



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61B 6/02 (2019.05); A61K 49/04 (2019.05); A61P 43/00 (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2018128239, 31.07.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
31.07.2018

Дата регистрации:
23.10.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 31.07.2018

(45) Опубликовано: 23.10.2019 Бюл. № 30

Адрес для переписки:

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул.
Ленинградская, 70, ФГБУ "РНЦРХТ им. акад.
А.М. Гранова" Минздрава России, Мурашеву
Сергею Владимировичу

(72) Автор(ы):

Моисеенко Андрей Викторович (RU),
Поликарпов Алексей Александрович (RU),
Таразов Павел Гадельгараевич (RU),
Гранов Дмитрий Анатольевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение "Российский научный центр
радиологии и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова"
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: Vogl T.J. et al. [Arterial steal syndrome
in patients after liver transplantation: transarterial
embolization of the splenic and gastroduodenal
arteries]. [Article in German]. // Rofo. 2001 Oct;
173(10): 908-13; Abstract. RU 2611953 C1,
01.03.2017. Гранов Д.А. и др.
Рентгенэндоваскулярные процедуры в
коррекции относительной артериальной (см.
прод.)

(54) Способ инвазивного определения перфузии трансплантата

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к трансплантации органов, и может быть использовано для определения артериального кровоснабжения органа после ортотопической трансплантации печени. Способ инвазивного определения перфузии трансплантата включает использование в качестве трансплантата донорскую печень и выполнение трансартериальной субтракционной ангиографии с использованием артериального катетера, установленного в чревный ствол. Выполняют артериогепагиографию с использованием шприца-инжектора, через который в артерии донорской печени вводят контрастный препарат со скоростью 3-5 мл в секунду и объемом 30-40 мл

с последующим измерением скорости артериальной перфузии сегментов печени путем выбора референтной области и, по крайней мере, трех контрольных областей измерения кровотока. Референтную область выбирают в проекции чревного ствола с заданием ей значения, равного площади поперечного сечения сосуда, а контрольные области измерения кровотока выбирают в проекции донорского органа с одинаковыми значениями в пределах от 250 до 400 мм² и устанавливают их в периферических сегментах таким образом, что они являются вершинами равнобедренного треугольника с основанием, обращенным к чревному стволу. Изобретение обеспечивает выявление

артериальной недостаточности тканей печени, повышение точности определения скорости артериального кровотока по нескольким

сегментарным отделам печени с учетом сформированных кровотоков. 5 ил., 1 пр.

(56) (продолжение):

недостаточности трансплантата с развитием билиарных стриктур. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017; 19 (S): 111. Платонов С.А. и др. Оценка функционального состояния микроциркуляторного русла стопы у больных с критической ишемией нижних конечностей. // Анг. и сос. хир. 2017;23(2):19-24. Балахнин П.В. и др. Предварительные результаты применения плоскодетекторной компьютерной томографии на С-дуге на фоне капиллярной фазы артеригепатикографии (ПДКТ-АГ) для диагностики метастазов колоректального рака в печень. // Диагн. и интерв. радиология. 2010; 4 (4): 19-29. Lin Y.Y. et.al. Objective Measurment of Arterial Flow Before and After Transcatheter Arterial Chemoembolization: A Feasibility Study Using Quantitative Color-Cording Analysis. // Cardiovasc Intervent Radiol. 2015 Dec 12; 38(6): 1494-501.

RU 2704096 C1

RU 2704096 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61B 6/02 (2019.05); A61K 49/04 (2019.05); A61P 43/00 (2019.05)(21)(22) Application: **2018128239, 31.07.2018**(24) Effective date for property rights:
31.07.2018Registration date:
23.10.2019

Priority:

(22) Date of filing: **31.07.2018**(45) Date of publication: **23.10.2019 Bull. № 30**

Mail address:

**197758, Sankt-Peterburg, pos. Pesochnyj, ul.
Leningradskaya, 70, FGBU "RNTSRKHT im.
akad. A.M. Granova" Minzdrava Rossii,
Murashevу Sergeyu Vladimirovichu**

(72) Inventor(s):

**Moiseenko Andrej Viktorovich (RU),
Polikarpov Aleksej Aleksandrovich (RU),
Tarazov Pavel Gadelgaraevich (RU),
Granov Dmitrij Anatolevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe
uchrezhdenie "Rossijskij nauchnyj tsentr
radiologii i khirurgicheskikh tekhnologij imeni
akademika A.M. Granova" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**

(54) **INVASIVE TRANSFUSION PERFUSION DETECTION METHOD**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely organ transplantation, and can be used to determine arterial blood supply of an organ following orthotopic liver transplantation. Method for invasive determination of transplant perfusion involves using a donor liver as a transplant and performing transarterial subtraction angiography using an arterial catheter inserted into the celiac. It is followed by arteriohepatography using a syringe injector through which a contrast preparation is injected into an artery of a donor's liver at rate of 3–5 ml per second and volume of 30–40 ml, followed by measuring the rate of arterial perfusion of liver segments by selecting a reference region and at least

three control blood flow measurement areas. Reference area is selected in the projection of the celiac shaft with setting the value equal to the cross-sectional area of the vessel, and the blood flow measurement control areas are selected in the donor organ projection with the same values within range of 250 to 400 mm² and installed in peripheral segments so that they are vertices of isosceles triangle with base facing the cogwheel.

