



УКРАЇНА

(19) UA (11) 14703 (13) U  
(51) МПК (2006)  
G01N 33/48

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

### ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕННЯ ДЕТОКСИКУЮЧОЇ ФУНКЦІЇ ЛЕГЕНЬ ПРИ КРИТИЧНИХ СТАНАХ І СЕПСИСІ**

1

2

(21) u200512109

(22) 16.12.2005

(24) 15.05.2006

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

(72) Нестеренко Олексій Миколайович

(73) ДОНЕЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ.М.ГОРЬКОГО

(57) Спосіб діагностики порушення детоксикуючої функції легень при критичних станах і сепсисі, що включає дослідження крові пацієнта з кількісною оцінкою змін показників у крові, що припливає до легень, й у крові, що відпливає від легень, який відрізняється тим, що одночасно обчислюють і

порівнюють лейкоцитарні індекси інтоксикації у капілярній і венозній крові, причому за нормальні приймають значення індексів від 0,5 до 1,5, і при значеннях індексів у капілярній крові, що перевищують норму, але нижчих, ніж у венозній крові, діагностують спроможність детоксикуючої функції легень, при рівних, але підвищених значеннях індексів діагностують компенсовану недостатність детоксикуючої функції легень, при значеннях індексів у капілярній крові, що перевищують норму, але вищих, ніж у венозній крові, діагностують декомпенсовану недостатність детоксикуючої функції легень.

Спосіб відноситься до медицини, а саме до інтенсивної терапії і може бути використаний для діагностики порушення детоксикуючої функції легень у хворих із синдромом ендогенної інтоксикації при критичних станах і сепсисі.

Відомий спосіб діагностики порушення детоксикуючої функції легень при ендогенній інтоксикації, який узятий нами у якості прототипу [1].

За даним способом про стан детоксикуючої функції легень судять на підставі визначення універсальних маркерів ендогенної інтоксикації - речовин низкою і середньою молекулярної маси в плазмі й еритроцитах артеріальної та венозної крові з наступним аналізом артеріо-венозної різниці. Так, якщо індекс токсичності венозної крові стає менше індексу токсичності артеріальної крові, то це свідчить у тім, що легені з органу детоксикації перетворюються в джерело додаткових ендогенних токсичних субстанцій. Це дозволяє виділити хворих із високим ризиком легеневої неспроможності і вчасно вжити необхідних заходів.

До недоліків способу відносяться:

- необхідність пункції не тільки вени, але й артерії з метою одержання достатнього обсягу крові для виконання дослідження (необхідний 1мл плазми крові і 0,5мл еритроцитарної маси);

- високий ризик розвитку ускладнень при пункції артерії (травма, утворення гематом у місці пункції з наступним їхнім інфікуванням і нагноєнням в

ослаблених хворих);

- необхідність у спеціальних реактивах, устаткуванні, спеціально навченому персоналові.

Усе це істотно ускладнює відтворюваність, знижує доступність і привабливість його використання в медицині невідкладних станів, в ургентній ситуації, коли потрібна максимальна оперативність одержання діагностичної інформації для ухвалення рішення про вибір або радикальну зміну тактики інтенсивної терапії, у тому числі про час початку еферентної терапії, інших методів детоксикації й імунотерапії.

В основу корисної моделі покладено задачу створення способу діагностики порушення детоксикуючої функції легень при критичних станах і сепсисі, в якому забезпечується підвищення його ефективності, точності, інформативності, доступності, прискорення часу дослідження за рахунок використання у якості критерія ендогенної інтоксикації лейкоцитарного індексу інтоксикації - ЛІІ [2], який одночасно обчислюють як у крові, що відтікає від легень, так і в крові, що притікає до легень.

