



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **68767**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2011 11336**

(22) Дата подання заявки: **26.09.2011**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.04.2012**

(46) Публікація відомостей **10.04.2012, Бюл.№ 7**
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Колісник Надія Василівна (UA),
Омельянич Володимир Миколайович
(UA),
Іванцов Віталій Юрійович (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ
ЗАКЛАД "ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ" МІНІСТЕРСТВА ОСВІТИ І
НАУКИ, МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ,
вул. Жуковського, 66, м. Запоріжжя, МСП -
41, 69600 (UA)**

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХІРУРГІЧНОГО СЕПСИСУ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування перебігу хірургічного сепсису включає забір крові хворого на хірургічний сепсис, її дослідження, визначення діагностичного показника, прогнозування перебігу хірургічного сепсису за значенням цього показника.

UA 68767 U

Спосіб прогнозування перебігу хірургічного сепсису належить до галузі медицини, а саме лабораторної діагностики. Може бути використаний у діагностиці невідкладних станів, обумовлених ускладненням сепсисом основного захворювання.

Відомий спосіб прогнозування несприятливого перебігу сепсису [Баркова Э.Н., Кузнецов В.В., Сивков О.Г. Способ прогнозирования неблагоприятного течения сепсиса. Патент RU № 2315311, 20.01.2008; Бюл. № 2], який включає забір крові два рази на добу з 10 до 15 годин та з 20 до 24 годин; визначення в зразках сироватки крові вмісту двовалентного заліза, розрахунок індексу тяжкості ендотоксикозу (IBE) за формулою:

$$IBE = \frac{1}{\frac{F_{e_{max}} - F_{e_{min}}}{F_{e_{min}}}}, \quad (1)$$

де:

IBE - індекс тяжкості ендотоксикозу;
 F_e - вміст двовалентного заліза в сироватці крові, мг/л,
 за значенням IBE прогнозують перебіг сепсису.

Недоліком цього способу є відсутність урахування у хворого вмісту гемоглобіну як головного джерела двовалентного заліза в сироватці крові в умовах сепсису. Зменшення вмісту гемоглобіну при сепсисі обумовлено руйнуванням еритроцитів, звільненням гемоглобіну, його розпадом і появою в циркуляції вільного гему та двовалентного заліза. Відомо, що вільний гем, а не двовалентне залізо, визначає патогенез важкого сепсису [R. Larsen, R. Gozzelino, V. Jeney, L. Tokaji. A Central Role for Free Heme in the Pathogenesis of Severe Sepsis. Science Translational Medicine. - 2010. - Vol. 2, № 51. - P. 51-71].

Ознаками, спільними з рішенням, що заявляється, є:
 - забір крові;
 - її дослідження;
 - визначення діагностичного показника;
 - прогнозування перебігу сепсису за значенням цього показника.

Відомий спосіб прогнозування перебігу хірургічного сепсису [Колісник Н.В., Омелянчик В.М., Иванцов В.Ю. Способ прогнозирования перебігу хірургічного сепсису. Патент на корисну модель № 58773; UA. Бюл. № 8, 26.04.2011], який здійснюють шляхом забору крові, приготування мазка, його фарбування, дослідження лейкоцитарної формули крові, визначення за її показниками індексу неспецифічної адаптації Гаркаві-Квакіної за формулою:

$$ІГК = \frac{ЛФ}{СЯ}, \quad (2)$$

де:
 ІГК - індекс неспецифічної адаптації Гаркаві-Квакіної;
 ЛФ - відносний вміст лімфоцитів згідно з лейкоцитарною формулою, %;
 СЯ - відносний вміст сегментоядерних нейтрофілів згідно з лейкоцитарною формулою, %, за значенням ІГК прогнозують перебіг хірургічного сепсису.

Недоліками цього способу є:
 - неврахування у хворого вмісту гемоглобіну як головного джерела вільного гему, який визначає дисфункцію системи імунного захисту;
 - необхідність підрахунку лейкоцитарної формули у хворих на сепсис, тому що підрахунок лейкоцитарної формули, особливо визначення лімфоцитів, потребує наявності досвідченого лаборанта-гематолога, який здатен розрізняти змінені в умовах тяжкої патології морфологічні форми лімфоцитів та моноцитів; помилка на цьому етапі може обумовити помилку в прогнозі;
 - недостатня точність способу (помилка при підрахунку лейкоцитарної формули складає не менше 15 %, а помилка при визначенні гемоглобіну геміхромним методом - не більше 5 %);
 - тривалість способу (час визначення лейкоцитарної формули - близько 1 години, час визначення гемоглобіну геміхромним методом - у межах 15 хв.).