EFFECT: invention provides detecting arterial insufficiency of liver tissues, high accuracy of determining the rate of arterial blood flow along several segmental hepatic divisions taking into account formed blood flows.

1 cl, 5 dwg, 1 ex

Изобретение относится к медицине, точнее к трансплантации органов, и может найти применение при ортотопической трансплантации донорской печени.

Основным показанием для ортотопической трансплантации печени является цирроз печени различной этиологии (аутоиммунный, инфекционный, билиарный и т.д.) с нарушением функции органа и формированием хронической или острой печеночной недостаточности. Формирование цирроза печени является длительным процессом, что на протяжении определенного периода времени приводит к гемодинамическим изменениям в панкреатобилиарной зоне и, как следствие, к обеднению артериального притока к печени с усилением последнего по левой желудочной, гастродуоденальной и селезеночной артериям, что создает неблагоприятные условия для артериального кровоснабжения донорской печени.

Проведение ортотопической трансплантации печени приводит к перевязке и лигированию всех аберрантных артерий печени, оставляя общую печеночную артерию в качестве единственного источника кровоснабжения ткани печени внутри и вне печеночных желчных протоков.

Известные классические методы определения артериального кровоснабжения артериального русла после ортотопической трансплантации печени отображают лишь факт наличия кровотока по единственному крупному источнику без характеристики полноты кровенаполнения его периферических отделов и без возможности выявления относительной артериальной недостаточности донорского органа в его концевых и сегментарных отделах.

Задачей изобретения является инвазивное определение перфузии донорской печени и выявление артериальной недостаточности в ней.

Развитие артериальной недостаточности является вероятной причиной возникновения ишемических стриктур желчных протоков, которые кровоснабжаются только артериями, в отличие от паренхимы печени. Артериальная недостаточность печени приводит к нарушению трофики желчных протоков на микроциркуляторном уровне, вызывая ишемическое повреждение последних, что в конечном счете ведет к появлению холестаза и механической желтухи, длительному дренированию и баллонным пластикам желчных протоков и часто заканчивается формированием вторичного билиарного цирроза.

В настоящее время единственным способом устранения этой патологии является ретрансплантация печени. Поскольку в Российской Федерации большой дефицит донорских органов, данная проблема является очень актуальной. Так, показатель донорства печени в Российской Федерации составляет 2,1 на 1 млн. населения, что в 7-8 раз ниже данных европейских стран. По данным VII сообщения регистра Российского трансплантологического общества по итогам 2014 г., в листе ожидания на трансплантацию печени находилось 635 пациентов. Смертность в листе ожидания за 2014 г. составила 88 человек.

При этом не существует лекарственных препаратов или неинвазивных методов диагностики и лечения, позволяющих адекватно оценивать недостаток артериального вклада в трофику донорской печени.

В настоящее время одним из используемых методов определения артериального кровоснабжения является трансартериальная субтракционная ангиография.

Способ устранения артериального синдрома обкрадывания у пациентов после трансплантации печени, описанный в работе Vogl T.J. et. al. «Arterial steal syndrome in patients after liver transplantation: transarterial embolization of the splenic and gastroduodenal arteries. // Rofo. 2001 Oct; 173(10): 908-13, на наш взгляд, является наиболее близким к предлагаемому и взят нами в качестве прототипа.

В указанном способе проводят трансартериальную субтракционную ангиографию с чревного ствола с использованием 4 и 5 F катетера. При подозрении на синдром обкрадывания по селезеночной и/или гастродуоденальной артерии выполняют их окклюзию. Эффективность проведенного вмешательства и изменения в перфузии

5 дозорской печени оценивают по данным компьютерной томографии путем сравнения объемных измерений печени и селезенки до и после эмболизации.

Следует отметить, что определение перфузии с использованием компьютерной томографии не отражает истинной картины кровоснабжения в периферических отделах дозорской печени и подвергает пациента дополнительной лучевой нагрузке.

10 Настоящее изобретение, на наш взгляд, не только устраняет указанные в прототипе недостатки, но и является весомым вкладом в определение и снижении посттрансплантационных осложнений, которые, как сказано выше, на сегодняшний день являются актуальной проблемой.