Поставлена задача вирішується за рахунок того, що в способі діагностики порушення детоксикуючої функції легень при критичних станах і сепсисі, що включає дослідження крові пацієнта з кількісною оцінкою змін показників у крові, що притікає до легень й у крові, що відтікає від легень, згідно корисної моделі одночасно обчислюють і

(19) UA (11) 14703 (13) U

порівнюють лейкоцитарні індекси інтоксикації у капілярній і венозній крові, причому за нормальні приймають значення індексів від 0,5 до 1,5 і при значеннях індексів у капілярній крові, що перевищують норму, але нижче, ніж у венозній крові діагностують спроможність детоксикуючої функції легень, при рівних, але підвищених значеннях індексів діагностують компенсовану недостатність детоксикуючої функції легень, при значеннях індексів у капілярній крові, що перевищують норму, але вище, ніж у венозній крові діагностують декомпенсовану недостатність детоксикуючої функції легень.

Спосіб здійснюють наступним чином: у хворих із синдромом ендогенної інтоксикації при критичних станах і сепсисі виконують одночасне дослідження мазків капілярної й венозної крові, пофарбованих за Романовським-Гімзе - підраховують відсоток паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, юних (метамієлоцитів) і мієлоцитів, еозинофілів і базофілів, моноцитів, лімфоцитів і плазматичних клітин, обчислюють лейкоцитарні індекси інтоксикації за формулою Я.Я.Кальф-Калифа [2]:

$$ЛІІ = (С + 2П + 3Ю + 4М) \times (Пл + 1) / (Мо + Л) \times (Е + 1),$$
 де С - сегментоядерні нейтрофіли, П - паличкоядерні, Ю - юні, М - мієлоцити, Пл - плазматичні клітини, Мо - моноцити, Л - лімфоцити, Е - еозинофіли, причому за нормальні приймають значення індексів від 0,5 до 1,5 і при значеннях індексів у капілярній крові, що перевищують норму, але нижче, ніж у венозній крові діагностують спроможність детоксикуючої функції легень, при рівних, але підвищених значеннях індексів діагностують компенсовану недостатність детоксикуючої функції легень, при значеннях індексів у капілярній крові, що перевищують норму, але вище, ніж у венозній крові діагностують декомпенсовану недостатність детоксикуючої функції легень.

У способі, що заявляється, градації порушення детоксикуючої функції легень як компонента синдрому поліорганних порушень при критичних станах і сепсисі виділені за Н.Сельє - І.А.Єрuxиним - А.Л.Костюченком - В.В.Чаленком [3, 4, 5]:

- спроможність - збереження здатності органа (системи) до виконання своїх функцій;
- компенсовану недостатність - порушення здатності органа (системи) до виконання своїх функцій, однак, ці функції компенсовані шляхом напруженої роботи інших органів або систем;
- декомпенсовану недостатність - зрив адаптації з нездатністю органа (системи) підтримувати постраждалу функцію.

Враховували унікальну здатність легень до виконання не тільки дихальної (респіраторної, газообмінної), але і детоксикуючої (негазообмінної, нереспіраторної, метаболічної) - функцій [1,3,6,7].

Виключність положення легень у системі детоксикації полягає в тому, що за винятком серця це єдиний орган, через який проходить весь хвилинний обсяг крові [3]. Ендотелій капілярів (у кооперації з макрофагами, тучними клітинами, альвеолоцитами II типу й ін.) служить «ендогенним фільтром», контролюючи рівень одних речовин шляхом захоплення й інгібіції, інших речовин шляхом метаболізму [1,3,6,7].

Таким чином, при критичних станах легень знижують артеріальне токсичне навантаження на життєво важливі органи, однак, при вираженій ендогенній інтоксикації вони можуть утратити детоксикуючу функцію. При власній інфекційно-запальній патології легень перетворюються вже в джерело інтоксикації, орган, що забруднює артеріальний колектор токсичними речовинами [1,3,6].

У каскаді поліорганних порушень при критичних станах і сепсисі легень стоять на першому місці, причому порушення детоксикуючої здатності легень настає значно раніш дихальної [1,3,6].

