



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90912** (13) **U**
(51) МПК
A61B 5/145 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 00905	(72) Винахідник(и): Шідловський Віктор Олександрович (UA), Чорномидз Андрій Васильович (UA)
(22) Дата подання заявки: 31.01.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.06.2014	(73) Власник(и): ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2014, Бюл.№ 11	

(54) СПОСІБ РАНЬОГО ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОСТІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

(57) Реферат:

Спосіб раннього прогнозування тяжкості гострого панкреатиту включає оцінку стану антиоксидантної системи та функціональної активності ендотелію судин. В першу добу захворювання визначають активність супероксиддисмутази крові та амплітуду ендотеліальних коливань кровотоку при проведенні лазерної доплерівської флоуметрії, значення активності супероксиддисмутази нижче 1,61 у.о./мг білка, амплітуди ендотеліальних коливань нижче 0,31 та зміни амплітуди ендотеліальних коливань після оклюзійної проби менше 158,5 % є характерним для тяжкого панкреатиту, наявність лише 1 показника вказує на малоймовірний розвиток тяжкого перебігу захворювання, при наявності 2 чи 3 ознак висока ймовірність розвитку тяжкого панкреатиту.

UA 90912 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема хірургії та реаніматології, і може бути використаною для прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту в першу добу захворювання.

Хворі гострим панкреатитом становлять велику проблему охорони здоров'я в діагностичному, лікувальному, організаційному та економічному аспектах. Існуючі системи оцінки тяжкості та прогнозу перебігу гострого панкреатиту у пацієнтів - шкали APACHE II, SAPS, MODS, SOFA, J. Ranson та ін. - забезпечують точність порядку 80 % тільки через 48 годин від початку захворювання, до цього часу їх використання обмежене у зв'язку з високою негативною прогностичною цінністю. Серед прогностичних шкал, які можна застосовувати з першої доби захворювання заслуговує увагу оцінка тяжкості панкреатиту шляхом обчислення прогностичного індексу тяжкості (ПІТ) по В.І. Філіну й А.Л. Костюченко, та шкала BISAP, але їх прогностична цінність є досить низькою. До справжнього моменту проблема раннього прогнозування перебігу гострого панкреатиту не вирішена, пошук нових критеріїв несприятливого розвитку захворювання є надзвичайно актуальним [2].

Аналогом є спосіб визначення перебігу гострого панкреатиту полягає у дослідженні в динаміці захворювання стану системи активації вільно-радикального окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту. При цьому реєструють рівень дієнових кон'югат при інкубації еритроцитів крові, вміст церулоплазміну до і після введення середньотерапевтичної дози поліоксидонію, і при наростанні рівня церулоплазміну та зниженні дієнових кон'югат прогнозують сприятливий характер перебігу гострого панкреатиту, а при умові зниження церулоплазміну, наростанні дієнових кон'югат прогнозується несприятливий перебіг гострого панкреатиту [4].

Недоліком відомого способу є складність проведення тесту, необхідність більш як 12 годин для проведення досліджень. Окрім цього рівень церулоплазміну не повністю відображає стан антиоксидантної системи, а більшою мірою виступає як гострофазовий показник.

Найближчим аналогом є спосіб ранньої діагностики гострого панкреатиту, який полягає у визначенні активності ендотелію судин і включає визначення активності NO-синтази по вмісту в сироватці крові метаболітів оксиду азоту - нітратів та нітритів. Активність NO-синтази визначають з інтервалом 6 годин, одержані дані співвідносять з вихідними для даного хворого та, якщо отримане значення дорівнює 1,3 та більше, діагностують гострий панкреатит [5].

Недоліком найближчого аналога є необхідність більш як 6 годин для проведення досліджень та відсутність прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту. Окрім цього рівень метаболітів оксиду не повністю відображає стан ендотелію судин у зв'язку із переважанням синтезу NO індукованою NO-синтазою імунотоксичних клітин.

