



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 71469

(13) U

(51) МПК

G01N 33/50 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2012 00721**

(22) Дата подання заявки: **24.01.2012**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.07.2012**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.07.2012, Бюл.№ 13**

(72) Винахідник(и):

Ярошенко Катерина Олексіївна (UA)

(73) Власник(и):

**Ярошенко Катерина Олексіївна,
пр. Калініна, 3, кв. 4, м. Дніпропетровськ,
49009 (UA)**

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЦИДИВУ ВИРАЗКОВИХ КРОВОТЕЧ ПІЛОРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування рецидиву виразкових кровотеч пілородуоденальної зони, що включає визначення ендоскопічних показників, зокрема, розміру виразкового дефекту та стану гемостазу у виразці, клінічних показників, зокрема, ступеня кровотечі та віку хворого, присвоєння кожній з названих змінних величин відповідної кількості балів у залежності від їх вираженості, підсумовування балів та оцінювання ризику виникнення виразкової кровотечі (малий, середній, високий). Додатково визначають лабораторні показники, зокрема пепсиноген-1, пепсиноген-2, гастрин, антитела Ig G до *Helicobacter pylori*, фактор некрозу пухлин- α , показники коагулограми: протромбіновий індекс, протромбіновий час, активований час рекальцифікації, аутокоагулограма, активований частковий тромбoplastиновий час, фібриноген, тромбоцити, час згортання та тривалість кровотечі, при цьому як ендоскопічні показники додатково визначають локалізацію виразки, а як клінічні показники додатково визначають артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, наявність блювоти, мелени, виразкового анамнезу, супутніх захворювань, дефіциту ОЦК, застосування НПЗЗ, антикоагулянтів або стероїдів протягом останнього місяця.

UA 71469 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до хірургії, здебільшого до хірургічної тактики щодо оптимізації лікування хворих з гострокровоточивими виразками пілородуоденальної зони та може бути використана в хірургічних відділеннях багатопрофільних стаціонарів.

З досліджуваного рівня техніки відомий спосіб визначення стабільності зупинки кровотечі з виразки дванадцятипалої кишки (№ RU 2200952 C2; МПК 7 G01N33/50; опубл. 20.03.2003), який ґрунтується на оцінці розміру та діаметра виразки, кількості тромбоцитів та їх агрегаційної здатності.

Відповідно до способу проводять фіброгастродуоденоскопічне дослідження, діагностують виразку дванадцятипалої кишки, визначають її розміри, і при діаметрі виразки дванадцятипалої кишки 1,0 см й більше у комбінації зі зниженням кількості тромбоцитів до 120×10^9 /л і менше, а також зниженні їх агрегації, роблять висновок про ненадійність гемостазу та високу ймовірність повторення кровотечі з виразки. Спосіб дозволяє підвищити точність оцінки плину клінічного захворювання і прогнозування повторення шлунково-кишкової кровотечі, дає можливість своєчасного вибору тактики лікування пацієнта.

Недоліком аналога є недостатня точність прогнозу. По відомому способу визначаються лише два показники системи гемостазу (кількість тромбоцитів та їх агрегаційна здатність), що не дає можливість оцінити дійсний стан системи гемостазу, так як за цими показниками можна судити лише про тромбоцитарний механізм гемостазу, а судинний та коагуляційний механізми не враховуються.

Не приймається до уваги низка клінічних показників, які характеризують наявність та ступінь шоку, застосування протягом останнього місяця НПЗЗ, і які обтяжують течію виразкової кровотечі та впливають на виникнення повторної геморагії. До того ж не приймаються до уваги ендоскопічні дані, які також впливають на виникнення рецидиву кровотечі та використовуються у більшості відомих прогностичних шкал.

Найбільш близьким серед об'єктів аналогічного призначення за сукупністю істотних ознак є спосіб прогнозування ризику рецидиву виразкових кровотеч пілородуоденальної зони (№ UA 40923 A; МПК G01N33/483, опубл. 15.08.2001, бюл. № 7), що включає визначення ендоскопічних показників, зокрема, розміру виразкового дефекту та стану гемостазу у виразці, клінічних показників, зокрема, ступеня кровотечі та віку хворого, присвоєння кожному з показників відповідної кількості балів у залежності від їх вираженості, підсумовування балів та оцінювання ризику виникнення виразкової кровотечі (малий, середній, високий).