Пропонований у способі, що заявляється, діагностичний прийом розроблений емпірично на підставі клініко-лабораторного й клініко-морфологічного аналізу розвитку синдрому поліорганних порушень і синдрому ендогенної інтоксикації в 50 хворих на сепсис, що знаходилися в критичному стані. Виявлено клінічно значимий взаємозв'язок між характером змін інтегрального гематологічного показника ендотоксикоза - лейкоцитарного індексу інтоксикації у капілярній і венозній крові з пропонуваними градаціями порушення детоксикуючої функції легень, у тому числі з морфологічними змінами в легенях у пацієнтів, які померли від важкого сепсису [8,9].

Морфологічним еквівалентом клініки сепсису індукованого гострого ушкодження легень із розвитком декомпенсованої недостатності детоксикуючої функції легень (перевищенням значень ЛІІ в капілярній крові наднормальних значень ЛІІ у венозній крові) були гістологічні зміни в легенях померлих - повнокров'я, набряк, вогнища емфіземи й диспектазів. У ряді випадків - мілководнищеві крововиливи, сегментоядерна інфільтрація, пневмонічні фокуси, стовщення і нейтрофільна поліморфноядерна лейкоцитарна інфільтрація міжальвеолярних перегородок, у просвіті альвеол - альвеолярні макрофаги [8,9].

Наводимо конкретні приклади здійснення способу.

Приклад 1. Хворий Д., 53 роки (Історія хвороби №9319) переведений до відділення реанімації з проктологічного відділення у зв'язку із синдромом поліорганних порушень: гостра дихальна недостатність IV ст. (синдром гострого ушкодження легень, госпітальна правобічна нижньодольова пневмонія, бронхообтураційний синдром); токсична, дисметаболічна міокардіопатія; синдром ендогенної інтоксикації важкого ступеня (гіперкатаболічний синдром, токсична нефро-гепатопатія); імунний дистрес у стадії імунodefекту; токсико-гіпоксична, дисциркуляторна енцефалопатія, токсична анемія як прояв важкого хірургічного сепсису внаслідок гнильного пельвіоректального парапроктиту, гнильної флегмони правого й лівого заочеревинного простору, перитоніту. Вісьма доба після ургентної лапаротомії, санації й дренивання черевної порожнини, трансверзостомії, розкриття гнильної флегмони лівого заочеревинного простору; четверта доба після ургентного розкриття гнильної флегмони лівого заочеревинного простору. Четверта доба штучної вентиляції легень (ШВЛ). Стан украй важкий. АТ 90/60 мм рт.ст. ЧСС 132 у хв. Задишка до 46 у хв. Сатурація (Sp<sub>2</sub>) на самостійному диханні - 65-70%, на ШВЛ киснем - Sp<sub>2</sub> 94%. Вира-

жені порушення кислотно-лужного стану і газового складу венозної крові:  $pH=7,33$ ;  $pCO_2=22,6\text{ mm Hg}$ ;  $p_2=40\text{ mm Hg}$ ;  $tCO_2=12,7\text{ mmol/l}$ ;  $HCO_3=12,0\text{ mmol/l}$ ;  $BE_b=-12,6$ ;  $BE_{ect}=-14,7$ ;  $SBS=14,7$ ;  $\%SO_2C=73\%$ ;  $O_2ct=9,2\text{ ml/d}$ ;  $A-a\ DO_2=79\text{ mm Hg}$ ;  $RI=1,97$  (Декомпенсований респіраторний і метаболічний ацидоз на тлі проведення ШВЛ). Гіперазотемія: сечовина крові  $42\text{ mmol/l}$ , креатинін  $0,21\text{ mmol/l}$  при діурезі  $2000\text{ ml/доба}$ . Гіперглікемія - глюкоза крові  $9,6\text{ mmol/l}$ . АЧТЧ  $40\text{ сек}$ , протромбіновий індекс  $52\%$ , фібриноген крові  $6,16\text{ г/л}$ . Гіпоальбумінемія -  $18,2\text{ г/л}$ .  $K^+$  плазми  $5,1\text{ mmol/l}$ ;  $Na^+$  плазми  $160\text{ mmol/l}$ . Осмолярність плазми  $389\text{ mOsm/l}$ .

