



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **59730** (13) **U**
(51) МПК (2011.01)
A61B 5/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ВИЗНАЧАННЯ РЕЦИДИВУ ШЛУНКОВО-КИШКОВОЇ КРОВОТЕЧІ**

1

(21) u201013700

(22) 18.11.2010

(24) 25.05.2011

(46) 25.05.2011, Бюл.№ 10, 2011 р.

(72) КРИШЕНЬ ВАЛЕРІЙ ПАВЛОВИЧ, ТРОФІМОВ
МИКОЛА ВОЛОДИМИРОВИЧ(73) КРИШЕНЬ ВАЛЕРІЙ ПАВЛОВИЧ, ТРОФІМОВ
МИКОЛА ВОЛОДИМИРОВИЧ(57) Спосіб визначення рецидиву шлунково-кишкової кровотечі, що включає відбір проб біоптату тканин слизової оболонки шлунку шляхом езофагогастродуоденоскопії та його морфологічні дослідження, який **відрізняється** тим, що додатково при проведенні езофагогастродуоденоскопії визначають наявність дефектів слизової оболонки шлунку або дванадцятипалої кишки та відбирають

2

біоптати в періульцерозних ділянках на відстані 1,0-1,5мм від краю кровотокового дефекту слизової оболонки шлунку або дванадцятипалої кишки, проводять їх імуногістохімічне дослідження, при цьому встановлюють високий ризик рецидиву кровотечі, якщо виявляють більше 5 клітин в полі зору мікроскопа, забарвлених у синій колір у пробах біоптатів тканин слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки, або низький ризик рецидиву кровотечі, якщо виявляють від 3 до 5 клітин у полі зору мікроскопа у пробах біоптатів тканин слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки, або відсутність рецидиву кровотечі, якщо виявляють менше 3 клітин в полі зору мікроскопа, забарвлених у синій колір.

Корисна модель належить до медицини, а саме, до досліджень або аналізу матеріалів особливими способами, переважно біологічними, і може бути використаною в клінічній медицині, наприклад в невідкладній у хірургії та ендоскопії.

Проблема перебігу гастродуоденальної кровотечі відноситься до важливих проблем охорони здоров'я у зв'язку з тим, що масштаби та важкість наслідків мають соціальне та економічне значення, спостерігається кількісне зростання гострих шлунково-кишкових кровотеч виразкового ґенезу в усіх країнах світу. Прогнозування виникнення рецидивної шлунково-кишкової кровотечі, гастродуоденальної кровотечі має принципове значення для удосконалення лікувальної тактики та зменшення економічних збитків і витрат на медичну, соціальну та професійну реабілітацію хворих. У доступній нам літературі не виявлено повідомлень, в яких критерієм прогнозу загрози виникнення рецидивної шлунково-кишкової кровотечі, що зберігається кровотокових гастродуоденальних виразках використовували б рівень активності індукцибельної NO-синтази [1 -9].

Відомий спосіб визначення рецидиву шлунково-кишкової кровотечі містить проведення езофагогастродуоденоскопії, відбір проб біоптатів тканин слизової оболонки тканин шлунку з джерела кро-

вотечі (біля 2мм), морфологічний аналіз відраних проб, у відповідності з яким, визначають точний розмір та глибину залягання у дні джерела кровотечі судинних структур дугоподібної конструкції до 1,5мм в діаметрі, які не можна спостерігати при звичайному ендоскопічному обстеженні, проведення ендоскопічної ультрасонографії для виявлення інтенсивності кровотоку в цих структурах дозволяє зробити висновок про можливу загрозу рецидивної кровотечі та неефективності проведення ендоскопічного та консервативного гемостазу [2].

