ознакою корисної моделі від найближчого аналога є проведення статистичного аналізу мап азимута поляризації мікроскопічних зображень тканини міокарда; при отриманні значень статистичних моментів 1-4-го порядків  $M_1^\alpha = 0,59; M_2^\alpha = 0,14; M_3^\alpha = 0,18; M_4^\alpha = 1,61$  посмертно діагностують хронічну ішемічну хворобу серця.

10 Визначення термінів, які використовуються при описі корисної моделі: раптова коронарна смерть, хронічна ішемічна хвороба серця, поляриметрія.

Теоретичні передумови здійснення способу.

15 Весь комплекс БТ можна представити сукупністю фібрилярних білкових структур, які формують його унікальну структурно-функціональну організацію [Y.A. Ushenko, Y.Y. Tomka, A.V. Dubolazov, 2011]. Важливою особливістю даних фібрилярних протеїнів є їх чітка впорядкованість, що надає їм властивості рідких кристалів - речовин, які одночасно проявляють плинність рідин і властивості кристалів, молекулам яких властива певна симетрія. Як наслідок, існує анізотропія механічних, електричних, магнітних і оптичних властивостей речовин цього класу. Саме анізотропію оптичних властивостей можна виявити методами поляриметрії.

20 Оскільки під час XIXC відбуваються конфірмаційні зміни актино-міозинового комплексу, виявити які можна за допомогою поляризованого світла, використання поляризаційних методів для діагностики XIXC є багатообіцяючим [B.Т.Бачинський, О.Я.Ванчуляк, І.Г.Савка, М.Р.Тимчук, 2009].

25 Авторами було досліджено 160 зразків тканини міокарда із XIXC для виявлення діагностичних можливостей використання статистичного аналізу мап азимута поляризації їхніх лазерних поляризаційних зображень.

Вимірювання поляризаційних мап азимута поляризації зображень тканини міокарда проходилося у стандартному розташуванні лазерного поляриметра [Y.A.Ushenko, A.V.Dubolazov, A.O.Karachevtsev, 2011; Y.A.Ushenko, 2011].

30 За допомогою обертання осі пропускання аналізатора на кут  $\Theta$  в межах  $= 0-180^\circ$  визначено масиви мінімальних і максимальних рівнів інтенсивності  $I_{\min}(p \times k); I_{\max}(p \times k)$  зображення міокарда для кожного окремого пікселя (mn) CCD-камери і, відповідні їм кути повороту  $\Theta(p \times k) / (p \times k) \equiv \min$ .

35 На Фіг. 1 представлено лазерне зображення поляризаційно-візуалізованої фібрилярної сітки зрізу тканини міокарда з XIXC (у перехрещених  $0=90^\circ$  площинах пропускання поляризатора і аналізатора). Видно, що значний внесок у формування розподілів азимутів поляризації дають оптико анізотропні первинні та вторинні структури білків фібрилярних мереж актино-міозинового комплексу. Морфологічні зміни тканини міокарда внаслідок XIXC виявляються у формуванні локальних кластерів анізотропних структур - у відповідних візуалізованих поляризаційних зображеннях фібрилярних мереж його зрізів спостерігається певна координатна локалізація світлих ділянок.

45 Слід було очікувати, що якісно проаналізовані оптичні прояви зміни будови тканини міокарда внаслідок XIXC більш виразно виявляться у значеннях статистичних моментів 1-4-го порядків, які характеризують розподіли азимутів поляризації поляризаційних зображень досліджуваних зразків.

На Фіг. 2 (а, б) представлено лазерне зображення зрізу тканини міокарда при XIXC: а - двовірний (p x k) розподіл азимутів поляризації; б - гістограма випадкових значень азимутів поляризації.

50 Аналіз поляризаційної мали азимутів (Фіг. 2, а) поляризаційного зображення зрізу тканини міокарда з XIXC виявив, що для гістограми випадкових значень  $\alpha$  характерний максимальний діапазон зміни ( $0^\circ \leq \Delta\alpha \leq 180^\circ$ ) значень азимуту поляризації лазерного випромінювання. Проте, співвідношення величини головного екстремуму ( $\alpha_0 = 90^\circ$ ) і локальних екстремумів складає 1 до 50 (Фіг. 2, б). Дана обставина об'єктивно обумовлює високий рівень значень статистичного моменту 4-го порядку, що характеризує розподіл азимутів поляризації мікроскопічного зображення тканини міокарда.