Технический результат настоящего изобретения состоит в улучшении

15 диагностирования скорости артериального кровотока по нескольким сегментарным отделам печени с учетом сформированных паразитарных кровотоков.

Этот результат достигается тем, что в известном способе инвазивного определения перфузии трансплантата, включающем выполнение трансартериальной субтракционной ангиографии (ТСА) с использованием артериального катетера, установленного в

20 чревный ствол, согласно изобретению, выполняют артериогепатиграфию с использованием шприца-инжектора, через который в артерии дозорской печени вводят контрастный препарат со скоростью 3-5 мл в секунду и объемом 30-40 мл с последующим измерением артериальной перфузии сегментов печени путем выбора референтной области и, по крайней мере, трех контрольных областей измерения

25 кровотока, при этом референтную область выбирают в проекции чревного ствола с заданием ей значения, равного площади поперечного сечения сосуда, а контрольные области измерения кровотока выбирают в проекции дозорской печени с одинаковыми значениями в пределах от 250 до 400 mm^2 и устанавливают в периферических сегментах

30 таким образом, что они являются вершинами равнобедренного треугольника с основанием, обращенным к чревному стволу.

Проведение артериогепатикографии при положении катетера на уровне чревного ствола с ангиографией всех его ветвей отображает истинную картину трофики органа ввиду уже сформировавшегося патологического кровотока в гастропанкреатобилиарной зоне еще до ортотопической трансплантации печени на фоне длительно существующей

35 портальной гипертензии.

Определение скорости и объема вводимого контрастного препарата при помощи шприца-инжектора позволяет адекватно оценить истинную скорость артериального кровотока к сегментам печени как по внутренним, так и по внепеченочным артериям в условиях ранее сформировавшегося патологического перераспределения, а также с

40 учетом имеющегося артериального анастомоза и отсутствия иных артериальных - коллатеральных источников кровоснабжения гепатопанкреатобилиарной зоны.

Измерение артериальной перфузии сегментов печени путем выбора референтной области в проекции чревного ствола с заданием ей значения, равного площади поперечного сечения сосуда, а контрольных областей в проекции периферических

45 сегментов дозорской печени с одинаковыми значениями в пределах от 250 до 400 mm^2 таким образом, что они являются вершинами равнобедренного треугольника с основанием, обращенным к чревному стволу, позволяет исследовать сегментарные отделы дозорской печени, что соответствует наиболее периферическим зонам от

магистрального (собственная или общая печеночная артерия) кровотока.

Важно отметить, что определение перфузии периферических отделов донорского органа проводят непосредственно в ангиографической операционной без использования компьютерной томографии.

5 Заявленное изобретение иллюстрируется чертежами:

Фиг. 1 - Мультиспиральная Компьютерная Томография органов брюшной полости (МСКТ).

Фиг. 2 - Целиакография, ангиогапатикография.

10 Фиг. 3. - Перфузионное исследование на рабочей станции ангиографического комплекса.

Краткое описание чертежей.

На фигуре 1 показана МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, артериальная фаза.

На Фиг. 1, а), показаны:

15 поз. 1. - спленомегалия, являющийся признаком портальной гипертензии;
 поз. 2. - ствол селезеночной артерии;
 поз. 3. - общая печеночная артерия. На Фиг 1а). видно, что диаметр селезеночной артерии сопоставим с диаметром общей печеночной артерии.

На Фиг. 1б), стрелками показаны:

20 поз. 4. - визуализация долевой и сегментарной артерий печени.

На Фиг. 1в), стрелками показано:

поз. 5. - наличие сегментарной артериальной архитектоники печени.

На фигуре 2 показана целиакография, ангиогапатикография.

На Фиг. 2, а), показана целиакография, до эндоваскулярной коррекции.

25 поз. 6. - катетер установлен в чревный ствол.

поз. 7. - ствол селезеночной артерии.

поз. 8. - артериальный рисунок SVIII печени.

поз. 9. - отсутствие артериального рисунка SI-SIV, SV-SVII печени.

поз. 10. - время кадра от начала введения контрастного препарата.

30 На Фиг. 2 б), показана целиакография, после эндоваскулярной коррекции.

поз. 6. - катетер установлен в чревный ствол.

поз. 7. - ствол селезеночной артерии.

поз. 10. - время кадра от начала введения контрастного препарата.

поз. 11. - металлические эмболы в селезеночной артерии.

35 поз. 12. - восстановленная артериальная архитектоника всех сегментов печени.

поз. 13. - ствол общей печеночной артерии.

На фигуре 3 показан пример перфузионного исследования.

На Фиг. 3, а), показано перфузионное исследование до эндоваскулярной коррекции.