Але заявник кваліфікує відомий спосіб не досить зручним, бо вимагає залучення ендоскопічної ультрасонографії та специфічного морфологічного аналізу проб біоптатів, що обмежує його використання в медичній практиці. Причому, відомий діагностичний висновок носить загальний характер, оскільки ґрунтується на дослідженні лише морфологічних параметрів. Використання ультразвукової сонографії не дає значної переваги порівняно з традиційним морфологічним обстеженням і не враховує показників активності індукцибельної NO-синтази безпосередньо в періульцерозній ділянці, а визначення характеру судинних змін проводиться в радіусі від 2см від меж ділянки кровотечі не дає повної картини ендоскопічного гемостазу. Спосіб

(19) **UA** (11) **59730** (13) **U**

ґрунтується на одному якісному показнику - наявності чи відсутності кровотоку у судинах розташованих навкруги виразкового дефекту, без визначення активності ферменту, що безпосередньо впливає на тонус судин слизової оболонки в ділянці кровотечі, яким є індукцибельна NO-синтаза. Для відтворення названих способів вимагає залучення коштовної та складної апаратури, яку складно застосувати у переважній більшості медичних закладів.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити такий спосіб визначення рецидиву шлунково-кишкової кровотечі, застосування котрого сприяло б шляхом імуногістохімічного дослідження тканин слизових оболонок травного каналу покращенню експлуатаційних зручностей й точності визначення ризику рецидиву гастродуоденальній кровотечі виразкової етіології.

Вищезазначений технічний результат досягається тим, що при здійсненні у відомому способі визначення рецидиву шлунково-кишкової кровотечі, що включає відбір проб біопатів тканин слизової оболонки шлунку шляхом езофагогастродуоденоскопії та його морфологічні дослідження, відповідно корисної моделі додатково при проведенні езофагогастродуоденоскопії визначають наявність дефектів слизової оболонки шлунку або дванадцятипалої кишки та відбирають біоптати в періульцерозних ділянках на відстані 1,0-1,5мм від краю кровоточивого дефекту слизової оболонки шлунку або дванадцятипалої кишки проводять їх імуногістохімічне дослідження, при цьому встановлюють високий ризик рецидиву кровотечі якщо, виявляють більше 5 клітин в полі зору мікроскопа, забарвлених у синій колір у пробах біопатів тканин слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки, або низький ризик рецидиву кровотечі, якщо виявляють від 3 до 5 клітин у полі зору мікроскопа у пробах біопатів тканин слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки, або відсутність рецидиву кровотечі, якщо виявляють менше 3 клітин в полі зору мікроскопа, забарвлених в синій колір.

Різке підвищення активності індукцибельної NO-синтази в періульцерозній зоні можна пояснити вираженою лейкоцитарною інфільтрацією з переважанням лімфоцитарної ланки - індукцибельна NO-синтаза входить до циклооксигеназного механізму та активується цитокінами лімфоцитів. При збільшенні продукції NO спостерігається виражена вазодилатація, блокування вазоконстрикції, пригнічення тромбоутворення. Ці зміни викликають кровонаповнення періульцерозної ділянки, можуть сприяти розвитку кровотечі та створюють умови для виникнення рецидивної шлунково-кишкової кровотечі.

Запропонований спосіб здійснюють наступним чином. Хворому з зупиненою консервативними засобами кровотечею проводять езофагогастродуоденоскопічне дослідження, встановлюють наявність, локалізацію та характер виразкових дефектів слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки, визначають ступінь ендоскопічного місцевого гемостазу за Forrest та виконують прицільну біопсію тканин слизової оболонки шлунка та два-

