



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **84755** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
G01N 33/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2013 07082	(72) Винахідник(и):	Овчаренко Сергій Сергійович (UA), Радзішевська Євгенія Борисівна (UA), Межирова Ніна Матвіївна (UA)
(22) Дата подання заявки:	05.06.2013	(73) Власник(и):	ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.10.2013	(74) Представник:	Євтушенко Тамара Григорівна
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.10.2013, Бюл.№ 20		

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ЛЕТАЛЬНОГО ВИПАДКУ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З СИНДРОМОМ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ТЯЖКУ АСФІКСІЮ ПРИ НАРОДЖЕННІ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування летального випадку у новонароджених з синдромом системної запальної відповіді, які перенесли тяжку асфіксію при народженні, включає визначення лабораторних факторів ризику обтяження хвороби з наступною кількісною оцінкою кожного із факторів та їх впливу на перебіг хвороби. На 3 добу життя у плазмі крові новонароджених визначають вміст інтерлейкіну-6, цистатину-С та гаптоглобіну, затим фактичні значення кожного показника помножують на відповідні коефіцієнти цих показників для тих, хто переніс тяжку асфіксію при народженні та одужав, та для тих, хто переніс тяжку асфіксію при народженні та помер.

UA 84755 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до неонатальної анестезіології, і може бути використаною для прогнозування летального випадку у новонароджених з синдромом системної запальної відповіді, які перенесли тяжку асфіксію при народженні.

Асфіксія новонародженого - це патологічний стан, обумовлений порушенням газообміну, при якому настає нестача кисню - гіпоксія, накопичення двоокису вуглецю - гіперкапінія - й недоокислених продуктів обміну; розвивається газовий (дихальний), а потім нирковий (метаболічний) ацидоз новонароджених. Змінюються електролітний обмін, ферментативні процеси, порушується функція життєво важливих органів: серцево-судинної системи, печінки, центральної нервової системи. За ступенем тяжкості виділяють три форми асфіксії новонароджених - легку, середню та тяжку. Середню та тяжку форми асфіксії часто супроводжує синдром системної запальної відповіді. Теперішнього часу під системною запальною відповіддю мається на увазі патологічний стан, що характеризується активацією фетальної імунної системи й підвищеною продукцією прозапальних цитокінів, що проявляється дисфункцією ендотелію з явищами синдрому поліорганної дисфункції у плода й новонародженого. У ранньому неонатальному періоді синдром фетальної запальної відповіді трансформується в синдром системної запальної відповіді, тяжкість перебігу якого може варіювати від мінімальних змін до розвитку сепсису й септичного шоку [Цыбулькин Э.К. Угрожающие состояния у детей. - СПб., 2002; Haque K.N. Defining infections in children and neonates. / K.N. Haque // J Hosp Infect. - 2005. - Vol. 65 (Suppl 2). - P. 110-114; Haque K.N. Definitions of blood stream infections in the newborn. / K.N. Haque // Pediatr Crit Care Med. - 2005. - Vol. 6 (Suppl). - P. 45-49].

Незважаючи на застосування стандартних схем лікування цього патологічного стану, вихід захворювання коливається від смерті до повного одужання. Підвищена увага до хворих цієї категорії зумовлена значною кількістю таких хворих як в Україні, так і у світі в цілому.

Частіше всього прогнозування летального виходу новонароджених, які народилися в асфіксії, здійснюють моніторингом клінічних та лабораторно-інструментальних даних [Охотникова Е.Н. Бронхолегочная дисплазия как предиктор формирования хронической патологии органов дыхания у детей / Е.Н. Охотникова, Е.В. Шарикадзе // Здоровье ребенка. - 2009. - № 5 (20). - С. 127-135].

Так, наприклад, відомий спосіб прогнозування виходу від смерті до одужання новонародженого, який переніс тяжку асфіксію при народженні, що включає оцінку таких факторів ризику, як - вага 500-600 г; термін гестації 23-24 тижня; стан пацієнта; відповідь на первинну допомогу [Resuscitation in the "gray zone" of viability: determining physician preferences and predicting infant outcomes / Jaideep Singh et al // Pediatrics. - 2007. - Vol. 120 (3). - P. 519-526].