55 З іншого боку, гістограма розподілу значень азимутів поляризації зображення тканини міокарда з XIXC дещо асиметрична відносно головного екстремуму. Статистично це виявиться у відповідній величині статистичного моменту 3-го порядку, що характеризує асиметрію розподілу значень азимута поляризаційної мапи  $\alpha$  (p x k) поляризаційного зображення.

Кількісно оптичні прояви анізотропії мереж міозинових фібрил тканини міокарда при XIXC ілюструє сукупність значень статистичних моментів 1-4-го порядків  $M_1^\alpha = 0,59; M_2^\alpha = 0,14; M_3^\alpha = 0,18; M_4^\alpha = 1,61$ .

Спосіб здійснюють наступним чином.

- 5 При проведенні експертизи вилучають шматочки міокарда з наступних ділянок: верхівка, стінка лівого шлуночка, стінка правого шлуночка, перетинка, стінка лівого передсердя, стінка правого передсердя; при підозрі на ділянку ішемії в якійсь іншій зоні чи на їх переході її вилучають також. З вилучених зразків міокарда за допомогою заморожуючого мікротома виготовляють нативні гістологічні зрізи міокарда  $30 \pm 5$  мкм. Отримані зрізи міокарда розташовують в оптичній схемі лазерного поляриметра між механічно рухомою чвертьхвильовою пластинкою та мікрооб'єктивом. Опромінення проводять паралельним ( $\otimes = 2 \times 10^3 \mu\text{m}$ ) слабкоінтенсивним ( $P=5,0$  мВт) пучком He-Ne лазера ( $\lambda=0,6328 \mu\text{m}$ ). Зріз міокарда послідовно зондується лазерним пучком із наступними типами поляризації: лінійна з азимутами  $0^\circ, 90^\circ, +45^\circ$  і права циркуляція ( $\otimes$ ). Реєстрацію проводять за допомогою CCD-камери.

- 15 Проводять поляриметрію у межах сукупності пікселів світлочутливої площадки, отримують поляризаційні мапи, тобто координатні розподіли значень азимута  $\alpha(p \times k)$  поляризації;  $\alpha(p \times k) = \Theta(l(p \times k) \equiv \min) - \frac{\pi}{2}$ . Для отриманих даних поляриметрії у межах сукупності пікселів світлочутливої площадки проводять статистичний аналіз двомірних розподілів даних шляхом математичної обробки на ЕОМ.

- 20 При отриманні референтних значень статистичних моментів 1-4-го порядків  $M_1^\alpha = 0,59; M_2^\alpha = 0,14; M_3^\alpha = 0,18; M_4^\alpha = 1,61$  посмертно діагностують хронічну ішемічну хворобу серця.

Приклади використання корисної моделі.

- 25 Було досліджено за допомогою запропонованого способу 200 зразків тканини міокарда. Було діагностовано хронічну ішемічну хворобу серця у 107 випадках. Результат було підтверджено за допомогою клінічних досліджень.

- 30 Запропонований спосіб дозволяє покращити ефективність проведення посмертної діагностики хронічної ішемічної хвороби серця в донекротичній стадії шляхом аналізу мап азимута поляризації мікроскопічних зображень міокарда.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 35 Спосіб посмертної діагностики хронічної ішемічної хвороби серця шляхом визначення діагностичних параметрів міокарда, який **відрізняється** тим, що проводять статистичний аналіз мап азимута поляризації мікроскопічних зображень тканини міокарда; при отриманні значень статистичних моментів 1-4-го порядків  $M_1^\alpha = 0,59; M_2^\alpha = 0,14; M_3^\alpha = 0,18; M_4^\alpha = 1,61$  посмертно діагностують хронічну ішемічну хворобу серця.