Вказаним показникам в залежності від їх вираженості присвоюють бали від 1 до 4, і отримані значення підставляють у кінцеву формулу: Ризик рецидиву виразкових кровотеч (в балах) = $3 \times X_1 + 2 \times X_2 + X_3 + X_4$, причому, якщо сума балів складає менше 10, то ризик виникнення виразкових кровотеч оцінюють як малий, від 10 до 16 - як середній, більше 16 балів - як високий.

Відомий спосіб заснований на визначенні деяких ендоскопічних та клінічних ознак, проте, відомій методиці бракує точності, насамперед з-поза прийняття до уваги лише деяких ендоскопічних та клінічних даних та ігнорування лабораторних критеріїв, які впливають на розвиток захворювання, прогресування некрозу в періульцерозній ділянці, призводять до виникнення рецидиву кровотечі та несприятливому ходу захворювання.

Одним з недоліків прототипу є ігнорування важливих ендоскопічних показників, а саме особливостей кровопостачання та васкуляризації зони виразкового дефекту.

Не враховується провідні клінічні показники гастродуоденальної кровотечі (інтенсивність, обсяг), анамнестичні дані та супутня патологія, які є прогностично несприятливими та при наявності яких частіше виникає рецидивна кровотеча та збільшується ризик летальності.

Невикористовуються допоміжні лабораторні показники (біомаркери деструкції, серологічні тести), які з високою точністю дозволяють виявити та оцінити ступінь запалення, некрозу, атрофію слизової оболонки та інфікованість *Helicobacter pylori*. А визначення цих даних при виконанні стандартного ендоскопічного обстеження, під час кровотечі, є занадто проблематичним, хоч широко відомим є вплив цих змін на виникнення ускладнень в постгеморагічному періоді.

Не проводиться визначення дійсного стану системи гемостазу, що є вкрай важливим, так як відомо, що зміни коагуляції обтяжують розлади мікроциркуляції в органах та тканинах, обтяжують стан хворого, погіршують умови для процесів репарації в виразці, сприяють лізису тромба та рецидиву кровотечі.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалення способу прогнозування рецидиву виразкових кровотеч пілородуоденальної зони шляхом багатофакторного аналізу та високої точності оцінки ризику рецидиву кровотечі за рахунок розширення клінічних та

ендоскопічних показників і застосування лабораторних показників, що поліпшить результати лікування хворих з даною патологією, зменшить загальну та післяопераційну летальність.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі прогнозування рецидиву виразкових кровотеч пілородуоденальної зони, що включає визначення ендоскопічних показників, зокрема, розміру виразкового дефекту та стану гемостазу у виразці, клінічних показників, зокрема, ступеня кровотечі та віку хворого, присвоєння кожній з названих змінних величин відповідної кількості балів у залежності від їх вираженості, підсумовування балів та оцінювання ризику виникнення виразкової кровотечі (малий, середній, високий), відповідно до корисної моделі, додатково визначають лабораторні показники, зокрема пепсиноген-1, пепсиноген-2, гастрин, антитіла Ig G до *Helicobacter pylori*, фактор некрозу пухлин- α , показники коагулограми: протромбіновий індекс, протромбіновий час, активований час рекальцифікації, аутокоагулограма, активований частковий тромбoplastиновий час, фібриноген, тромбоцити, час згортання та тривалість кровотечі, при цьому як ендоскопічні показники додатково визначають локалізацію виразки, а як клінічні показники додатково визначають артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, наявність блювоти, мелени, виразкового анамнезу, супутніх захворювань, дефіциту ОЦК, застосування НПЗЗ, антикоагулянтів або стероїдів протягом останнього місяця.