дванадцятипалої кишки біля ділянки розриву (1-1,5мм). Обстеження виконують апаратами GIF-K, GIF-D4 виробництва фірми "OLYMPUS". Відбір біопатів виконують біопсійними щипцями FB-1F. Для проведення імуногістохімічного аналізу біопатів тканин слизової оболонки шлунка або дванадцятипалої кишки шматочки слизової оболонки поміщають у 15%-ний розчин нейтрального формаліну на 2 години. Зафіксований шматочок тканини надалі поміщають у 70%-ний етиловий спирт на 1 годину, надалі у 80%-ний етиловий спирт на 1 годину і надалі в чотири порції 96%-ного етилового спирту по 1 годині у кожній. Потім біоптат тканини поміщають у касторову олію на 1 годину 40 хвилин, на 1 годину 20 хвилин у хлороформ і заливають в парафін на термін 4-5 годин. Після цього шматочок тканини наклеюють на блок. Мікротомним ножом виконують зрізи товщиною 6-7мкм, які поміщають у теплу воду на 30 секунд. З води зрізи вилучують на предметне скло, яке завчасно було змазане курячим білком. Зрізи звільняють від парафіну, поміщають у ксилол на 2-4 хвилини. Надлишок спирту змивають дистильованою водою. Для забарвлення ядер клітин зрізи на предметному склі занурюють у розчин Гемалана-Майєра на 3-5 хвилин, а надалі у воду для видалення надлишків барвника. Після цього зрізи забарвлюють еозином протягом 2-3 хвилин. Для зневодження зрізи занурюють у 96%-ний етиловий спирт на термін 1-2 хвилини, освітлюють у ксилолі протягом 1-2 хвилин та покривають покривним склом. Готові препарати обстежуються за допомогою мікроскопа МБР-1. Також проводили специфічне імуногістохімічне дослідження для визначення активності індукцибельної NO-синтази за методикою Скарпеллі - реакцією між ферментом та ММТ-реактивом з забарвленням продуктів реакції іонами Co^{2+} . Рівень активності індукцибельної NO-синтази визначали за інтенсивністю забарвлення клітин.

При морфологічному аналізі проб біопатів тканин слизової оболонки шлунку виявляють ознаки атрофічного гастриту - спостерігається виражена лейкоцитарна інфільтрація, переважно за рахунок мононуклеарів та лімфоцитів, зменшення кількості серозних апокринових залоз менше 2-3 у полі зору, втрата муцину та ушкодження поверхневого епітелію у вигляді ерозії, ознаки фовеолярної гіперплазії, наявність порожнин заповнених рідиною. Виражену активність NO-синтази при спостереженні в полі зору 5 і більше клітин забарвлених у синій колір. Помірну активність NO-синтази встановлюємо при спостереженні в полі зору від 3 до 5 клітин, забарвлених в синій колір.

Виконання задачі покращення експлуатаційних зручностей досягається шляхом зменшення витрат для проведення дослідження це відсутність коштовної та складної апаратури, здійснення досліджень в умовах практично кожної медичної установи, відсутність необхідності спеціальної підготовки медичного персоналу. Використання даного способу діагностики, порівняно з прототипом, дозволяє підвищити точність діагностики рецидивної кровотечі на 41%.

Приклад 1

Хвора К. 43 років потрапила у хірургічне відділення з діагнозом шлунково-кишкова кровотеча III ступеню за Брюсовим (об'єм крововтрати складає 47% ОЦК). При проведенні езофагогастродуоденоскопії виявлено в ділянці нижньої стінки дванадцятипалої кишки виразковий дефект слизової оболонки до 0,8см в діаметрі, в дні дефекту виявлена тромбована судина. Встановлено діагноз - виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, виразка дванадцятипалої кишки, кровотеча III ст. Forrest На. Гістологічне дослідження проб біоптатів тканин слизової оболонки дванадцятипалої кишки відібраного біля виразкового дефекту виявило виражену лейкоцитарну інфільтрацію переважно за рахунок мононуклеарів та лімфоцитів імуногістохімічне дослідження проб біоптатів тканин слизової оболонки дванадцятипалої кишки відібраного біля розриву виявило 7 клітин в полі зору, забарвлених в синій колір, що свідчить про виражену активність NO-синтази в досліджувальній ділянці. На 3 добу після початку лікування у хворой відкрилась блювота "кавовою гущиною" об'ємом 800мл, артеріальний тиск знизився з 160/100мм.рт.ст. до 110/60мм.рт.ст., кількість еритроцитів у периферійній крові знизилася з $3,2 \cdot 10^{12}/л$ до $1,7 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобін відповідно з 60г/л до 40г/л. Проведена екстрена езофагогастродуоденоскопія - в ділянці нижньої стінки дванадцятипалої кишки виявлений виразковий дефект слизової оболонки розміром 0,8см з пульсуючим струменем алої крові. Слизова оболонка дванадцятипалої кишки різко бліда. Рецидивна кровотеча зупинена шляхом ін'єкції в періульцерозну ділянку 120мл. ізотонічного розчину NaCl з додаванням 4мл. норадреналіну. Проведена масивна консервативна, гемостатична та замісна терапія. Через 2 тижні при контрольній езофагогастродуоденоскопії виявлено лінійний рубець в ділянці нижньої стінки дванадцятипалої кишки, помірна рубцева деформація цибулини дванадцятипалої кишки.