Ознаками, спільними з рішенням, що заявляється, є:
 - забір крові хворого на хірургічний сепсис;
 - дослідження крові;
 - визначення діагностичного показника;
 - прогнозування перебігу хірургічного сепсису за значенням цього показника.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб прогнозування перебігу хірургічного сепсису, який шляхом визначення вмісту гемоглобіну крові дозволяє здійснити експрес-прогнозування перебігу сепсису, підвищити його точність і коректність.

Суттєвими ознаками способу є:

- забір крові;
- знаходження вмісту гемоглобіну крові;
- визначення діагностичного показника за формулою:

$$Дп=0,56Hb, \quad (3)$$

де:

- Дп - діагностичний показник, безрозмірна величина;
- Hb - вміст гемоглобіну в крові, г/л;
- 0,56 - коефіцієнт рівняння регресії;
- прогнозування перебігу хірургічного сепсису за значенням Дп.

Відмінними від найближчого аналогу ознаками є:

- знаходження вмісту гемоглобіну крові;
- визначення діагностичного показника за формулою:

$$Дп=0,56Hb, \quad (3)$$

де:

- Дп - діагностичний показник, безрозмірна величина;
- Hb - вміст гемоглобіну в крові, г/л;
- 0,56 - коефіцієнт рівняння регресії;
- прогнозування перебігу хірургічного сепсису за значенням Дп.

Дослідження Дп при перебігу захворювання дозволяє оцінювати загальну ефективність протоколу лікування хворого.

Теоретичну основу способу склали сучасні дані про те, що:

- 1) зниження вмісту еритроцитів та гемоглобіну при сепсисі є відображенням апоптозу еритроцитів (ериптозу), спочатку індукованого неіндифікованими факторами плазми крові та ліпополісахаридів збудника сепсису [Ahmad Akel Sepsis-induced erythrocytes apoptosis // Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin. Tübingen. *2007. - 82 s; Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Christopher KB Red cell distribution width and all-cause mortality in critically ill patients // Crit Care Med. 2011 Apr 28. [Epub ahead of print];

- 2) ериптоз визначає появу в циркуляції вільного гему; вільний гем відіграє провідну роль у розвитку важкого сепсису, шляхом індукції вільнорадикального окиснення та посилення апоптозу як еритроцитів, так і всіх імункомпетентних клітин крові [R. Larsen, R. Gozzelino, V. Jeney, L. Tokaji. A Central Role for Free Heme in the Pathogenesis of Severe Sepsis. Science Translational Medicine. - 2010. - Vol. 2, № 51. - P. 51-71; Florian Lang, Erich Gulbins, Holger Lerche, Stephan M. Huber, Daniela S. Kempe and Michael Föller Eryptosis, a Window to Systemic Disease. Review // Cell Physiol Biochem. - 2008. - Vol. 22. - P.: 373-380.

Використання запропонованого способу дозволяє отримувати експрес-оцінку стану хворого на хірургічний сепсис та прогнозувати перебіг хвороби.

- Спосіб обґрунтовано дослідженням вмісту еритроцитів та гемоглобіну при перебігу захворювання та лікування хірургічного сепсису - 50 хворих чоловіків та жінок, середній вік яких склав $52,8 \pm 2,6$. Для порівняння стану досліджуваних показників хворі були розподілені на дві групи: до першої групи було віднесено 25 осіб, що померли через 15-20 діб від хірургічного сепсису, до другої групи методом випадкової вибірки було віднесено 25 осіб, що вижили.

- У кожного хворого при надходженні у відділення інтенсивної терапії та через кожні 5-7 діб визначали показники вмісту еритроцитів та гемоглобіну.

- Статистичний аналіз даних здійснювали за допомогою ППП SPSS, v.13, OS Windows XP. Достовірність відмінності показників у динаміці спостережень у групах визначали за допомогою тестів непараметричної статистики для зв'язаних вибірок - Вілкоксона та Фрідмана, достовірність відмінності показників між групами - з використанням тестів Мана-Уїтні, та Колмогорова-Смірнова - непараметрична статистика для незв'язаних вибірок. Чутливість та специфічність значень показників знаходили за допомогою бінарної логістичної регресії з визначенням відношення правдоподібності (likelihood ratio): ймовірність того, що даний результат діагностичного тесту буде очікуватися в пацієнта із летальним кінцем сепсису, в порівнянні з ймовірністю, що той же самий результат буде очікуватися в пацієнта без захворювання. Відношення правдоподібності показує, у скільки разів вище (нижче) ймовірність одержати даний результат тесту у хворих, ніж у здорових. Якщо відношення правдоподібності позитивного результату тесту дорівнює 1, то це означає, що ймовірність позитивного результату тесту у хворого така ж, як ймовірність позитивного результату тесту в здорового. Якщо відношення правдоподібності позитивного результату тесту дорівнює 5, то це означає, що ймовірність позитивного результату тесту у хворого в 5 разів вище, ніж вірогідність позитивного результату тесту в здорового. Достовірними вважали відмінності при $P < 0,01$. Установлено, що у хворих, які померли, 95 % довірчий діапазон Дп дорівнював 50-56; у хворих на сепсис, що вижили, 95 %

довірчий діапазон Дп - 61-68, у контролі 95 % довірчий діапазон Дп - 77-81. Чутливість тесту складала 88 %, специфічність - 85 %, негативне відношення правдоподібності - 63,7. Таким чином, висока вірогідність летального кінця при сепсисі спостерігалася при значенні Дп 56 і менше.