При введенні додаткових критеріїв точність прогнозування рецидивної кровотечі збільшується. Адже враховуються усі впливові фактори під час виникнення, розвитку та ймовірності течії виразкової кровотечі.

Завдяки визначенню локалізації виразкового дефекту виникає можливість прогнозувати повторну геморагію, адже при локалізації виразки в проекції великих судин (а. та в. gastroduodenales) рецидив кровотечі виникає набагато частіше за рахунок посиленої васкуляризації.

Завдяки визначенню артеріального тиску та частоти серцевих скорочень є можливість діагностувати наявність та ступінь гіповолемічного шоку.

Блювота виникає при інтенсивній кровотечі, мелена - менш вагома ознака, виникає при надходженні 500 мл та більш крові в просвіт шлунково-кишкового тракту.

Виразковий анамнез - тривале існування виразки призводить до формування більшої зони некрозу та можливості пенетрації у сусідні органи.

Супутні захворювання обтяжують перебіг хвороби, при їх наявності важче течія кровотечі та більш виражені місцеві зміни, за рахунок явищ атеросклерозу, судинних розладів та загальні процеси адаптації до крововтрати.

Дефіцит обсягу циркулюючої крові - чим вище, тим більш ймовірно виникає повторна геморагія, так як процеси адаптації організму зменшуються та виникають явища гіпокоагуляції.

Застосування протягом останнього місяця НПЗЗ, антикоагулянтів, стероїдів впливає на процес гемостазу за рахунок збільшення загальної гіпокоагуляції.

Завдяки визначенню пепсиногену-1 та пепсиногену-2 є можливість визначити атрофію слизової оболонки шлунка, при наявності якої посилюються процеси деструкції та некрозу, погіршуються умови для рубцювання виразки та рецидив кровотечі трапляється набагато частіше.

Визначення Гастрину необхідно для диференційної діагностики синдрому Золлінгера-Еллісона, при якому спостерігається важкий перебіг виразок, часті кровотечі, та визначення необхідної дози антисекреторних засобів.

Визначення *Helicobacter pylori* - інфікованість цієї бактерією та ступінь обсіменіння впливають на ризик розвитку рецидиву кровотечі за рахунок посилювання процесів деструкції у виразці.

Фактор некрозу пухлин- α - є маркером деструктивних змін в органах та перед виникненням рецидиву кровотечі його концентрація збільшується в 5 та більше разів.

Показники коагулограми: протромбіновий індекс, протромбіновий час, активований час рекальцифікації, аутокоагулограма, активований частковий тромбoplastиновий час, фібриноген, тромбоцити, час згортання, тривалість кровотечі - визначають дійсний стан процесів гемостазу пацієнта та необхідність призначення додаткової гемостатичної терапії.

Спосіб прогнозування рецидиву виразкових кровотеч пілородуоденальної зони виконується наступним чином. При госпіталізації хворого детально вияснюють скарги хворого (блювота, мелена, втрата свідомості), вік хворого, анамнез захворювання (виразкова хвороба, перенесені операції з приводу шлунково-кишкової кровотечі або проривної виразки) та життя (супутня патологія, застосування протягом останнього місяця НПЗЗ, антикоагулянтів, стероїдів), об'єктивні дані (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень), визначає дефіцит ОЦК (за формулою Мура (2004 р.) (де дефіцит ОЦК = Нт належ. - Нт факт. / Нт належ. x ОЦК) та ступінь

крововтрати (за проф. Клігуненко О.М., 2002 р: легкий 10-20 %, середній - 21-30 %, тяжкий 31-40 %, вкрай тяжкий 41-70 %), шоківий індекс Альговера-Буррі: співвідношення ЧСС до Систолічного Артеріального Тиску (норма до 0,54). За допомогою езофагогастродуоденоскопії встановлюють джерело кровотечі, локалізацію та розміри виразки, а також активність кровотечі за Forrest J.A.M. - Rosch W., 1986 р.