З ранового виділення висіяний полірезистентний штам *Pseudomonas aeruginosa*  $10^6$  (чутливість лише до цефтазидиму), бактеріурія, стійка кандидурія. Кров при мікробіологічному дослідженні стерильна.

Лейкоцитарний індекс інтоксикації капілярного пула крові -  $11,1$ ; венозного -  $6,06$ . Констатована декомпенсована недостатність детоксикуючої функції легень. негайно проведена корекція інтенсивної терапії: на тлі волемічного навантаження - інфузійної терапії (кристалоїди, реосорбілакт і ін.), застосування антибактеріальної терапії за деескалаційною методикою: тісам + метронідазол (внутрішньовенно протягом 6 діб), далі - амікін + метронідазол + флуконазол (внутрішньовенно протягом 6 діб) - цефтазидим (внутрішньом'язово протягом 9 діб), імунотропної підтримки (лаферон + циклоферон, внутрішньовенний і внутрішньом'язовий донорський імуноглобулін, імунофан) виконувалася щоденна інтенсивна хірургічна санація септичних вогнищ.

При контролі через 5 діб від моменту початку інтенсивної терапії на тлі клінічно вираженої позитивної динаміки лейкоцитарний індекс інтоксикації капілярного пула крові -  $0,70$ ; венозного -  $0,92$  (значення в межах референтної норми). Констатовано спроможність детоксикуючої функції легень. Однак утримувалися: гіперазотемія - сечовина крові  $20,7\text{ mmol/l}$ , креатинін  $0,19\text{ mmol/l}$  при діурезі  $2500\text{ ml/добу}$ ; гіперфібриногенемія -  $6,7\text{ г/л}$ , млява грануляція ран. негайно проведено корекцію інтенсивної терапії. У зв'язку зі стабілізацією вітальних функцій пацієнт переведений з відділення реанімації до відділення проктології.

Через 20 днів від моменту початку інтенсивної терапії, яка включала 11 сеансів інфузії озонowanego фізіологічного розчину, корекцію анемії шляхом інфузії відмитих разморожених еритроцитів, два сеанси екстракорпоральної антибактеріальної терапії з цефотаксимом і гентаміцином, ентерального харчування сумішами *Berlamin-modular* констатовано відновлення спроможності детоксикуючої функції легень (значення лейкоцитарного індексу інтоксикації капілярного пула крові -  $0,47$ ; венозного -  $0,71$  - у межах референтної норми) Відзначена виражена позитивна динаміка стану хворого, рани гоїлися вторинним натягом, активно гранулювали.

Пацієнт почав ходити. Через 30 днів виписаний з поліпшенням для амбулаторного лікування в хірурга за місцем проживання. Через 4 місяці успішно виконана операція по відновленню кишкової безперервності (ушивання трансверзостоми). На даний час приступив до праці.

Приклад 2. Хворий С., 39 років (Історія хвороби 18471, протокол патологоанатомічного дослідження №192) помер у проктологічному відділенні від важкого хірургічного сепсису, синдрому поліорганних порушень, вираженої ендогенної інтоксикації, кахексії внаслідок розлитого фібринозного гнійного перитоніту, флегмони заочеревинного простору, перфорації тонкої кишки, які ускладнили перебіг хвороби Крона з переважним ураженням тонкої кишки.

