



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112266** (13) **U**  
(51) МПК (2016.01)  
**A61B 10/00**  
**G01N 21/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

|   |   |
|---|---|
| <b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2016 05944</b>                                     | <b>(72)</b> Винахідник(и):<br><b>Знаменська Тетяна Костянтинівна (UA),</b><br><b>Куріліна Тетяна Валеріївна (UA),</b><br><b>Писарєв Андрій Олександрович (UA),</b><br><b>Потапенко Наталія Василівна (UA)</b> |
| <b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>01.06.2016</b>                                |   |
| <b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>12.12.2016</b>     |   |
| <b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>12.12.2016, Бюл.№ 23</b> | <b>(73)</b> Власник(и):<br><b>ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ",</b><br>вул. П. Майбороди, 8, м. Київ, 04050 (UA)   |

**(54) СПОСІБ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ІШЕМІЇ КИШЕЧНИКУ ТА РОЗВИТКУ НЕКРОТИЗУЮЧОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ****(57) Реферат:**

Спосіб ранньої діагностики ішемії кишечника та розвитку некротизуючого ентероколіту у передчасно народжених дітей включає технологію близьку до інфрачервоної спектроскопії. Додатково досліджують регіональну тканинну оксиметрію з накладанням електродів на зону кишечника. При зниженні абдомінальної сатурації нижче 60 % констатують загрозу ішемічного стану, нижче 50 % - виражену ішемію кишечника, що потребує наступної корекції лікувальних заходів та стратегії годування. При стійкому підвищенні абдомінальної сатурації вище 85 % після періоду ішемії констатують загибель клітин кишечника з розвитком некротизуючого ентероколіту, що потребує організацію негайної консультації хірургів та відповідну корекцію лікувально-діагностичних заходів.

**UA 112266 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема неонатології, і може бути використаний у медичній практиці для ранньої діагностики ішемії кишечника та розвитку некротизуючого ентероколіту (НЕК) у недоношених новонароджених з гестаційним віком менше 32 тижнів.

Ішемія кишечника або розвиток некротизуючого ентероколіту є тяжким захворюванням у дітей відділень інтенсивної терапії, які характеризуються запаленням, ішемією та некрозом кишечника. На теперішній час у розвинутих країнах більше 20 % дітей з масою тіла менше 1500 г мають прояви ішемії кишечника різного ступеня тяжкості. Середня смертність серед всіх дітей у відділеннях інтенсивної терапії становить 25 %, однак, для третини дітей, які потребують хірургічного втручання, смертність становить більше 50 %. Тотальні витрати на ведення дітей з НЕК тільки у США коливаються у межах 500 млн. - 1 білльйону доларів щорічно [Update in Pathogenesis and Prospective in Treatment of Necrotizing Enterocolitis / G.Terrin, A.Scipione, M. De Curtis // Bio Med Research International Volume. - 2014. - Article ID 543765,9. - <http://dx.doi.org/10.1155/2014/543765>].

Не дивлячись на стрімкий прогрес у розвитку інтенсивної неонатології протягом останніх двадцяти років, частота розвитку некротизуючого ентероколіту (НЕК) та атрибутивна смертність лишаються незмінними. Велика кількість досліджень патогенезу розвитку НЕК виявила мультифакторіальність захворювання, але провідним вважається ішемія кишечника, по відношенню до якої прогностичні та превентивні стратегії є недостатніми. Саме через мовчазне раннє прогресування ішемії діагноз НЕК встановлюється у пізні стадії розвитку хвороби, що призводить до тривалого лікування та прогресування ускладнень, що потребують хірургічного втручання [Necrotizing enterocolitis in newborns: update in pathophysiology and newly emerging therapeutic strategies / Y.Y. Choi // Korean J Pediatr. - 2014. - Vol. 57(12). - P. 505-513. - <http://dx.doi.org/10.3345/kjp>].