Проводять клінічні дослідження показників коагулограми (протромбіновий індекс, протромбіновий час, активований час рекальцифікації, аутокоагулограма, активований частковий тромбoplastиновий час, фібриноген, тромбоцити, час згортання, тривалість кровотечі) за відомими методиками, визначають концентрації пепсиногенів 1 та 2, гастрин, наявність антитіл Ig G до *Helicobacter pylori*, фактор некрозу пухлин- α у сироватці крові.

Задіяні показники зводять до прогностичної шкали (Таблиця 1), присвоюють кожному з показників відповідну кількість балів у залежності від їх вираженості, підсумовують бали та остаточно визначають ризик виникнення кровотечі як малий, середній або високий.

Таблиця

Прогностична шкала щодо прогнозування
рецидиву виразкових кровотеч пілородуоденальної зони

№ п/п	Показники та одиниці їх вимірювання	Число балів		
		0	1	2
1. Клінічні показники				
1.1	Вік хворого	До 65 років	66-80 років	81 рік та більше
1.2	Супутня патологія	Немає	В стадії компенсації	В стадії суб- або декомпенсації
1.3	Дефіцит ОЦК		10-30 %	31 % та більше
1.4	Ступінь крововтрати		I-II	III-IV
1.5	Індекс Альговера-Буррі (співвідношення ЧСС до систолічного АТ)		До 0,5	0,51 та більше
1.6	Виразковий анамнез		Відсутність	Наявність
1.7	Застосування НПЗЗ, антикоагулянтів або стероїдів протягом останнього місяця		Відсутність	Наявність
1.8	Блювота	Відсутня	За типом "кавової гущі"	Незміненою кров'ю
1.9	Мелена	Немає	Є	-
1.10	Систолічний артеріальний тиск	Більше 100 мм рт. ст.	Менше 100 мм рт. ст.	-
1.11	Частота серцевих скорочень	До 100 за хвилину	101 /хв. та більше	-
2. Ендоскопічні показники				
2.1	Розмір виразкового дефекту		до 5 мм	6 мм та більше
2.2	Локалізація виразки		передня та медіальна (верхня, мала кривина) стінки	задня та латеральна (нижня, велика кривина) стінки
2.3	Стан гемостазу за Forrest J.A.M. - Rosch W., 1986 р		Forrest He, III	Forrest Ia, Ib, Ix, IIa, IIb

Продовження Таблиці

№ п/п	Показники та одиниці їх вимірювання	Число балів		
		0	1	2
3. Лабораторні показники				
3.1	Фактор некрозу пухлин-α, мкмоль/л.	До 22 пг/мл	23-110 пг/мл	111 пг/мл та більше
3.2	Протромбіновий індекс, %	80-100 %	79-61 %	60 % та менш
3.3	Протромбіновий час, сек.	17-21 сек.	22-24 сек.	25 сек. та більше
3.4	Активованний час рекальцифікації, сек.	50-70 сек.	71-80 сек.	81 сек. та більше
3.5	Аутокоагулограма, %	88-105 %	106-110 %	110 % та більше
3.6	Активованний частковий тромбопластиновий час, сек.	23,4-36,2 сек.	До 40 сек.	41 сек. та більше
3.7	Фібриноген, г/л.	2-4 г/л	1,6-1,9 г/л	1,5 г/л та менше
3.8	Тромбоцити, ×10 ⁹ /л.	180-320×10 ⁹ /л	160-179×10 ⁹ /л	159×10 ⁹ /л та менше
3.9	Час згортання, хв. (за Лі Уайтом)	5-10 хв.	11-13 хв.	14 хв. та більше
3.10	Тривалість кровотечі, хв.	2-4 хв.	5-6 хв.	7 хв. та більше
ЗЛІ	Антитіла Ig G до Helicobacter pylori	-	+	
3.12	Гастрин	1-30 пмоль/л	31-100 пмоль/л	101 пмоль/л та більше
3.13	Пепсиноген-1	-	до 165 мг/л	166 мг/л та більше
3.14	Пепсиноген-2	-	до 15 мг/л	16 мг/л та більше

Сума балів 10-15 - малий ризик рецидиву кровотечі Сума балів 16-25 - середній ризик рецидиву кровотечі Сума балів 26-48 - високий ризик рецидиву кровотечі

5 Пропонований спосіб прогнозування рецидиву виразкових кровотеч пілородуоденальної зони був апробований на базі 2 хірургічного відділення (міський центр лікування гастроудоденальних кровотеч) Клінічного об'єднання швидкої медичної допомоги м. Дніпропетровська.