Активність вільнорадикального окислення та мікроциркуляторні порушення є ключовими патогенетичними факторами розвитку поліорганної недостатності. Ключову роль у антиоксидантному захисті відіграє супероксиддисмутаза, яка є першою ланкою захисту від вільних радикалів. Серед методів діагностики функціонального стану ендотелію, особливу увагу заслуговує лазерна доплерівська флоуметрія. Цей метод цікавий тим, що лише він дає можливість оцінити активність ендотеліальних процесів у комплексі регуляторних впливів на дрібні судини мікроциркуляторного русла та виявити зміни активності ендотеліоцитів у відповідь на подразники та стресові чинники. Лазерна доплерівська флоуметрія є доступним неінвазивним методом діагностики стану мікроциркуляторного русла і дає можливість оцінити зміни кровонаповнення кінцевих ланок системного кровотоку, вплив на них регуляторних факторів в динаміці захворювання. При проведенні лазерної доплерівської флоуметрії ендотеліальний компонент регуляції кровообігу зростає при підвищенні секреторної активності ендотелію судин [3].

В основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалення відомих способів шляхом дослідження амплітуди ендотеліальних коливань кровотоку, зміни активності ендотеліального компонента регуляції кровотоку в ході ендотеліозалежної вазодилатації та визначення активності супероксиддисмутази в перший день захворювання при госпіталізації хворих.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі раннього прогнозування тяжкості гострого панкреатиту проводять оцінку стану системи антиоксидантної системи та функціонального стану ендотелію, відповідно до корисної моделі, хворим в першу добу захворювання досліджують активність супероксиддисмутази та при проведенні лазерної доплерівської флоуметрії визначають за допомогою ваєйвлет-аналізу коливань кровотоку амплітуду ендотеліальних коливань і відсоток зміни амплітуди ендотеліальних коливань при проведенні оклюзійної проби. Визначають активності супероксиддисмутази, амплітуди ендотеліальних коливань, амплітуди ендотеліальних коливань після оклюзійної проби.

Спосіб здійснюють наступним чином. При госпіталізації хворого брали 5 мл крові із ліктьової вени самоплином. Активність СОД вимірювали за зниженням швидкості відновлення нітротетразолію синього в присутності феназинметасульфату і НАДН [1]. Для визначення використовували 1 мл надосадової рідини з 10 % розчину плазми крові. Активність ферменту виражали в умовних одиницях (у.о.). За у.о. приймали активність ферменту, яка здатна викликати зниження оптичної густини в процесі відновлення нітротетразолію синього в дослідній пробі на 50 % в розрахунку на 1 мг білків [1].

Дослідження стану системи мікроциркуляції проводять у лежачому положенні хворого. До обстеження хворий лежить у стані спокою не менше 5 хвилин. Температура в приміщенні становить 21-24 °С. Дослідження проводяться на одноканальному лазерному доплерівському флоуметрі при довжині лазерного променя 0,8 мкм. На ділянку лівого плеча накладають манжетку тонометра. Світлопровідний зонд фіксують на шкірі лівого передпліччя в точці, розташованій на 4 см вище основи шилоподібних відростків ліктьової та променевої кісток за допомогою застіжки-напульсника із прорізаним отвором для фіксації зонда. Фіксація зонда проводиться таким чином, щоб поверхня датчика лише доторкалась до шкіри, не створюючи компресії. Впродовж 3 хвилин проводять запис доплерограми для оцінки базального рівня мікроциркуляції. Після цього нагнітають повітря у манжетку тонометра на 20 мм рт. ст. вище систолічного тиску із одночасним записом доплерограми впродовж 2 хвилин. Далі швидко спускають повітря із манжетки і проводять запис показників впродовж 3 хвилин. При аналізі доплерограми виділяють 2 фрагменти: 3 хвилини до проведення оклюзійної проби та 3 хвилини після спускання повітря із манжетки. Амплітудно-частотний спектр коливань кровотоку аналізувався за допомогою вайлет-аналізу. При цьому виокремлювались коливання в діапазоні 0,095-0,02 Гц, що відповідають коливанням ендотелію судин, оцінюючи їх максимальну амплітуду. Аналізують амплітуду ендотеліальних коливань в перші 3 хвилини (в стані спокою) та зміну амплітуди ендотеліального компонента регуляції кровотоку за формулою $\Delta Ae = (Ae(ОП) - Ae(Б)) \times 100 / Ae(Б)$; де ΔAe - відсоток зміни амплітуди ендотеліальних коливань при проведенні оклюзійної проби, $Ae(Б)$ - амплітуда ендотеліальних коливань кровотоку до проведення оклюзійної проби, $Ae(ОП)$ - амплітуда ендотеліальних коливань після проведення оклюзійної проби в момент реактивної гіперемії.

