



УКРАЇНА

(19) UA (11) 51757 (13) U
(51) МПК (2009)
G01N 33/00
G01N 33/48
G01N 33/53

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЛИНУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРИТОНІТУ, ПЕРЕВАЖНО АПЕНДИКУЛЯРНОГО ҐЕНЕЗУ У ДІТЕЙ

1

2

(21) u201002466

(22) 05.03.2010

(24) 26.07.2010

(46) 26.07.2010, Бюл.№ 14, 2010 р.

(72) БОНДАРЮК ЛЕОНІД МИКОЛАЙОВИЧ, ДІГ-ТЯР ВАЛЕРІЙ АНДРІЙОВИЧ, ЗАПОРОЖЧЕНКО АНДРІЙ ГРИГОРОВИЧ, ЧУВПИЛО ВАЛЕРІЙ ЛЕОНІДОВИЧ

(73) БОНДАРЮК ЛЕОНІД МИКОЛАЙОВИЧ, ДІГ-ТЯР ВАЛЕРІЙ АНДРІЙОВИЧ, ЗАПОРОЖЧЕНКО АНДРІЙ ГРИГОРОВИЧ, ЧУВПИЛО ВАЛЕРІЙ ЛЕОНІДОВИЧ

(57) Спосіб прогнозування плин у післяопераційного перитоніту, що включає забір проби крові, виділення з неї аналізу та імунологічне дослідження прогностично значимого показника, який **відрізняється** тим, що додатково як аналізат з крові виділяють плазму, на 1 і 3 доби післяопераційного періоду, як прогностично значимий показник в ній досліджують концентрацію прокальцитоніну та встановлюють початок онтогенезу гнійно-запальних ускладнень, якщо концентрація прокальцитоніну $\geq 0,5$ нг/мл.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема, до досліджень і аналізу матеріалів особливими способами, насамперед, біологічних, здебільшого, крові, до її імунологічному аналізу, та може бути використаною у дитячій хірургії, як засіб післяопераційного моніторингу за перебігом інтенсивного лікування апендикулярного перитоніту.

Заявником було виявлено, що лабораторні тести клінічної картини післяопераційного плин у перитоніту, які ґрунтуються на дослідженнях речовин середньої молекулярної маси, концентрації лейкоцитів, С-реактивного білка, визначенні осмолярності плазми крові, аналізі лейкоцитарної формули та розрахунку лейкоцитарного індексу інтоксикації є найбільш поширеними в техніці даного напрямку [1]. Проте специфічність і відсутність прийнятної кореляції вищенаведених показників з плином апендикулярного перитоніту (АП), а інколи й недостача кількісних характеристик запобігають одержанню достовірних прогнозів під час інтенсивного лікування дітей.

Відомий спосіб оцінки важкості плин у та прогнозування результату лікування розлитого перитоніту, що включає забір проби крові й наступне дослідження її фізичних властивостей, при цьому забір крові здійснюють шляхом віскозиметрії, на рівні відгалуження черевного стовбура від аорти та верхньої брижової артерії, а за даними збільшення або зменшення фізичних показників в'язкості та межі плинності аортальної крові прогнозують

погіршення або покращення плин у перитоніту, відповідно [2]. Недоліки даного технічного рішення зв'язуються з недостатньою достовірністю шуканого результату також, з причини залежності фізичних властивостей артеріальної крові від симптомів інших супутніх патологій, технічною складністю й високою вартістю дослідження.

Більш наближеним до дійсної корисної моделі за кількістю істотних ознак серед об'єктів аналогічного призначення є спосіб прогнозування плин у післяопераційного перитоніту, що включає забір проби крові, виділення з неї аналізу та імунологічне дослідження його прогностично-значимого показника, у відповідності з котрим, як аналізат з крові виділяють сироватку, а як прогностично-значимий показник в ній досліджують концентрацію антигену СА-125, де при значеннях концентрації останнього більше або менше 22,9 Е/мол, на 3-5 добу від початку захворювання, прогнозують несприятливий або сприятливий плин післяопераційного перитоніту, відповідно [1]. Спосіб є простим і здешевленим. Припускається, що післяопераційний перитоніт починається з утворення ексудату в перитонеальній порожнині, а антиген СА-125 корелює з процесами пухлинного генезу. Але використання антигену СА-125 як маркера плин у післяопераційного перитоніту (ПП) залишається специфічним, бо підвищення його концентрації у сироватці є інформативним до раку легень, пухлин жіночих і чоловічих репродуктивних орга-

(13) U
(11) 51757
(19) UA

нів, шлунково-кишкового тракту, до різноманітних захворювань органів черевної порожнини. Достовірність СА-125 є прийнятною, лише коли з анамнезу, стаціонарного обстеження або лікування ознаки вищенаведених онкологічних або неонкологічних захворювань не були встановлені. Натомість, майже на всіх етапах захворювання значимість досліджуваного антигену СА-125 не однакова. Його концентрації більш чутливі й достовірні для реактивних фаз ПП, для благоприємного і летального результатів лікування, на ранніх етапах перебігу ПП, наприклад, через 10-12 годин після операції. Від того, неприйнятна специфічність, нестабільність, схильність до значних змін, різноманітність і перемінна чутливість СА-125 до перебігу ПП є причиною не досить високої достовірності. Поряд із цим, кваліфікація плин у ПП лише на 3-5 добу від початку інтенсивного лікування або запізнє визначення початку гнійно-запальних ускладнень характеризує відоме рішення задачі як замало оперативне.