10 Приклад № 1. Хворий К., 24 років, перебував на лікуванні у 2 хірургічному відділенні КОШМД (м/к № 8483 від 27.08.2010 р.). Клінічний діагноз: Виразкова хвороба 12 п.к. Гостра кровотеча. Крововтрата III ступеня. При госпіталізації стан важкий. Скарги на слабкість, запаморочення, мелену. Захворів 48 години тому, виразковий анамнез з 2000 р. (не лікувався раніше). При госпіталізації АТ 100/70 мм рт. ст., ЧСС 90/хв. На ЕГДС: в просвіті шлунка: залишки "кавової гущі", цибулина не деформована, на задній стінці виразка 8 мм, прикрита пухким згустком

15 (Forrest II B). Кількість лейкоцитів - $12,6 \times 10^9$ /л, еритроцитів - $3,0 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін 96 г/л, гематокрит 30 %, кольоровий показник - 0,8, тромбоцитів 200×10^9 /л, час згортання - 11 хв., тривалість кровотечі - 6 хв., сечовина 13,3 ммоль/л, загальний білок 52,0 г/л в сироватці крові. Показники коагулограми на 1 добу: протромбіновий індекс - 88 %, протромбіновий час - 16 сек., активований час рекальцифікації - 58 сек., аутокоагулограма - 90, активований частковий

20 тромбопластиновий час - 36,8 сек., фібриноген - 1,4 г/л, фактор некрозу пухлин- α -54 пг/мл, гастрин - 56 пмоль/л, пепсиноген 1-160 мг/л, пепсиноген 2-16 мг/л, антитіла Ig G до *Helicobacter pylori* 47,9 ІЕФ. Дефіцит ОЦК 1843 мл (33 %), ступінь крововтрати - III. Індекс Альговера - 0,9. За вищенаведеними даними ризик виникнення ранньої рецидивної кровотечі у хворого високий (сума балів складає - 26), виходячи з цього хворому додатково призначені антисекреторна

25 терапія (пантопразол - 272 мг/ 1 доба, потім 200 мг/ 2-3 доба з подальшим переходом на пероральний прийом - 40 мг двічі на добу) гемостатична терапія (транексамова кислота 800 двічі на добу протягом 3 діб), а також антигелікобактерна терапія (амоксацилін 1000 мг двічі на добу та кларитроміцин 500 мг двічі на добу).

30 Показники коагулограми на 4 добу: протромбіновий індекс - 94 %, протромбіновий час - 18 сек., активований час рекальцифікації - 68 сек., аутокоагулограма - 93 %, активований частковий тромбопластиновий час -28 сек., фібриноген - 2,0 г/л, фактор некрозу пухлин- α - 32 пг/мл.

35 Завдяки проведеному консервативному лікуванню стан хворого на 4 добу середнього ступеня важкості, рецидиву кровотечі клінічно та ендоскопічно не зафіксовано. На 10 добу при проведенні контрольної ЕГДС рубцева деформація 12 п.к., виразка задньої стінки 4 мм, покрита фібрином. Показники гемоглобіну та коагулограми у межах норми.