поз. 6. - катетер установлен в чревный ствол.

40 поз. 14. - выбранная область.

поз. 15. - площадь исследуемой области мм*2.

поз. 16. - соотношение пикового значения выбранной области по отношению к референтной области.

поз. 17. - время достижения пикового значения.

45 поз. 18. - показатель перфузии тканей.

поз. 19. - шкала отображающая зависимость между скоростью достижения пикового значения контрастного препарата в сосуде к времени.

поз. 20. - график отображающий наложения исследуемой области контрастным

веществом во времени.

поз. 21- референтная область.

поз. 22. - области с заданной площадью в мм*2, соответствует SII, SVI, SVIII печени.

поз. 23. - площадь исследуемых сегментов.

5 На Фиг. 3б), показано перфузионное исследование после эндоваскулярной коррекции.

поз. 6. - катетер, установленный в чревный ствол.

поз. 19. - шкала отображающая зависимость между скоростью достижения пикового значения контрастного препарата в сосуде к времени.

10 поз. 20. - график отображающий наполнения исследуемой области контрастным веществом. Снижение времени достижения пикового значения по сравнению с исследованием до эндоваскулярной коррекции.

поз. 21. - референтная область.

поз. 22. - области с заданной площадью в мм*2, соответствует SII, SVI, SVIII печени.

Расположение и площадь областей соответствует исследованию до лечения, что

15 позволяет достоверно интерпретировать результат.

поз. 24. - увеличение пиковой концентрации контрастного препарата во всех исследуемых сегментах.

поз. 25. - перфузия тканей выбранных сегментов увеличилась в 1,5-5 раз.

Сущность изобретения поясняется примерами.

20 Пример 1.

Пациент К. 52 лет (1965 г. р.), поступил 02.02.2018 г. в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ) им. А.М. Гранова МЗ РФ» в плановом порядке для проведения смены эндоскопического стента холедоха с диагнозом: Хронический вирусный гепатит «С» с трансформацией в цирроз, состояние 25 после ортотопической трансплантации печени от 18.11.2014. Механическая желтуха от 07.2017. Эндоскопическое стентирование общего желчного протока от 08.2017.

Из анамнеза заболевания:

По поводу цирроза печени в исходе ХВГ «С», 18.11.2014 г. оказано оперативное пособие в объеме: лапаротомия по Starzl, ревизия органов брюшной полости, 30 гепатэктомия с сохранением ретропеченочного отдела НПВ, ортотопическая трансплантация печени по типу piggy back от посмертного донора, дренирование общего желчного протока по Керу, дренирование брюшной полости. Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением, швы сняты, желчный дренаж удален. В июле 2017 г. возникли клинко-лабораторные признаки 35 механической желтухи. По данным магнитно резонансной томографии (МРТ) от 10.07.2017 г. - стриктура в проекции билиарного анастомоза (холедох сужен до 1 мм) протяженностью 17 мм. В августе 2017 г. выполнена ретроградная холангио панкреатография (РХПГ), баллонная пластика зоны стриктуры, санация желчного дерева и постановка временного билиарного стента.

40 При поступлении в клинику 05.02.2018 была проведена контрольная РХПГ и выявлено, что билиарная стриктура расположена в воротах печени и заподозрена ее ишемическая природа. 11.02.2018 проведена МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, по результату которой нарушения артериального притока к трансплантату не выявлено (фиг. 1, а, б, в).

45 12.02.2018 пациенту выполнена диагностическая субтракционная ангиография правым трансфеморальным доступом на ангиографической установке Siemens Artis Zee. Катетер Cobra Cook 5F установлен в чревном стволе, выявлен оптимальный режим введения контрастного препарата для полноценной оценки наполнения артериального русла

гепатопанкреатобилиарной зоны. Выполнена серия снимков с использованием шприца-инжектора с 30 мл омнипака 350 со скоростью 4 мл/с для оценки перфузии паренхимы печени и определения кровотока по стволам селезеночной, общей печеночной и левой желудочной артериям с помощью программы IFlow (ROI AUC/Ref AUC, ROI Peak Time (s), Contrast Concentration) (Фиг. 2а), при этом референтную область установили в проекции чревного ствола с заданием ей значения, равного площади поперечного сечения сосуда, а контрольные области измерения кровотока выбрали в проекции донорской печени с одинаковым значением 366,10 mm² и установили их в периферических сегментах таким образом, что они являются вершинами равнобедренного треугольника с основанием, обращенным к чревному стволу.