Відомим способом діагностики НЕК є рентгенографія черевної порожнини, що в залежності від стадій захворювання дозволяє виявляти характерні зміни:

Однак, рентгенографія є способом виявлення вже наявної хвороби та призначається при наявності певних клінічних ознак ураження кишечника, тобто, це метод констатування захворювання. Крім того, проведення рентгенографії потребує наявності мобільного рентгенологічного устаткування, яке надає можливість провести дослідження у ліжечка дитини.

Дуоденальна манометрія є іншим способом дослідження перистальтики тонкого кишечника та визначена чутливим предиктором харчової інтолерантності у недоношених дітей [Manometry can predict feeding readiness in preterm infants / Berseth C.L., Nordyke C.K. // Gastroenterology. - 1992. - Vol. 103. - P. 1523-1528]. Однак, цей спосіб є інвазивним, потребує спеціального устаткування та є оператор-залежним.

Інформативним і цінним способом діагностики ураження кишечника є отримання зображень при проведенні магнітно-резонансної діагностики. Однак, проведення дослідження у критично хворих дітей є логістично проблематичним, високовартісним, потребує певного устаткування та кваліфікованих фахівців. Тому спосіб MPT при дослідженні стану кишечника у новонароджених широко не використовується [Near-Infrared Spectroscopy versus Magnetic Resonance Imaging To Study Brain Perfusion in Newborns with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated with Hypothermia / Wintermark C., Hansen A., Warfield S.K., Dukhovny D., Soul J.S. // Neuroimage. - 2014. - Vol. 15, Suppl. 85(01). - P. 287-293. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.072].

Клінічні способи оцінки кишкової функції включають здуття живота, аспірацію вмісту шлунка, аускульту кишечника та рентгенографію черевної порожнини. Але ці технології виявлення НЕК є дискутабельними.

Дослідженнями встановлено, що УЗД більш чутливе у порівнянні з рентгенографією у визначенні інтрамурального газу, газу у портальній вені, вільної перитонеальної рідини. Кольорове доплерівське дослідження черевної стінки є більш точним, ніж клінічні обстеження та рентгенографія у визначенні некрозу кишечника. Ультразвукове дослідження кишечника та органів черевної порожнини є сучасним, інформативним та неінвазивним методом дослідження, який може бути проведений у ліжка дитини, але теж припускає необхідність наявності належного коштовного обладнання та кваліфікованого спеціаліста, який проводить дослідження та інтерпретує дані. Спосіб УЗД черевної порожнини не є прогностично інформативним та не виявляє явищ передішемічних змін [Relationship Between Near-Infrared Spectroscopy and Transabdominal Ultrasonography: Noninvasive Monitoring of Intestinal Function in Neonates / D.H.Akolia, J.T.Durham, K.M.Arnell, D.L.Petrzelli, A.C. Katheria // Med Sci Monit. - 2016. - Vol. 22. - P. 61-68. - DOI: 10.12659/MSM.895730].

Також відомий спосіб визначення церебральної, ренальної та мезентеріальної регіональної кисневої сатурації у доношених новонароджених. Недоліком цього способу є визначення

референтних порогів для доношених дітей з терміном гестації понад 38 тижнів [Cerebral, renal and mesenteric regional oxygen saturation of term infants during transition / Montaldo P., De Leonibus C., Giordano L. [et al.]// J Pediatr Surg. - 2015. - Vol. 50(8). - P. 1273-1277].

Впровадження сучасних інноваційних способів, що надають змогу не тільки діагностувати некротичні зміни кишечнику, але і прогнозувати можливість розвитку захворювання через виявлення доклінічної ішемії органів, дозволить завчасно провести адекватні заходи по змінам режимів годування, корекції парентерального харчування, респіраторної підтримки та антибактеріальної терапії, а також вирішити питання про додаткові зміни у монотропній підтримці гемодинаміки, призначення пробіотиків.

Профілактично-лікувальні заходи для ішемії кишечнику розроблені у достатньому обсязі відповідно до ретельних досліджень патогенезу захворювання, але діагностичні та прогностичні підходи потребують подальшої розробки.