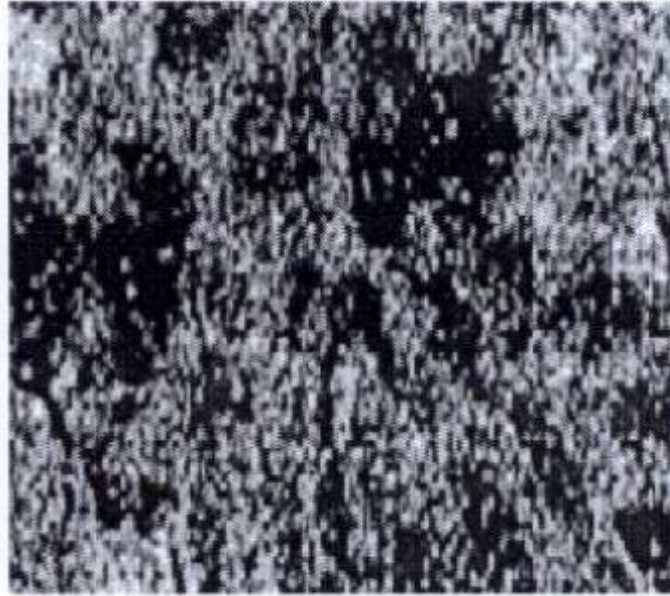
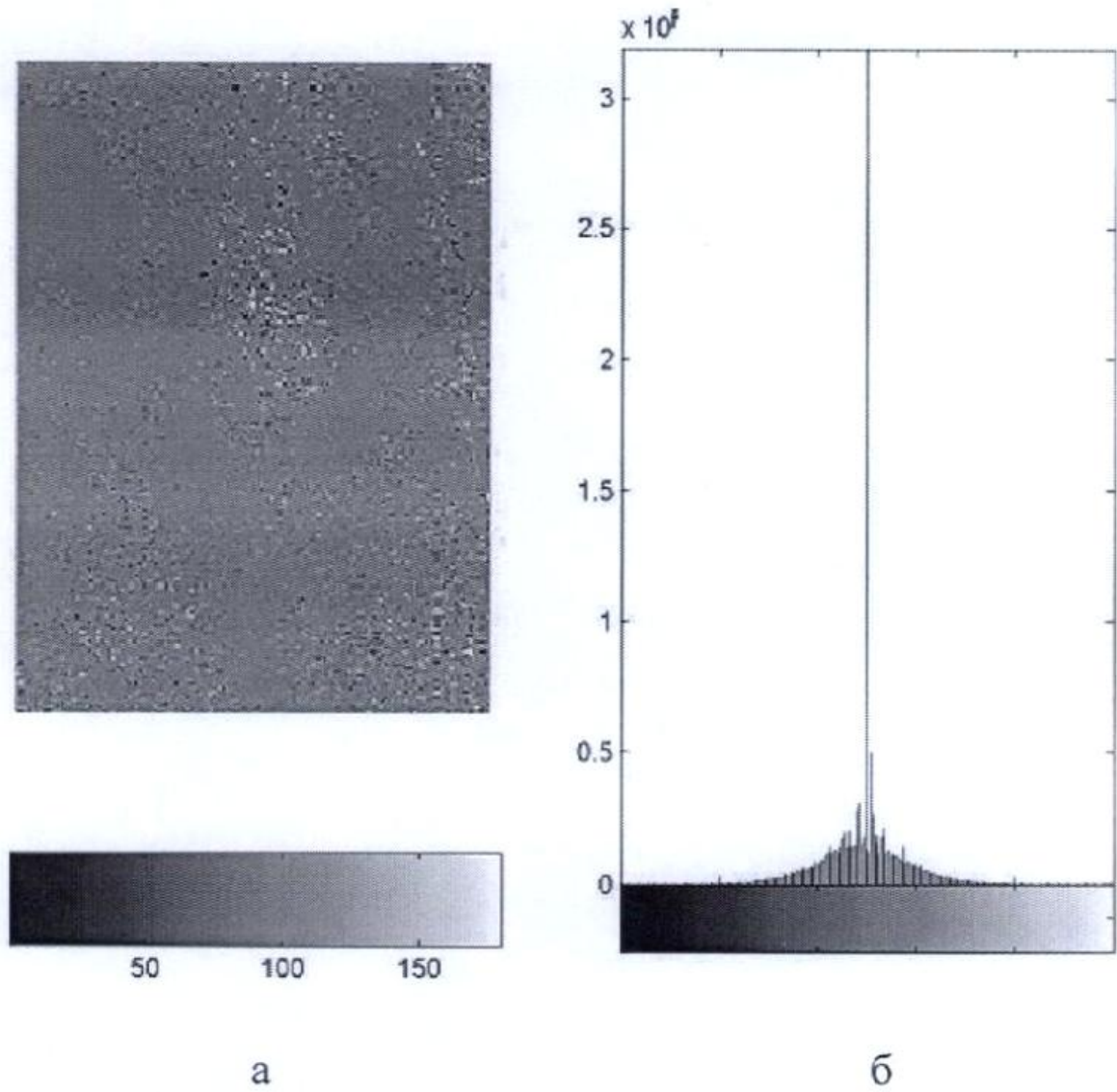


Fig. 1



Фиг. 2

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601