По результату диагностического этапа, включая перфузионное исследование донорской печени, выявлен синдром «обкрадывания печеночной артерии» селезеночной артерией в силу сформировавшегося «паразитарного» кровотока, что привело к выраженному обеднению артериальной архитектоники органа с перфузионными нарушениями в паренхиме SI-VII печени, что не выявлялось по результатам МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (Фиг. 3а). Проведена механическая эмболизация ствола селезеночной артерии металлическими спиралями, суммарно установлено 6 эмболов: две спирали Azur Tegimo 6 мм*10 см и четыре спирали Cook MReye 10 мм*6 см (Фиг. 2б). При контрольном исследовании, проведенном в аналогичных условиях с использованием катетера Cobra Cook 5F, установленного в чревном стволе в той же позиции с использованием 30 мл Омнипака 350, введенного со скоростью 4 мл/с при помощи шприца-инжектора, выявлено восстановление сегментарного и субсегментарного артериального рисунка (ранее не определялся), по данным перфузионного исследования отмечена картина адекватной перфузии донорской печени во всех сегментах с увеличением перфузионного показателя (ROI AUC/Ref AUC, позиция 18) с 0.24, 0.09, 0.38 до 1.15, 0.34, 0.51 соответственно (Фиг. 3а, б).

К настоящему времени предлагаемым способом проведено инвазивное определение перфузии донорской печени 6 реципиентам с получением у них истинной картины кровоснабжения ее периферических отделов. Это позволило вовремя выявить и устранить артериальную недостаточность, снизив посттрансплантационные осложнения.

Разработанный и апробированный нами в клинических условиях предлагаемый способ инвазивного определения перфузии донорской печени позволил нам улучшить диагностирование артериального кровотока по нескольким периферическим отделам донорской печени с учетом сформированных паразитарных кровотоков и определить перфузию в наиболее периферических сегментах ее, избавляя от необходимости методов дополнительного лучевого исследования.

Способ разработан в отделении ангиографии РНЦРХТ имени академика Гранова А.М. и прошел клиническую апробацию у 6 реципиентов с положительным результатом.

(57) Формула изобретения

Способ инвазивного определения перфузии трансплантата, включающий в качестве трансплантата донорскую печень и выполнение трансартериальной субтракционной ангиографии с использованием артериального катетера, установленного в чревный ствол, отличающийся тем, что выполняют артериогепатиграфию с использованием шприца-инжектора, через который в артерии донорской печени вводят контрастный препарат со скоростью 3-5 мл в секунду и объемом 30-40 мл с последующим измерением скорости артериальной перфузии сегментов печени путем выбора референтной области и, по крайней мере, трех контрольных областей измерения кровотока, при этом

референтную область выбирают в проекции чревного ствола с заданием ей значения, равного площади поперечного сечения сосуда, а контрольные области измерения кровотока выбирают в проекции донорского органа с одинаковыми значениями в пределах от 250 до 400 мм² и устанавливают их в периферических сегментах таким образом, что они являются вершинами равнобедренного треугольника с основанием, обращенным к чревному стволу.