Найбільш близьким аналогом за суттю є спосіб проведення спектроскопії при довжині хвилі близько до інфрачервоного світла (near-infrared spectroscopy, NIRS) у недоношених дітей різного гестаційного віку, в основу якого поставлено визначення регіональної абдомінальної оксигенації протягом першого тижня життя. Недоліком цього способу є короточасне проведення дослідження, часові межі виконання обстеження, коли ентеральне годування ще не налагоджено, відсутність врахування гестаційного віку та відсутність даних у немовлят менше 1000 г. [Abdominal near-infrared spectroscopy measurements are lower in preterm infants at risk for necrotizing enterocolitis / Patel A.K., Lazar D.A., Burrin D.G. [et al.] // Pediatr Crit Care Med. - 2014. - Vol. 15(8). P735-741. - doi: 10.1097/PCC.0000000000000211.].

Регіональна абдомінальна оксиметрія базується на проходженні світла з довжиною хвилі близько до інфрачервоного спектра через тканини та їх абсорбцію хроматофорами. Принципи моніторингу сатурації тканин при використанні довжини хвилі у близько до інфрачервоного спектра базуються на проникненні світла у тканини та абсорбції хроматофорів. Абсорбція випромінювання прямо пропорційна концентрації хроматофорів, абсорбційному коефіцієнту та проміжку між джерелом світла та детектором, відповідно до закону Beer-Lambert. Чіткі спектри абсорбції оксигемоглобіну та деоксигемоглобіну максимально виражені при 700 та 850 нм, тобто при довжині хвилі, яка близька до інфрачервоного спектра.

В основу корисної моделі поставлена задача створення способу ранньої діагностики ішемії кишечнику та розвитку некротизуючого ентероколіту у передчасно народжених дітей, у якому, поряд зі стандартним комплексом спостереження, застосовується технологія близько до інфрачервоної спектроскопії, яка забезпечує безперервну реєстрацію кисневої оксигенації кишечнику та дозволяє завчасно виявити прогресуючу ішемію кишечнику, корелювати харчові стратегії та корегувати медикаментозну терапію, що призведе до зменшення частоти розвитку тяжких стадій НЕК, зниженню частоти захворюваності і смертності дітей.

Поставлена задача способу ранньої діагностики ішемії кишечнику та розвитку некротизуючого ентероколіту у передчасно народжених дітей, що включає технологію близько до інфрачервоної спектроскопії, згідно з корисною моделлю, додатково досліджують регіональну тканинну оксиметрію з накладанням електродів на зону кишечнику; причому при зниженні абдомінальної сатурації нижче 60 % констатують загрозу ішемічного стану, нижче 50 % виражену ішемію кишечнику, що потребує наступної корекції лікувальних заходів та стратегії годування; при стійкому підвищенні абдомінальної сатурації вище 85 % після періоду ішемії констатують загибель клітин кишечнику з розвитком некротизуючого ентероколіту, що потребує організацію негайної консультації хірургів та відповідну корекцію лікувально-діагностичних заходів.

Причинно-наслідковий зв'язок запропонованого способу діагностики ішемії кишечнику у передчасно народжених дітей з позитивним результатом, що досягається, полягає у наступному: за фізіологічних умов постачання кисню до тканин регулюється механізмами ауторегуляції та достатнім постачанням кисню через дихальні шляхи. Мезентеріальна циркуляція надзвичайно швидко змінюється протягом перинатального та неонатального періодів. У нормальних умовах кишкова перфузія підвищується відразу після народження. Базальна кишкова судинна резистентність знижується до 3 постнатальної доби, лишаючись відносно стабільною до 12 доби життя з поступовим прогресивним підвищенням до 30 доби.