За п'ять годин до летального виходу виконано планове обстеження з метою корекції лікування. Отримані дані, що підтверджували наявність важкого едотоксикозу: лейкоцитоз -  $20\text{ Г/л}$ , анемія - еритроцити  $2,04\text{ Т/л}$ , гемоглобін  $68\text{ г/л}$ , зрушення лейкоцитарної формули крові до метамієлоцитів, токсична зернистість нейтрофілів ++, лейкоцитарний індекс інтоксикації капілярного пула крові -  $4,96$ ; венозного -  $1,02$ . Діагностували декомпенсовану недостатність детоксикуючої функції легень. Проведено оперативну корекцію інтенсивної терапії, однак у зв'язку з некерованим прогресуванням синдрому поліорганної недостатності, розвитком необоротних порушень систем, що забезпечували стабільність вітальних функцій, проведені заходи ефекту не мали. Констатовано смерть.

На аутопсії виявлені ознаки важкого сепсису, морфологічними проявами якого були ітерстиціальний міокардит, ітерстиціальна пневмонія, проміжні нефрит і гепатит, менінгіт, гіперплазія селезінки і кісткового мозку, виражені дистрофічні зміни внутрішніх органів. За висновком патологоанатома безпосередньою причиною смерті пацієнта з'явилася інтоксикація.

Морфологічним еквівалентом клініки діагностованої декомпенсованої недостатності детоксикуючої функції легень були гістологічні зміни цього органа. У легенях померлого виявлено: повнокров'я судин, емфізема з ділянками диспектазів, пневмосклероз, нерізкий хронічний бронхіт, проміжна пневмонія зі змішаноклітинною інфільтрацією міжальвеолярних перегородок. У просвіті альвеол - альвеолярні макрофаги. На плеврі - відкладення фібрину з великою кількістю сегментоядерних нейтрофілів.

Приклад 3. Хворий Ч., 27 років (Історія хвороби №1651) доставлений у клініку з районної лікарні на дванадцяту добу після лапаротомії, резекції тонкої кишки з накладенням анастомозу у зв'язку зі спайковою хворобою, тонко-тонкокишковою інвагінацією з некрозом ділянки тонкої кишки, розвитком гострої кишкової непрохідності, гнійного перитоніту, тонкокишкової нориці. Стан важкий. Гіпертермія  $38,5^\circ\text{C}$  з ознобами. Різка загальна слабкість. АТ  $90/40\text{ mm rt.st.}$ , ЧСС  $116$  у хв. Відмічені прояви хронічного гіповолемічного шоку у зв'язку з втраченою тонкокишковою вмісту через норицю до  $500\text{ ml}$  на добу. Виражена гіпотрофія - утрата маси тіла більш  $20\text{ кг}$  за  $14$  днів. Тургор шкіри різко знижений. Орофарингеальний та системний кандидоз. Кандидурія. У клінічному аналізі крові - анемія, зрушення лейкоцитарної формули до мієлоцитів, абсолютна й відносна лімфопенія, тромбоцитоз -  $429\text{ Г/л}$ . Лейкоцитарний індекс інтоксикації капілярного пула крові -  $2,62$ ; венозного -  $2,59$ . Констатовані: сепсис, імунний дистрес у

стадії імунodefекту, синдром ендогенної інтоксикації важкого ступеня, компенсована недостатність детоксикуючої функції легень.

Після триденної інтенсивної передопераційної підготовки, що включала антибактеріальну, протигрибкову, імунотропну, протишокову інфузійну терапію, парентеральне харчування виконане хірургічне втручання - лапаротомія, вісцероліз, виявлено і ушито дефект тонкої кишки 3х5см.

Виявлено шість міжпетельних абсцесів. Черевну порожнину сановано, дреновано. З вмісту абсцесів висіяні полірезистентні штами *E. Coli*  $10^7$ ; *Enterococcus faecium*  $10^7$ , а також *Candida albicans*  $10^7$ . Кров при мікробіологічному дослідженні стерильна.