5

10

15

20

25

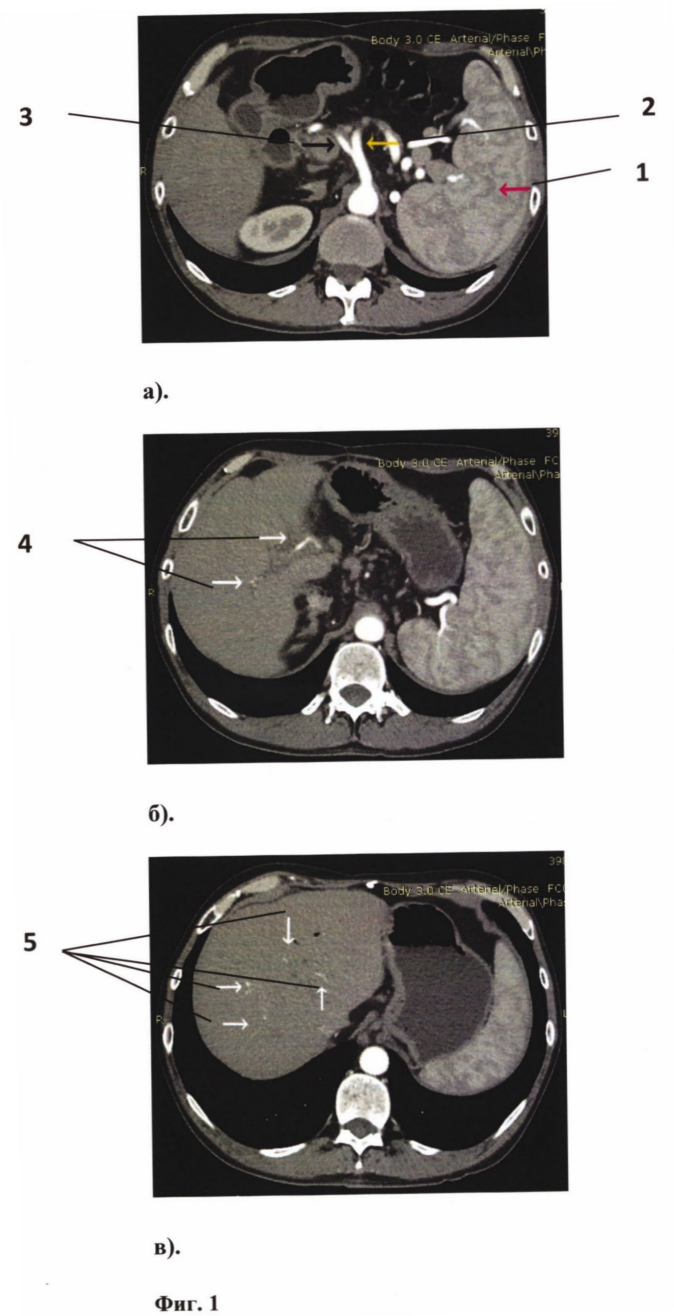
30

35

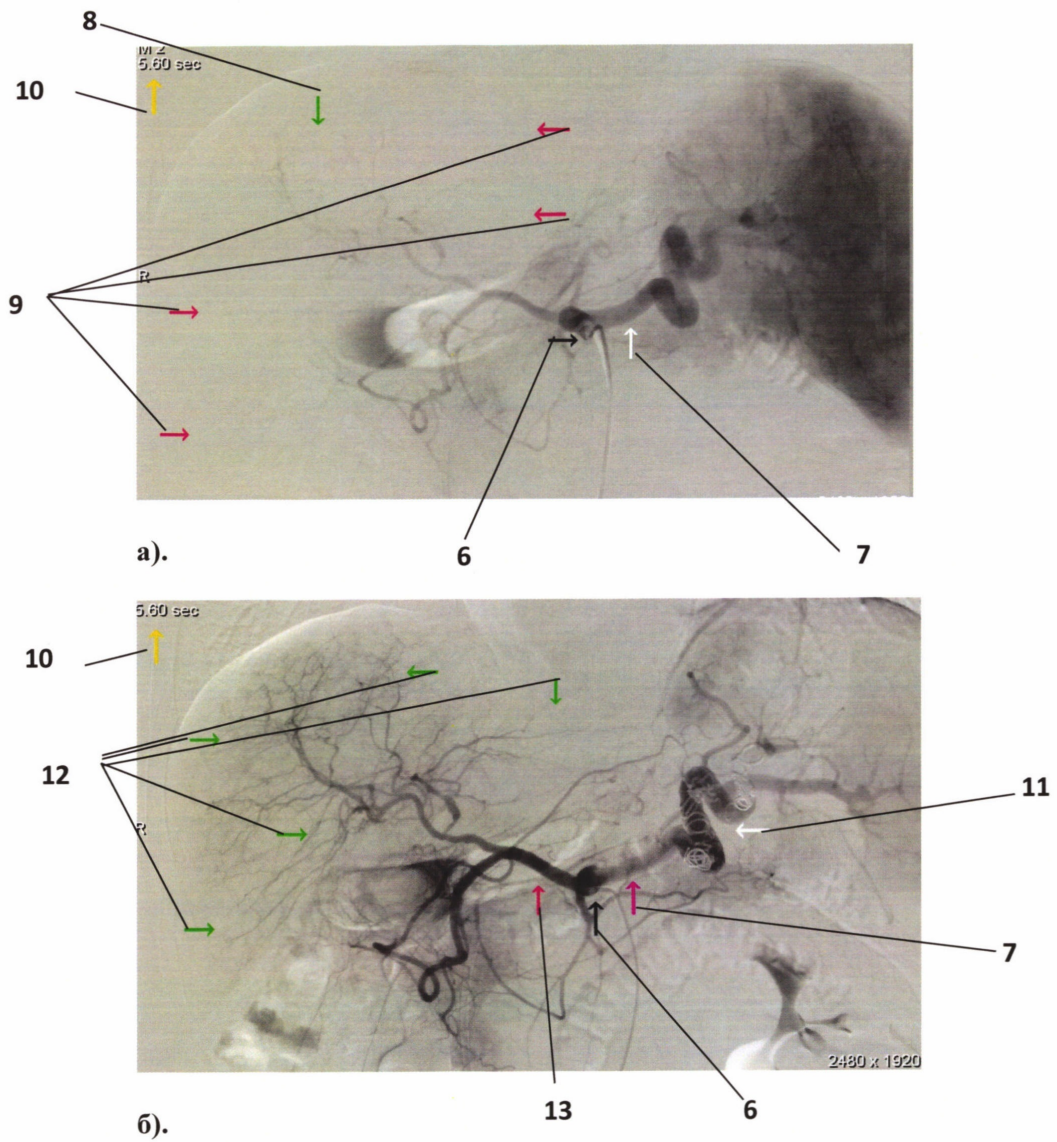
40

45