Важливий вплив ішемії кишечнику на розвиток НЕК у недоношених новонароджених обумовлений унікальними рисами мікросудинного русла неонатального кишечнику та його регуляторних систем. У передчасно народжених дітей кишечник має незрілу регуляцію мезентеріальної циркуляції, що базується на наступному: відсутня ауторегуляція кровообігу в залежності від тиску та перфузії; надзвичайно розвинута міогенна відповідь, як феномен підвищення внутрішньосудинного тиску завдяки вазоконстрикції; процеси ауторегуляційного

порятунку, що повільно повертають кишкову судинну резистентність до базової лінії, не дивлячись на адренергічну стимуляцію, відсутні у новонароджених.

Мезентеріальна циркуляція є екстремально уразливою гемодинамічною складовою. За наявності добре відомого рефлексу нирця, мезентеріальний кровообіг має надзвичайно низький пріоритет при обмеженій перфузії або перенаправленні оксигенації до життєво важливих органів. При наявності скомпрометованої гемодинаміки або недостатній системній оксигенації підвищена резистентність судин призводить до зниження мезентеріальної циркуляції. Апноє, ВАП, респіраторна підтримка з жорсткими параметрами, катетеризація пупкових судин, гіпотермія, наявність серцево-судинної недостатності при тяжкому перебігу захворювань або за наявності вроджених аномалій серцево-судинної системи сприяє зменшенню спланхнічного кровообігу, що тісно корелює з пошкодженням слизового бар'єру та наступним розвитком НЕК, навіть у доношених новонароджених.

Ішемія кишечника починається з порушення інтрамуральної мікроциркуляції, особливо на рівні маленьких артерій, які проникають скрізь стінку кишечника, та артеріального субмукозного сплетіння, що є основною частиною регуляції резистентності судин у кишечнику. Діаметр кінцевих мезентеріальних артеріол у новонароджених обумовлений двома внутрішніми судинними контролюючими компонентами: ендотеліальною продукцією оксиду азоту та ендотеліну; та вродженою міогенною відповіддю судин гладеньких м'язів. Міогенна відповідь є залежною від віку та виражена тільки у новонароджених дітей. Як механізм регуляції судинної резистентності, вона залежить від балансу між ендотеліном та оксидом азоту. Навіть легкий дисбаланс співвідношення ендотелін/NO може викликати великі зміни у параметрах гемодинаміки новонароджених та сприяти підвищенню ризику ішемія-асоційованих захворювань.

У нормальних умовах, баланс вазодилатації, обумовленої оксидом азоту, призводить до низької залишкової резистентності та високої швидкості кровообігу. Однак, фактори, що порушують функцію ендотеліальних клітин (ішемія/реперфузія), підтримують перфузію з низькою швидкістю кровообігу. Унікальна взаємодія ендотелін-оксид азоту у подальшому може сприяти швидкому розвитку вазоконстрикції, спричиняючи каскад подій, при яких ішемія швидко прогресує на великому протязі кишечника. Ішемія кишечника призводить до порушення балансу у тонусі мікросудин, пов'язаному з продукцією судинних регуляторів, таких як оксид азоту (NO) та ендотелій, які відіграють вторинну роль у патогенетичному каскаді НЕК.

Ентеральне годування пригнічує активність ендотеліальної синтетази оксиду азоту (eNOS), підтримуючи недостатню адаптацію мікросудин до ентерального годування. Недостатність синтезу оксиду азоту також викликається вазоконстрикцією артеріол. Відкрита артеріальна протока, поширена патологія у передчасно народжених дітей, призводить до гіперперфузії кишечника через феномен діастолічного обкрадання.

Близько до інфрачервоної спектроскопія є неінвазивною технологією дослідження *in vivo*, у реальному часі, портативною, з можливістю постійного вимірювання тканинної оксигенації. Спектроскопія при довжині хвилі близько до інфрачервоного спектра використовує різні абсорбційні властивості деоксигемоглобіну і оксигемоглобіну. Перевагою є те, що технологія може бути використана для реєстрації даних без участі працівників протягом тривалого часу, не потребує додаткового навчання та високої кваліфікації персоналу [Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation / Murkin J.M., Arango M. // Br J Anaesth. - 2009. - Vol. 103, Suppl. 1. - P. 3-3].

Спосіб здійснюють наступним чином.