Приклад 2

Хворий С. 52 роки потрапив у хірургічне відділення з діагнозом шлунково-кишкова кровотеча II ступеню за Брюсовим (об'єм крововтрати складає 17% ОЦК). При проведенні езофагогастродуоденоскопії виявлено в ділянці тіла шлунку по малій кривизні виразковий дефект слизової оболонки до 0,8см в діаметрі, прикритий свіжим згустком крові. Встановлено діагноз - виразка шлунку, кровотеча II ст. Forrest Пв. Гістологічне дослідження проб біоптатів тканин слизової оболонки шлунку відібраного біля виразкового дефекту виявило виражену лейкоцитарну інфільтрацію переважно за рахунок мононуклеарів та лімфоцитів. Імуногістохімічне дослідження проб біоптатів тканин слизової оболонки дванадцятипалої кишки відібраного біля розриву виявило 6 клітин в полі зору, забарвлених в синій колір, що свідчить про виражену активність NO-синтази в досліджувальній ділянці.

На 2 добу після початку лікування у хворого відкрилась блювота "кавовою гущиною" об'ємом 1000мл, артеріальний тиск знизився з 160/110мм.рт.ст. до 90/50мм.рт.ст., кількість ерит-

роцитів у периферійній крові знизилася з $3,8 \cdot 10^{12}/л$ до $1,5 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобін відповідно з 80г/л до 42г/л. При екстреній езофагогастродуоденоскопії - в ділянці тіла шлунку по малій кривизні виявлений виразковий дефект слизової оболонки розміром 0,8см, прикритий свіжим згустком з активним підтіканням алої крові з-під згустку. Слизова оболонка шлунку різко бліда. Зупинити кровотечу консервативними та методами місцевого ендоскопічного гемостазу (ін'єкційним та біполярною електрокоагуляцією) не вдалося. Хворому проведено оперативне втручання, яке складалося з лапаротомії, гастротомії, прошивання кровоточивої виразки, дренажу черевної порожнини. Проведена масивна консервативна, гемостатична та замісна терапія. Через 2 тижні на контрольній езофагогастродуоденоскопії виявлений рубець в ділянці тіла шлунку по малій кривизні.

Приклад 3

Хворий С. 35 років потрапив у хірургічне відділення з діагнозом шлунково-кишкова кровотеча I ступеню за Брюсовим (об'єм крововтрати складає 5% ОЦК). При проведенні езофагогастродуоденоскопії виявлено в ділянці передньої стінки дванадцятипалої кишки дефекту слизової оболонки до 1,0см в діаметрі, в дні дефекту спостерігається тромбована судина. Спостерігається виражена деформація цибулини дванадцятипалої кишки. Встановлено діагноз - виразка дванадцятипалої кишки, кровотеча I ст. Forrest Пв виражена деформація цибулини дванадцятипалої кишки. Гістологічне дослідження проб біоптатів тканин слизової оболонки шлунку відібраного біля дефекту виявило незначну лейкоцитарну інфільтрацію переважно за рахунок мононуклеарів та лімфоцитів. Імуногістохімічне дослідження проб біоптатів тканин слизової оболонки дванадцятипалої кишки відібраного біля розриву виявило 3 клітини в полі зору, забарвлених в синій колір, що свідчить про помірну активність NO-синтази в досліджувальній ділянці. Хворому проводилася консервативна гемостатична, противиразкова, інфузійна терапія. Явищ рецидивної шлунково-кишкової кровотечі не спостерігалось. Через 2 тижні на контрольній езофагогастродуоденоскопії в ділянці передньої стінки дванадцятипалої кишки виявлений тонкий рубець.