5 Спосіб здійснюють таким чином:

- виконують забір 0,02 мл крові;
- знаходять вміст гемоглобіну крові одним з уніфікованих методів;
- визначають діагностичний показник за формулою 3;
- прогнозують перебіг хірургічного сепсису за значенням Дп.

10 При Дп 77-81 стан особи оцінюють як клінічно здоровий;

при Дп 61-68 у хворого на сепсис прогнозують сприятливий кінець хвороби та ефективність терапії;

при Дп 50-56 у хворого на сепсис прогнозують несприятливий кінець і необхідність перегляду протоколу лікування.

15 Приклади конкретного виконання.

Приклад 1.

Хворий З., 62 р., діагноз: хірургічний сепсис.

У хворого з діагнозом хірургічний сепсис трічі визначали вміст гемоглобіну геміхромним методом, <http://www.abrisplus.ru/product/biohimia/gemoglobin/gemixrom>), для чого:

20 - забирали 0,02 мл крові;

- знаходили вміст гемоглобіну крові шляхом видудання її в 5 мл трансформуючого розчину поверхнево-активної речовини (ПАР) ($t=18-25\text{ }^{\circ}\text{C}$), подальшого ретельного перемішування суміші; витримування її при кімнатній температурі протягом 10 хвилин для розвитку стійкого забарвлення, вимірювання оптичної густини дослідної проби проти трансформуючого розчину не пізніше ніж через 60 хвилин на фотоелектроколориметрі (зелений світлофільтр) у кюветі з товщиною шару 1 см, знаходження концентрації гемоглобіну в пробі за калібрувальним графіком;

- визначали діагностичний показник за формулою 3;

- за отриманими даними прогнозували перебіг хірургічного сепсису.

30 Вміст гемоглобіну у хворого З. складав: 68, 70, 64 г/л.

Дп відповідно дорівнював: 38, 39, 36.

Висновок: протягом лікування у відділенні інтенсивної терапії значення Дп хворого залишалося меншим, ніж нижня межа 95 % довірчого діапазону показника, характерного для хворих з несприятливим для життя прогнозом. Хворий помер.

35 Приклад 2.

Хвора Р., 58 р., діагноз: хірургічний сепсис. Спосіб здійснювали як у прикладі 1.

Вміст гемоглобіну у хворої Р. складав: 96, 100, 100 г/л.

Відповідно Дп дорівнював: 54, 56, 56.

40 Висновок: протягом лікування у відділенні інтенсивної терапії значення еритроцитів та гемоглобіну залишалися в межах 95 % довірчого діапазону показників, характерних для хворих з несприятливим для життя прогнозом (50-56). Хвора померла.

Приклад 3.

Хворий Х., 34 р., діагноз - хірургічний сепсис. Спосіб здійснювали як у прикладі 1.

Вміст гемоглобіну у хворого Х. складав: 116, 127, 125 г/л.

45 Відповідно Дп дорівнював: 65, 71, 70.

Висновок: протягом перебування у відділенні лікарні значення Дп хворого відповідало 95 % довірчому діапазону хворих на сепсис, що вижили (61-88). Хворий вижив.

Таким чином, запропонований спосіб дозволяє здійснювати експрес-оцінку перебігу хірургічного сепсису, для чого потрібно знати тільки вміст гемоглобіну. Спосіб характеризують високі чутливість та специфічність, доступність визначення в лікарнях будь-якої категорії, низька собівартість. Крім цього, цей спосіб можна використовувати для оцінки якості терапевтичних дій. Позитивна динаміка підвищення діагностичного показника у хворого свідчить про адекватність терапевтичних дій, якщо показники залишаються без змін або знижуються - необхідно коригувати схему лікування.

55

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб прогнозування перебігу хірургічного сепсису, який включає забір крові хворого на хірургічний сепсис, її дослідження, визначення діагностичного показника, прогнозування перебігу хірургічного сепсису за значенням цього показника, який **відрізняється** тим, що знаходять вміст гемоглобіну крові, визначають діагностичний показник за формулою:

$$Дп=0,56Hb,$$
де:
10 Дп - діагностичний показник, безрозмірна величина;
Hb - вміст гемоглобіну в крові, г/л;
0,56 - коефіцієнт рівняння регресії,
і за значенням Дп прогнозують перебіг хірургічного сепсису.

Комп'ютерна верстка Л.Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601