У передчасно народжених дітей з терміном гестації менше 32 тижнів з високим ризиком ішемічного ураження кишечника та розвитку некротизуючого ентероколіту проводили динамічне дослідження абдомінальної сатурації апаратами для близько до інфрачервоної спектроскопії, дані яких були репрезентативними. Моніторинг абдомінальної сатурації розпочинали з третьої-п'ятої доби з постійним моніторингом даних протягом необхідного періоду, а саме: до встановлення сталого ентерального харчування та стабілізації дитини. При виявленні відхилень сатурації кишечника киснем, що встановлюється як візуально, так і за допомогою нижньої границі системи тривоги, констатується початок ішемії кишечника та вирішується можливість продовження ентерального годування дитини або припинення введення ентерального субстрату у кишечник зі змінами у медичному супроводу (призначення кисневої терапії, декомпресійний зонд у шлунок, зміна антибактеріальної терапії, призначення вазодилатуючих доз інотропних препаратів, пробіотиків тощо - відповідно до стандартів ведення таких станів). При перевищенні показників верхньої межі - констатується загибель клітин, які припиняють поглинати кисень, та розвиток некрозу кишечника, що обумовлює ранній початок супроводу дітей хірургами.

Цінність запропонованого способу ранньої діагностики ішемії кишечника та розвитку некротизуючого ентероколіту у передчасно народжених дітей з гестаційним віком менше 32 тижнів полягає у доклінічному виявленні ішемії кишечника або початку його некрозу, що потребує у подальшому створення протокового рішення відповідної терапевтичної та хірургічної тактики.

Суть заявленого способу пояснюється прикладами.

Приклад 1. Дитина К., дівчинка, народжена з масою тіла 1360 г, термін гестації 31 тиждень, оцінка за шкалою Апгар при народженні 5-5 балів. У відділенні інтенсивної терапії перебувала з діагнозом: респіраторний дистрес-синдром I тип, дихальна недостатність II ст., перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, синдром пригнічення, двобічний субепіндимальний крововилив, набряк перивентрикулярних зон. Дитина знаходилася у реанімаційному ліжку з кисневою терапією за допомогою намету (40 % кисню). Проводилася стандартна базова терапія, рутинні лабораторно-інструментальні дослідження, вигодовування відповідно до протоколів годування недоношеної дитини. З 4 доби мінімальне трофічне годування поступово замінювалося на ентеральне вигодовування із стандартною швидкістю розширення об'єму годувань. Тяжкість респіраторних порушень не наростала, сатурація, що визначалася черезшкірною пульсоксиметрією становила 92-94 %. Відповідно, з початком ентерального годування розпочатий моніторинг кисневої сатурації кишечника методом майже інфрачервоної спектроскопії. На 6-у добу (2 ентерального годування) на фоні клініко-лабораторної стабільності зареєстровано зниження абдомінальної сатурації до 67 %, що слугувало підставою для припинення розширення об'ємів ентерального годування, збільшення концентрації кисню у наметі, зміни антибактеріальних препаратів. Протягом наступних 2 діб абдомінальна сатурація зберігалася на рівні 68-70 %, на підставі чого інтервенція з розширенням об'ємів харчування не проводилася. З 9 доби сатурація кишечника збільшилася до 79-81 %, об'єми годування почали збільшувати відповідно із швидкістю на термін гестації. Наступний моніторинг абдомінальної сатурації дозволив знизити обсяг кисневої підтримки. З 15 доби моніторинг кисневого насичення кишечника припинено через стабільний стан дитини та налагоджене ентеральне вигодовування.

У даному випадку використання близько до інфрачервоної спектроскопії дозволило корегувати терапію та тактику вигодовування дитини, що дозволило відвернути НЕК.