Отже, наведені приклади інформують про можливість відтворення корисної моделі в клінічних умовах з покращенням якісних, утилітарних і технічних параметрів вихідних даних для їх використання у лікуванні вищезазначеної категорії хворих.

Запропонований спосіб визначення рецидиву шлунково-кишкової кровотечі при використанні в хірургії та ендоскопії пов'язується з покращенням клінічних результатів завдяки прогнозуванню можливих ускладнень і запобіганню їх виникнення на ранніх стадіях захворювання. Його використання у вищезазначених галузях клінічної медицини сприятиме своєчасному застосуванню адекватних інтенсивних заходів лікування та зменшенню кількості хворих з негативними результатами лікування. Наведений опис методу доводить можливість його відтворення з отриманням заявленого технічного результату, за допомогою відомих на дату пріоритету як клінічних, так і технічних засобів, а від того,

підтверджують відповідність об'єкта критерію «промислова придатність».

Джерела інформації:

1. Ганжий В.В., Гавриленко Т.С. Алгоритм хирургической тактики при желудочно-кишечных кровотечениях язвенной этиологии. // Клінічна хірургія. -2007. -№5-6. С.8-10.

2. Панцырев Ю.М., Шаповальянц С.Г., Орлов С.Ю., Фёдоров Е.Д., Михалёв А.И. Способ контроля эффективности эндоскопического гемостаза и прогнозирования риска рецидива желудочно-кишечного кровотечения. / Патент России МПК А61В8/06 №2001100677/14 опубл. 27.03.2003.

3. Мішалов В.Г., Лещинин І.М., Гойда С.М., Тесюк І.І., Маркулан Л.Ю. Спосіб діагностики рецидиву шлунково-кишкової кровотечі. / Патент України МПК А61В10/00 №u200510977 опубл. 15.06.2006.

4. Виразкова гастродуоденальна кровотеча у хворих на цукровий діабет: особливості діагностики та лікування. // Фомін П.Д., Братусь В.Д., Шепетько Є.М., Сидоренко В.М., та ін. // Клінічна хірургія. - 2007. -№2-3. -С.135-136.

5. Тактика и результаты хирургического лечения гастродуоденальных язв, осложнённых острым кровотечением, в специализированном

центре желудочно-кишечных кровотечений. // Шепетько Е.Н., Фомин П.Д., Заплавский А.В., Сидоренко В.Е., и др. // Клінічна хірургія. - 2007. - №5-6. - С.88.

6. Грубник Ю. ., Московченко И.В., Фоменко В.А., Карлюга В.А. Профилактика тромбозомболических осложнений у больных пожилого и старческого возраста при язвенном желудочно-кишечном кровотечении. // Клінічна хірургія. -2007. -№11-12. - С.17-18.

7. Яворский М.Л. особливості хірургічної тактики у хворих з кровоточивою виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки і прогнозування рецидиву кровотечі. Автореф. дис... канд. мед. наук. - Тернопіль 2002.

8. Тактика лечения больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями. // Лебедев Н.В., Кумов А.Е., Бархударова Т.В., Малкаров М.А. // Вестник хирургии им. Грекова. - 2007.- №4. - С.76-79.

9. Применение протоколов организации лечебно-диагностической помощи при язвенных гастродуоденальных кровотечениях в клинической практике.// Багненко С.Ф., Синченко Г.И., Вербицкий В.Г., Курыгин А.А. и др. // Вестник хирургии им. Грекова. - 2007. - №4. С.71-75.