Під час проведення багатокомпонентного статистичного аналізу встановлено що для важкого перебігу панкреатиту характерним є:

- активність супероксиддисмутази нижче 1,61 у.о./мг білка;
- амплітуда ендотеліальних коливань в стані спокою нижче 0,31;
- зміна амплітуди ендотеліальних коливань після оклюзійної проби менше 158,5 %.

Наявність лише 1 показника вказує на малоймовірний розвиток важкого панкреатиту. При наявності 2 чи 3 ознак висока ймовірність розвитку важкого панкреатиту.

Приклад 1. Хворий Б. 28 р. госпіталізований в хірургічний стаціонар в ургентному порядку через 6 годин від початку захворювання з підозрою на гострий панкреатит. Хворого оглянули, обстежили. Об'єктивно стан тяжкий, живіт здутий, болючий в верхніх відділах, там же помірне напруження м'язів передньої черевної стінки, симптом Щеткіна-Блюмберга негативний. В клінічному аналізі крові: лейкоцитоз - $15,6 \times 10^9/\text{л}$, зі зсувом формули вліво (паличкоядерних нейтрофілів 13 %), ШОЕ - 10 мм/год. Активність діастази сечі - 100 г/(л*год.). При ультразвуковому обстеженні органів черевної порожнини виявлено збільшення розмірів підшлункової залози та ознаки її набряку. Вільна рідина в черевній порожнині відсутня. Виставлено попередній діагноз: Гострий панкреатит, легкий перебіг (набрякова форма). Супутня патологія: метаболічна кардіоміопатія. В день госпіталізації хворого в стаціонар провели лазерну доплерівську флоуметрію із проведенням оклюзійної проби на одноканальному лазерному аналізаторі мікроциркуляції "ЛАКК-II" (НПП "Лазма", Росія) при довжині лазерного променя 0,8 мкм. Амплітуда ендотеліальних коливань в перші 3 хвилини дослідження склала 0,18 пф. од., після проведення оклюзійної проби - 0,22 пф. од. Відсоток зміни амплітуди ендотеліальних коливань при проведенні оклюзійної проби (ΔAe) становить 22,2 %. Активність супероксиддисмутази - 1,09 у.о./мг білка. Таким чином у хворого наявні 3 прогностичні ознаки прогнозованого важкого панкреатиту. В динаміці захворювання виявлено наростання явищ інтоксикації, ознаки перитоніту, парез кишечника, реактивний плеврит. У зв'язку із наявністю ознак перитоніту, що не ліквідовувались консервативним шляхом, на 3 добу захворювання проведено діагностичну лапаротомію із дренажуванням черевної порожнини. Післяопераційний діагноз: Гострий панкреатит, тяжка форма, швидкопрогресуючий геморагічний панкреанекроз. Тривалість перебування хворого у відділенні інтенсивної терапії - 7 днів. На 16 добу хворий виписаний із стаціонару для продовження лікування в амбулаторних умовах.

Приклад 2. Хворий А. 60 р. госпіталізований в хірургічний стаціонар в ургентному порядку через 8 годин від початку захворювання з підозрою на гострий панкреатит. Хворого оглянули, обстежили. Об'єктивно стан тяжкий, живіт здутий, болючий в верхніх відділах, там же помірне напруження м'язів передньої черевної стінки, симптом Щеткина-Блюмберга негативний. В клінічному аналізі крові: лейкоцитоз - $8,9 \times 10^9/\text{л}$, зі зсувом формули вліво (паличкоядерних нейтрофілів 27 %), ШОЕ - 22 мм/год. Активність діастази сечі - 1380 г/(л*год.). При ультразвуковому обстеженні органів черевної порожнини виявлено збільшення розмірів підшлункової залози, ознаки її набряку, в сальниковій сумці випіт. Вільна рідина в черевній порожнині відсутня. Виставлено попередній діагноз: Гострий панкреатит, легкий перебіг (набрякова форма). В день госпіталізації хворого в стаціонар провели лазерну доплерівську флоуметрію із проведенням оклюзійної проби на одноканальному лазерному аналізаторі мікроциркуляції "ЛАКК-II" (НПП "Лазма", Росія) при довжині лазерного променя 0,8 мкм. Амплітуда ендотеліальних коливань в перші 3 хвилини дослідження склала 0,53 пф. од., після проведення оклюзійної проби - 1,23 пф. од. Відсоток зміни амплітуди ендотеліальних коливань при проведенні оклюзійної проби (ΔAe) становить 132,1 %. Активність супероксиддисмутази - 2,34 у.о./мг білка. Таким чином у хворого наявна 1 прогностична ознака і тому розвиток тяжкого панкреатиту мало ймовірний. В динаміці захворювання після призначеного консервативного лікування виявлено покращення загального стану хворого, відновлення функції кишечника, відсутність порушень функції паренхіматозних органів. Попередній діагноз підтверджений Тривалість перебування хворого у відділенні інтенсивної терапії - 1 доба. На 9 добу хворий виписаний із стаціонару для продовження лікування в амбулаторних умовах.