На другу добу після операції відзначено виражений лейкоцитоз до 23М/л, зрушення лейкоцитарної формули до метамієлоцитів, відносна лімфопенія, анемія. Явища важкого ендотоксикозу утримувалися - лейкоцитарний індекс інтоксикації капілярного пула крові: 3,02; венозного: 19,57. Однак констатували спроможність детоксикуючої функції легень.

На шосту добу після операції у результаті комплексної інтенсивної терапії, що включала інфузії офлоксацину, метронідазолу, флуконазолу, апрокалу, парентеральне (Інфезол) і ентєральне (Berlamin-modular) харчування, замісну імунотерапію імуноглобуліном для внутрішньовенного введення, лафероном, інфузії озонованого фізіологічного розчину, екстракорпоральне ультрафіолетове опромінення крові, екстракорпоральну антибактеріальну терапію цефоперазоном відзначена позитивна динаміка. В умовах синдрому ендогенної інтоксикації, що зберігався, діагностували спроможність детоксикуючої функції легень (лейкоцитарний індекс інтоксикації капілярного пула крові - 3,4; венозного - 8,22. Продовжено комплексну інтенсивну терапію.

Відзначено виражену позитивну динаміку - явища ендотоксикозу ліквідовані, нормалізувалася температура тіла. Хворий почав їсти лікарняні страви, оправлятися, ходити. На 25 добу після операції відзначена нормалізація лейкоцитарного індексу інтоксикації. Лейкоцитарний індекс інтоксикації капілярного пула крові: 0,63; венозного: 0,81 - детоксикуюча функція легень спроможна.

Через дві доби пацієнт виписаний для амбулаторного лікування в хірурга за місцем проживання.

Переваги даного способу полягають у простоті його виконання, підвищенні ефективності, точнос-

ті, оперативності діагностики за рахунок прискорення часу дослідження (у 2,25 раза вище, ніж за способом-прототипом), підвищенні доступності, відтворюваності й інформативності дослідження в 3 рази. Запропонований спосіб діагностики порушення детоксикуючої функції легень при критичних станах і сепсисі дозволяє оперативно корегувати й оптимізувати тактику інтенсивної терапії хворих, що знаходяться в критичних станах, у тому числі хворих на важкий сепсис, що призводить до скорочення періоду критичного стану на 25%, терміну лікування на 30%, зниження летальності на 7%.

Джерела інформації, які прийняті до уваги:

1. Костюченко А.Л., Белоцерковский М.В., Соколов А.А. Острый эндотоксикоз // Медицинские лабораторная диагностика (программы и алгоритмы): Справочник / Под ред. проф. А.И.Карпищенко. - СПб: Интермедика, 1997. - С.246-263.

2. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // Врач. дело, - 1941. - №1. - С.31-33.

3. Костюченко А.Л., Бельских А.Н., Тулупов А.Н. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса. - СПб: Фолиант, 2000. - 448с.

4. Сизов Д.Н., Костюченко А.Л., Бельских А.Н. Синдром последовательных органных повреждений у пациентов в критических состояниях// Анест. и реаниматол. - 1998. - №2. - С.22-24.

5. Чаленко В.В. Классификация острых нарушений функций органов и систем при синдроме полиорганной недостаточности // Анест. и реаниматол. - 1998. - №2. - С.25-30.

6. Малахова М.Я. Лабораторная диагностика эндогенной интоксикации // Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Справочник. Медицинские лабораторные технологии / Под ред. проф. А.И. Карпищенко. - СПб: Интермедика, 1999. - Т.2. - С.618-647.

7. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких. - Л.: Медицина, 1987. - 168с.

8. Нестеренко А.Н. Клинико-морфологический анализ танатогенеза хирургического сепсиса // Патология. - 2005. - Т.2. - №2. - С.53-55.

9. Нестеренко А.Н. Оптимизация тактики диагностики и интенсивной терапии хирургического сепсиса // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2004. - №2(д). - С.70- 72.