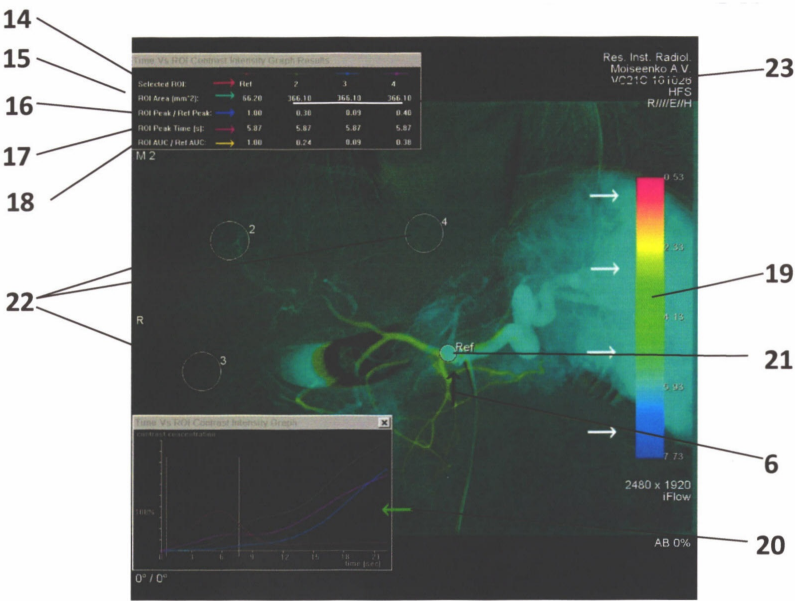
1



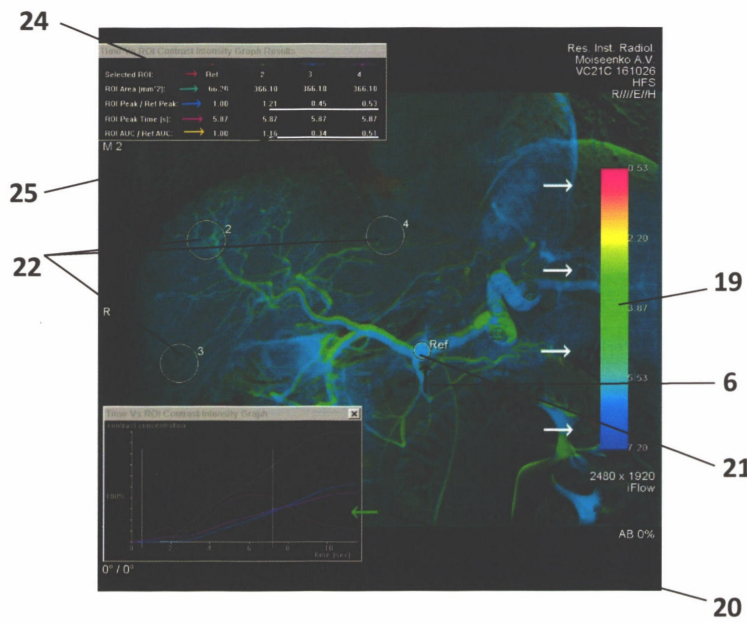
2



Фиг. 2

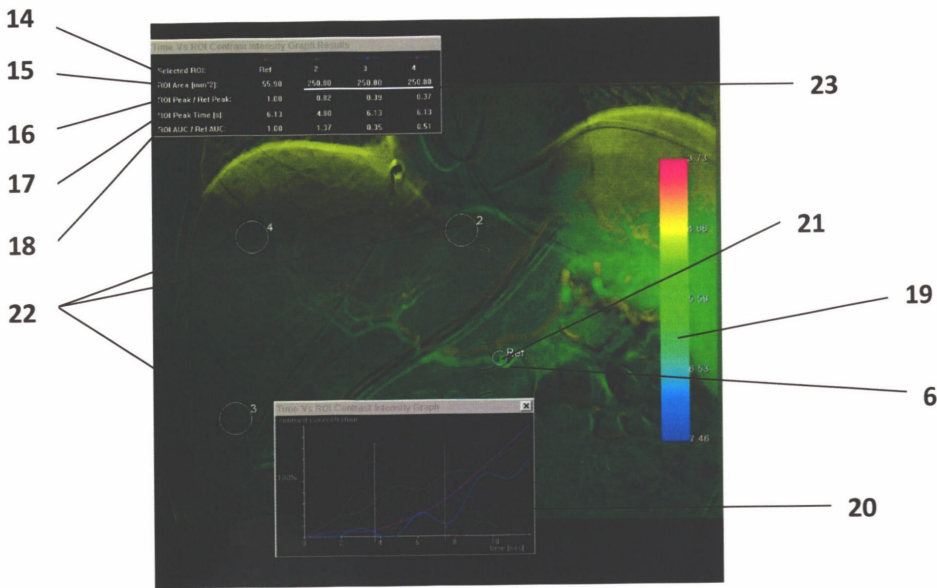


a).