Відомий спосіб прогнозування летального виходу для новонароджених та дітей першого року життя з респіраторними порушеннями, який включає оцінку факторів ризику обтяження хвороби за допомогою системи балів та прогнозування летального кінця для доношених і для недоношених дітей за сумою балів. Спосіб включає оцінку факторів ризику обтяження хвороби для недоношених дітей, згідно з яким враховують гестаційний вік; патологію анте-, інтра-, постнатального періоду; затримку внутрішньоутробного розвитку; асфіксію; гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи; дихальну недостатність; синдром симптоматичної відкритої артеріальної протоки; рік виробництва апарата штучної вентиляції легень; об'єм оксигенотерапії; тривалість проведення штучної вентиляції легень. Для доношених дітей враховують патологію анте-, інтра-, постнатального періоду; асфіксію, гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи; дихальну недостатність; рік виробництва апарата штучної вентиляції легень; об'єм оксигенотерапії; тривалість проведення штучної вентиляції легень. Кожному фактору ризику присвоюють визначену кількість балів і летальний кінець прогнозують у недоношених дітей при 45 балах; у доношених дітей при 35 балах [Пат. № 50205 U, UA, МПК А61В 10/00. Спосіб прогнозування летального кінця при лікуванні штучною вентиляцією легень новонароджених та дітей першого року життя з респіраторним дистрес-синдромом / Фьоклін В.О., Кожемяка А.І., Сіренко Т.В., Кандиба В.П., Плахотна О.М., Романова Г.С., Перхун М.І.; ХНМУ. - З. № u200913303; заявл. 21.12.2009; опубл. 25.05.2010, Бюл. № 10].

Відомий також спосіб, який належить до області лабораторної діагностики й може бути використаний для прогнозування неонатальної смертності у дітей з перинатальним ураженням центральної нервової системи. Суть способу полягає в тому, що у дітей з перинатальним ураженням центральної нервової системи досліджують клітинний осад 1 мл ліквору, підраховують кількість клітин з ознаками апоптозу й при їхній кількості 9-10 в 1 мм² прогнозують летальний вихід [Пат. № 2287162, Россия, МПК G01N 33/49. Способ прогнозирования неонатальной смертности у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы

/ Плеханов Л.А., Вельская Г.Н.; Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования. - З. № 2004120623/15; заявл. 05.07.2004; опубл. 10.11.2006].

Даний спосіб прогнозування летального випадку у новонароджених з синдромом системної запальної відповіді, які перенесли тяжку асфіксію при народженні, є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його

В основу корисної моделі поставлено задачу розширення арсеналу способів прогнозування летального випадку у новонароджених з синдромом системної запальної відповіді, що перенесли тяжку асфіксію при народженні, за рахунок змін досліджуваних показників та їх обробки.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі прогнозування летального випадку у новонароджених з синдромом системної запальної відповіді, які перенесли тяжку асфіксію при народженні, що включає визначення лабораторних факторів ризику обтяження хвороби з наступною кількісною оцінкою кожного із факторів та їх впливу на перебіг хвороби, згідно з корисною моделлю, на 3 добу життя у плазмі крові новонароджених визначають вміст інтерлейкіну-6, цистатину-С та гаптоглобіну, з тим фактичні значення кожного показника помножують на відповідні коефіцієнти цих показників для тих, хто переніс тяжку асфіксію при народженні та одужав, та для тих, хто переніс тяжку асфіксію при народженні та помер, при цьому значення коефіцієнтів визначають попередньо шляхом дискримінантного аналізу багатьох вимірів даних показників та вводять до таблиці, шляхом дискримінантного аналізу визначають також константи для даних випадків, які теж вводять до таблиці, розраховують значення прогностичної функції шляхом підсумовування результатів помноження та відповідних констант для тих, хто переніс тяжку асфіксію при народженні та одужав, та для тих, хто переніс тяжку асфіксію при народженні та помер, і, якщо результат функції для тих, хто одужав, менше результату функції для тих, хто помер, то дитина за прогнозом може померти.

При цьому коефіцієнти показників для тих, хто переніс тяжку асфіксію при народженні та одужав: інтерлейкін-6 - 0,1690, цистатин-С - 0,0232, гаптоглобін - 31,8101, константа (-58,8236). Коефіцієнти показників для тих, хто переніс тяжку асфіксію при народженні та помер: інтерлейкін-6 - 0,1285, цистатин-С - 0,0185, гаптоглобін - 23,5694, константа (-35,0571).

Технічний ефект корисної моделі обумовлений тим, що запропонований спосіб дозволяє з високою імовірністю визначити можливість виникнення летального випадку у новонароджених з синдромом системної запальної відповіді, які перенесли тяжку асфіксію при народженні.

Теоретичною передумовою способу була та обставина, що відповідно до сучасних уявлень, в основі синдрому системної запальної відповіді й неонатального сепсису лежить активація численних медіаторів запалення з вираженими порушеннями механізмів ауторегуляції гомеостазу й імунної відповіді (Цыбулькин Э.К. Угрожающие состояния у детей. - СПб., 2002).