До основи корисної моделі поставлена задача винайти спосіб прогнозування плин післяопераційного перитоніту, переважно апендикулярного ґенезу у дітей, застосування котрого сприяло б шляхом опрацювання прогностично-значимих ресурсів крові збільшенню достовірності кінцевого результату та оперативності визначення початку онтогенезу гнійно-запальних ускладнень.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі прогнозування плин післяопераційного перитоніту, що включає забір проби крові, виділення з неї аналізату та імунологічне дослідження прогностично-значимого показника, відповідно до корисної моделі, додатково як аналізат з крові виділяють плазму, на 1 і 3 доби післяопераційного періоду, як прогностично-значимий показник в ній досліджують концентрацію прокальцитоніну та встановлюють початок онтогенезу гнійно-запальних ускладнень, якщо концентрація прокальцитоніну $> 0,5$ нг/мл.

Причинно-наслідковий зв'язок сукупності відмітних ознак запропонованого способу прогнозування плин післяопераційного перитоніту, переважно апендикулярного ґенезу у дітей з вищезазначеним технічним результатом полягає в наступному.

Застосування плазми крові як аналізату зв'язується з можливістю дослідження прокальцитоніну (ПКТ), що залучається як прогностично-значимий показник плин ПП апендикулярного ґенезу у дітей.

Оскільки поверхня очеревини велика, є добре васкуляризованою, то її запалення має тенденцію до швидкого поширення, яке часто супроводжується важким запальним процесом і зростанням концентрації ПКТ у плазмі. При локальному (обмеженому) подразненні очеревини, наприклад, при апендициті, виникають нормальні або помірно підвищені концентрації ПКТ вже на 1 і 3 добу після операції, що інформує про чітку залежність рівня ПКТ від ефективності санації черевної порожнини.

Прокальцитоніне раннім предиктором розвитку системного бактеріального запалення і прийнятим індикатором результатів лікування, характе-

ризується швидкою індукцією під впливом інфекційних стимулів, широким концентраційним діапазоном, високою стабільністю (*in vitro*, *in vivo*), прийнятною специфічністю та високою чутливістю до гнійно-запальних процесів. Остання особливість сприяє реалізації прогнозу в ранньому післяопераційному періоді за рахунок виділення плазми вже на 1 і 3 доби, тобто на початку можливого збільшення концентрації ПКТ у плазмі крові, що допускає збільшення оперативності прогнозування плин ПП апендикулярного ґенезу майже у 2 рази, а тому більш достовірно, ніж за допомогою СА-125 або лейкоцитів, еритроцитів або С-реактивних білків [1]. Це зумовлене тим, що концентрація ПКТ на 1 і 3 післяопераційні доби залишається стабільною, не піддається впливам вірусних, онкологічних та автоімунних патологічних процесів. Чутливість пропонованого маркера до гнійно-запальних процесів дозволяє виявити початок їхнього онтогенезу на межі концентрації ПКТ $> 0,5$ нг/мл. Це дозволяє швидко й достовірно оцінювати як результати хірургічного лікування, так і плин ПП, насамперед, апендикулярного ґенезу у дітей. Якщо після цілеспрямованої терапії рівень ПКТ не меншає, то прогноз на видужання стає сумнівним, а постійне підвищення останнього свідчить про високу ймовірність розвитку ускладнень. Подальше підвищення рівня ПКТ у післяопераційний час інформує про розвиток системного запального процесу або сепсису.