Приклад 2. Запропонований спосіб прогнозування проведено 64 хворим на гострий панкреатит.

Для встановлення ефективності запропонованого алгоритму ранньої діагностики нами проведено порівняльний аналіз із шкалою Філіна-Костюченка та шкалою BISOP. Результати розподілу подані на таблиці.

Таблиця

Прогностична ефективність шкал Філіна-Костюченка та BISOP

Шкала	Відповідність клінічного і прогнозованого перебігу	Псевдопозитивний результат	Псевдонегативний результат
Філіна-Костюченко	58 (91 %)	4	2
BISAP	55 (86 %)	5	4
Запропонована схема прогнозування	63 (98 %)	0	1

Відповідність клінічного і прогнозованого перебігу для запропонованого нами алгоритму перевищує прогностичну цінність зазначених вище прогностичних шкал. Чутливість тесту при наявності 2 ознак становить 98 %, специфічність 100 %, при наявності 3 ознак чутливість 100 %, специфічність - 100 %.

Отже, запропонований спосіб забезпечує вищу, патогенетично обґрунтовану, прогностичну цінність, дозволяє запідозрити в першу добу захворювання розвиток тяжкого панкреатиту.

Джерела літератури:

1. Beauchamp C. Superoxide dismutase: improved assay and an assay applicable to acrylamide gels /C. Beauchamp, I. Fridovich //Anal. Biochem. - 1971. Vol. 44. - P. 276-287.

2. Бромберг Б.Б., Бессонов Д.Е., Криволапов Д.С., Гулько А.М. Новые подходы в прогнозировании исхода острых панкреатитов //Бюллетень медицинских Интернет-конференций, Vol. 3, Issue (S, 2013, pp. 1043-1044.

3. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови /Под редакцией А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова: Руководство для врачей. - М.: ОАО Изд-во "Медицина". 2005. - 256 с.

4. Патент України № 15627 (UA), МПК (2006): A61B 17/00. Спосіб визначення особливостей перебігу гострого панкреатиту /Дикий О.М., Ляховський В.І., Кізуб В.С. та ін. (Україна). Заявл. 26.12.2005; опубл. 17.07.2006, Бюл. № 7.

5. Патент України № 5191 (UA), МПК (2005): 7G01; N 33/00. Спосіб ранньої діагностики гострого панкреатиту /Шевченко С.І., Федорович А.О. (Україна). Заявл. 23.07.2004; опубл. 15.02.2005. Бюл. № 2.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Спосіб раннього прогнозування тяжкості гострого панкреатиту, що полягає в оцінці стану антиоксидантної системи та функціональної активності ендотелію судин, який **відрізняється**
- 5 тим, що в першу добу захворювання визначають активність супероксиддисмутази крові та амплітуда ендотеліальних коливань кровотоку при проведенні лазерної доплерівської флоуметрії, значення активності супероксиддисмутази нижче 1,61 у.о./мг білка, амплітуди ендотеліальних коливань нижче 0,31 та зміни амплітуди ендотеліальних коливань після оклюзійної проби менше 158,5 % є характерним для тяжкого панкреатиту, наявність лише 1
- 10 показника вказує на малоймовірний розвиток тяжкого перебігу захворювання, при наявності 2 чи 3 ознак встановлюють високу ймовірність розвитку тяжкого панкреатиту.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

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