Спосіб виконують наступним чином: на 3 добу життя у плазмі крові немовлят визначають вміст інтерлейкіну-6, цистатину-С та гаптоглобіну, з тим фактичні значення кожного показника помножують на попередньо визначені на великому клінічному матеріалі коефіцієнти для цих показників для тих, що одужали, та для тих, що померли, та константи для цих же двох випадків (одужання або летальний вихід) (табл.).

Таблиця

Показники	Коефіцієнт для новонародженого з синдромом системної запальної відповіді, який переніс тяжку асфіксію при народженні та одужав	Коефіцієнт для новонародженого з синдромом системної запальної відповіді, який переніс тяжку асфіксію при народженні та помер
Інтерлейкін-6	0,1690	0,1285
Цистатин-С	0,0232	0,0185
Гаптоглобін	31,8101	23,5694
Константа	-58,8236	-35,0571

Розраховують значення прогностичної функції для тих, що одужали, шляхом помноження фактичного значення кожного показника на відповідний коефіцієнт цього показника (значення коефіцієнтів для тих, що одужали, наступні: для інтерлейкіну-6 - 0,1690, для цистатину-С - 0,0232 та для гаптоглобіну - 31,8101), результати підсумовують та додають константу (-58,8236).

Розраховують значення прогностичної функції для тих, що померли, шляхом помноження фактичного значення кожного показника на відповідний коефіцієнт цього показника (значення

коефіцієнтів для тих, що померли, наступні: для інтерлейкін-6 - 0,1285, для цистатин-С - 0,0185 та для гаптоглобін - 23,5694), результати підсумовують та додають константу (-35,0571).

Якщо результат функції для тих, хто одужав, менше результату функції для тих, хто помер, то дитина за прогнозом може померти.

5 Спосіб ілюструють наступні приклади.

Приклад 1. Рівень інтерлейкіну-6 = 74,9. Рівень цистатину-С = 2459,5. Рівень гаптоглобіну = 1,622.

$$O = 0,169 \cdot 74,9 + 0,0232 \cdot 2459,5 + 31,8101 \cdot 1,022 - 58,8236 = 62,4063$$

$$P = 0,1285 \cdot 74,9 + 0,0185 \cdot 2459,5 + 23,5694 \cdot 1,022 - 35,0571 = 58,233$$

10 $O > P$. Прогноз «сприятливий».

Приклад 2. Рівень інтерлейкіну-6 = 102,7. Рівень цистатину-С = 1335,9. Рівень гаптоглобіну = 0,822.

$$O = 0,169 \cdot 102,7 + 0,0232 \cdot 1335,9 + 31,8101 \cdot 0,822 - 58,8236 = 3,802$$

$$P = 0,1285 \cdot 102,7 + 0,0185 \cdot 1335,9 + 23,5694 \cdot 0,822 - 35,0571 = 22,2009$$

15 $O < P$. Прогноз «несприятливий»

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб прогнозування летального випадку у новонароджених з синдромом системної запальної відповіді, які перенесли тяжку асфіксію при народженні, що включає визначення лабораторних факторів ризику обтяження хвороби з наступною кількісною оцінкою кожного із факторів та їх впливу на перебіг хвороби, який **відрізняється** тим, що на 3 добу життя у плазмі крові новонароджених визначають вміст інтерлейкіну-6, цистатину-С та гаптоглобіну, з тим фактичні значення кожного показника помножують на відповідні коефіцієнти цих показників для тих, хто переніс тяжку асфіксію при народженні та одужав, та для тих, хто переніс тяжку асфіксію при народженні та помер, при цьому значення коефіцієнтів визначають попередньо шляхом дискримінантного аналізу багатьох вимірів даних показників та вводять до таблиці, шляхом дискримінантного аналізу визначають також константи для даних випадків, які теж вводять до таблиці, розраховують значення прогностичної функції шляхом підсумовування результатів помноження та відповідних констант для тих, хто переніс тяжку асфіксію при народженні та одужав, та для тих, хто переніс тяжку асфіксію при народженні та помер, і, якщо результат функції для тих, хто одужав, менше результату функції для тих, хто помер, то дитина за прогнозом може померти.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що коефіцієнти показників для тих, хто переніс тяжку асфіксію при народженні та одужав: інтерлейкін-6 - 0,1690, цистатин-С - 0,0232, гаптоглобін - 31,8101; коефіцієнти показників для тих, хто переніс тяжку асфіксію при народженні та помер: інтерлейкін-6 - 0,1285, цистатин-С - 0,0185, гаптоглобін - 23,5694.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що константа для тих, хто переніс тяжку асфіксію при народженні та одужав, дорівнює (-58,8236), константа для тих, хто переніс тяжку асфіксію при народженні та помер, дорівнює (-35,0571).