За результатом опрацювання прогностично-значимих ресурсів крові дійшли до висновку про те, що на відміну від традиційних маркерів запалення (СА-125, С-реактивного білка, лейкоцитів і цитокінів) рівень ПКТ у плазмі більш компетентно відбиває плин ПП апендикулярного ґенезу, що знімає перестороги відносно результатів лікування дітей за появою можливості циркадіанного контролю, бо головні властивості ПКТ у післяопераційному часі зв'язуються з його стабільністю, інтактністю до фонових патологічних процесів і прийнятною чутливістю до гнійно-запальних. Так, нетривалі хірургічні втручання з приводу грижеперетину, різноманітних кісткових операцій на кінцівках, операції середньої тривалості при холецистектомії або геміколектомії, які відбуваються без бактеріальної контамінації та вивільнення ендотоксинів, не призводять до підвищення концентрації ПКТ. До $0,5$ нг/мл вона залишається стабільною. Після великих абдомінальних операцій у перші 2-3 доби спостерігається незначне підвищення рівня ПКТ у плазмі. Найвищих змін концентрації ПКТ у цих випадках ($2-3$ нг/мл) досягає через 1-2 післяопераційні доби, через ендотоксемію або мікроциркуляторні порушення, які притаманні травматичним операціям або бактеріальній транслокації з кишечника. За відсутності ускладнень при нормальному загоєнні ран через ~ 3 післяопераційні доби концентрація ПКТ швидко меншає на $\sim 50\%$, адже період напіврозпаду ПКТ дорівнює 24-30 годин. За наявності онтогенезу системних запалень, септичних ускладнень концентрація ПКТ у плазмі значно більшає, що надає йому значущість маркера гнійно-запальних ускладнень.

Тож, сукупність запропонованих відмітних ознак заявленої корисної моделі, задіяних до вирішення поставленої задачі і досягнення технічного результату є суттєвою, характеризує затребуваний обсяг правового захисту здійснюваного процесу «новим» (як невідомий з рівня техніки), що поширюється на усі випадки його багаторазової реалізації.

Сутність. Для здійснення способу прогнозування плин післяопераційного перитоніту, переважно апендикулярного ґенезу у дітей, залучають імунолюменометр LUMI test PCT BRAHMS Diagnostica G mbH, Berlin, Germany для виділення плазми та імунологічного дослідження ПКТ.

Спочатку відбирають пробу венозної крові у кількості 5 мл і за допомогою центрифуги із забраної проби виділяють плазму на 1 і 3 доби післяопераційного періоду. Надалі, використовуючи імунолюменометр LUMI test PCT BRAHMS Diagnostica G mbH, Berlin, Germany в ній досліджують концентрацію ПКТ. В основі методу лежить реакція двох високоспецифічних моноклональних антитіл з двома позиціями молекули прокальцитоніну (кальцитоніном та катакальцитоніном). Оцінюючи значення шуканої концентрації ПКТ, встановлюють початок онтогенезу гнійно-запальних ускладнень, якщо воно сягає 0,5 нг/мл й більше.

Тож, раннє виявлення ознак онтогенезу гнійно-запальних ускладнень (інфекції, сепсису) відбувається на основі дослідження та оцінки концентрації ПКТ, зі збільшенням достовірності та оперативності у ~2 рази, ніж за прототипом, а від того сприяє своєчасному хірургічному втручанню та запобігає несприятливий післяопераційний плин АП у дітей.

Приклад.

Історія хвороби № 8477 Польша Денис 16 років надійшов до Обласної дитячої клінічної лікарні

31.07.08. Діагноз клінічний: Апендикулярний абсцес. 31.07.08 виконане оперативне втручання: Лапароскопія, ревізія черевної порожнини, апендектомія, резекція сальника, дренування черевної порожнини. 01.08.08 Прокальцитонін - 1,07нг/мл ; 03.08.08 Прокальцитонін - 4,92 нг/мл. Післяопераційний перебіг ускладнився формуванням кишкового свища. Консервативне лікування успішне. Виписаний у задовільному стані 18.08.08. Підвищення рівня прокальцитоніну в найближчому післяопераційному періоді дозволило прогнозувати плин ПП (кишковий свищ). У співвідношенні з прототипом СА-125 чутливість ПКТ була більш рання.

Таким чином, запропоноване рішення задачі відповідає умові «промислової придатності», як таке що може бути відтвореном і використаним у дитячій хірургії, з можливістю перевернення вищенаведеного технічного результату, за допомогою продуктів, які були відомі за подією пріоритету та поєднані з рішенням поставленої задачі. Поряд із цим, характеристика заявленого способу за Формулою визначає межі його відмінностей від прототипу, що допускає набуття ним правового статусу як корисної моделі процесу.

Аналоги:

1. Способ прогнозирования течения послеоперационного перитонита с помощью опухолерассорцированного антигена: Пат.2107914 России, МПК G01N33/53 /Брюсов П.Г., Бронников И.Ю., Ефименко Н.А., Лыцарь Б.Н., Скворцов С.В., Ченцов В.Б., Шестопалов А.Е. (Россия). -№ 9508017/14; заявл. 17. 05.95; опубл.27.03.98.

2. Способ оценки тяжести течения и прогнозирования исхода разлитого перитонита: Пат. 2158427 России, МПК G01N33/49 /Романов С.В., Овчинников В.А. (Россия); Нижегородская государственная медицинская академия (Россия). -№ 96114477/14; заявл. 19.07.96; опубл. 27.10.00.