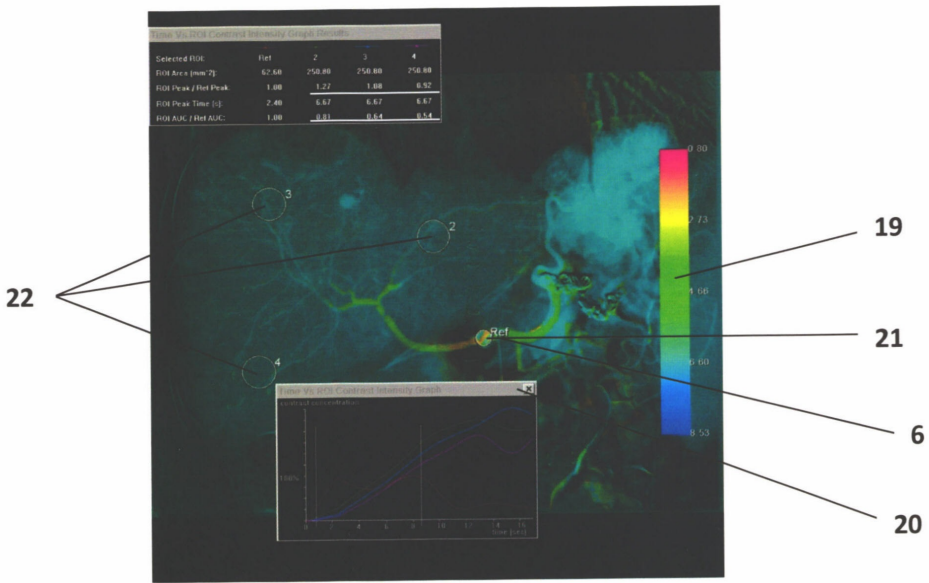


b).

Фиг. 3

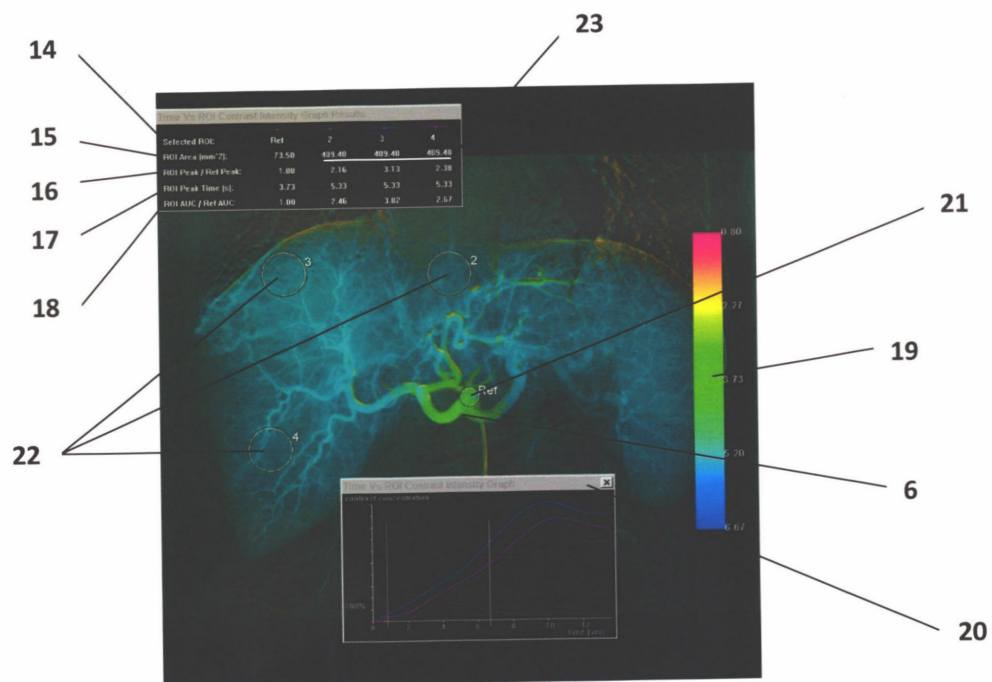


a).



б).

Фиг. 4



Фиг. 5