Приклад 2. Дитина П., хлопчик, маса тіла при народженні 1290 г, термін гестації 30-31 тиждень, оцінка за шкалою Апгар 4-5 балів при народженні. У відділенні інтенсивної терапії отримувал лікування з приводу респіраторного дистрес-синдрому I тип, дихальної недостатності II ст., перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, синдрому пригнічення, лівобічного субепіндимального крововиливу, головчастої гіпоспадії. Дитина знаходилася у реанімаційному ліжку з кисневою терапією за допомогою намету (40 % кисню). Проводилася стандартна базова терапія, рутинні лабораторно-інструментальні дослідження, вигодовування відповідно до протоколів годування недоношеної дитини. З 5 доби мінімальне трофічне годування поступово замінювалося на ентеральне вигодовування із стандартною швидкістю розширення об'єму годувань. Розпочатий моніторинг абдомінальної оксигенації виявив рівень нижче 50 %, що дозволило зробити висновок про тяжку ішемію кишечника. Ентеральне вигодовування припинено, проведено кореляцію терапії. Протягом наступної доби, не дивлячись на проведені заходи, тканинна сатурація коливалася у межах 55-62 %. Клінічні ознаки НЕК, що підозрюється (за M.J. Bell 1978, M. Walsh, 1986), з'явилися лише через 32 години після першого констатування ішемії кишечника. Дитина консультована хірургом, підтверджено діагноз НЕК, що підозрюється, скореговано тактику ведення. Через 20 годин відмічено різке підвищення абдомінальної сатурації до 89 %, що було підставою для підозри на розвиток некрозу кишечника. Прогресування тяжкості клінічних проявів не було встановлено. На додаткову консультацію викликаний хірург та проведено рентгенографію черевної порожнини, де виявлено помірний пневматоз кишечника. Дитина залишилася під спостереженням мультидисциплінарної команди. Протягом наступних 12 годин стан дитини почав прогресивно погіршуватися: зросло здуття живота, відсутність стільця, жовчний стаз у шлунку, зміни у лабораторних показниках. Абдомінальна сатурація становила 87-90 %. Повторна рентгенографія виявила збільшення пневматозу кишечника, повітря у перитонеальному просторі та газ у портальній вені, що явилось підставою для діагнозу перфорація кишечника. Дитина переведена до відділення хірургії, прооперована з видаленням 7 см тонкого кишечника.

У даному випадку встановлено, що зміни даних близько до інфрачервоної спектроскопії виявляються набагато раніше клінічних та рентгенологічних проявів. Метод має високе предиктивне значення відносно розвитку ішемії/некрозу кишечника.

Перевагою впровадження технології близько до інфрачервоної спектроскопії є надання даних для вирішення питання про швидкість збільшення, затримку або відміну ентерального

годування недоношених новонароджених. Протоколи вигодовування передчасно народжених дітей засновані на визначенні їх гестаційного віку або маси тіла при народженні, що призводить до помилкових рішень та поглиблення інтолерантності до годувань. Проведення оцінки результатів власних досліджень методом лінійної регресії дозволило виявити прямий тісний

5

кореляційний зв'язок між станом кишечника та показниками близько до інфрачервоної спектроскопії, які можуть використовуватися для визначення готовності дитини до ентерального годування. Перевагою способу також є раннє визначення дітей групи високого ризику з розвитку НЕК, який часто розвивається непередбачувано з наступною високою смертністю та інвалідністю.

10

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

20

Спосіб ранньої діагностики ішемії кишечника та розвитку некротизуючого ентероколіту у передчасно народжених дітей, що включає технологію близьку до інфрачервоної спектроскопії, який **відрізняється** тим, що додатково досліджують регіональну тканинну оксиметрію з накладанням електродів на зону кишечника; причому при зниженні абдомінальної сатурації нижче 60 % констатують загрозу ішемічного стану, нижче 50 % - виражену ішемію кишечника, що потребує наступної корекції лікувальних заходів та стратегії годування; при стійкому підвищенні абдомінальної сатурації вище 85 % після періоду ішемії констатують загибель клітин кишечника з розвитком некротизуючого ентероколіту, що потребує організацію негайної консультації хірургів та відповідну корекцію лікувально-діагностичних заходів.

25

30

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

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

---

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