Приклад № 2. Хворий Б., 57 років, перебував на лікуванні у 2 хірургічному відділенні КОШМД (м/к № 9333 від 18.09.2011 р.). Клінічний діагноз: Виразкова хвороба 12 п.к Гостра кровотеча. Крововтрата I ступеня. При госпіталізації стан середнього ступеня важкості. Скарги на слабкість, нудоту, блювоту вмістом типу "кавової гущі", мелену. Захворів 10 години тому, виразковий анамнез протягом 30 років. В анамнезі: перфоративна виразка 12 п.к. 1984 р. (Лапаротомія. Ушивання виразки. Пілоропластика за Гейнеке-Мікулічем.). АТ 120/70 мм рт. ст., ЧСС - 88 /хв. На ЕГДС: в просвіті шлунка: залишки "кавової гущі", воротар та цибулина деформовані, на верхній стінці виразка 6 мм з тромбованою судиною (Forrest II A). Застосована ендоскопічна терапія (електрокоагуляція моноелектродом). Кількість лейкоцитів - $9,3 \times 10^{13}/л$, еритроцитів - $3,6 \times 10^{12}/л$, гемоглобіну 121 г/л, гематокрит 37 %, кольоровий показник - 0,92, тромбоцитів $210 \times 10^9/л$, час згортання - 6 хв., тривалість кровотечі - 5 хв., сечовина 3,0 ммоль/л, загальний білок 60,0 г/л в сироватці крові. Показники коагулограми на 1 добу: протромбіновий індекс - 97 %, протромбіновий час - 17,5 сек., активований час рекальцифікації - 60 сек., аутокоагулограма - 88 %, активований частковий тромбопластиновий час - 37 сек., фібриноген - 4,0 г/л, фактор некрозу пухлин- α -143 пг/мл, гастрин - 32 пмоль/л, пепсиноген 1-160 мг/л, пепсиноген 2-12 мг/л, антитіла Ig G до *Helicobacter pylori* 42 ИФЕ. Дефіцит ОЦК 1095 мл (18 %), ступінь крововтрати - I. Індекс Альговера - 0,73. За вищенаведеними даними ризик виникнення ранньої рецидивної кровотечі у хворого помірний (сума балів - 16), виходячи з цього хворому призначений антисекреторний засіб (пантопразол 80 мг на добу) та вищенаведена антигелікобактерна терапія.

Завдяки проведеному консервативному лікуванню стан хворого на 4 добу задовільний, переведений на пероральну терапію інгібіторів протонної помпи. Рецидиву кровотечі клінічно та ендоскопічно не зафіксовано. Показник загально-клінічних аналізів у межах норми.

Отже, приклади конкретного використання способу прогнозування рецидиву виразкових кровотеч пілородуоденальної зони інформують про можливість його клінічного використання з можливістю отримання суспільно-корисного результату. Завдяки широкому застосуванню прогностичних шкал поліпшується лікування хворих на виразкову кровотечу пілородуоденальної зони шляхом впровадження багатофакторного аналізу та високої точності оцінки ризику рецидиву кровотечі, завдяки яким знизиться кількість рецидивних кровотеч, а таким чином загальна та післяопераційна летальність.

Впровадження пропонованого способу зробить медичну допомогу своєчасною та ефективною, дозволить раціоналізувати селекцію засобів антисекреторної та гемостатичної терапії, знаходити показання до хірургічних втручань за наявності високого ступеня ризику рецидиву кровотечі.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування рецидиву виразкових кровотеч пілородуоденальної зони, що включає визначення ендоскопічних показників, зокрема, розміру виразкового дефекту та стану гемостазу у виразці, клінічних показників, зокрема, ступеня кровотечі та віку хворого, присвоєння кожній з названих змінних величин відповідної кількості балів у залежності від їх вираженості, підсумовування балів та оцінювання ризику виникнення виразкової кровотечі (малий, середній, високий), який **відрізняється** тим, що додатково визначають лабораторні показники, зокрема пепсиноген-1, пепсиноген-2, гастрин, антитіла Ig G до *Helicobacter pylori*, фактор некрозу пухлин- α , показники коагулограми: протромбіновий індекс, протромбіновий час, активований час рекальцифікації, аутокоагулограма, активований частковий тромбопластиновий час, фібриноген, тромбоцити, час згортання та тривалість кровотечі, при цьому як ендоскопічні показники додатково визначають локалізацію виразки, а як клінічні показники додатково визначають артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, наявність блювоти, мелени, виразкового анамнезу, супутніх захворювань, дефіциту ОЦК, застосування НПЗЗ, антикоагулянтів або стероїдів протягом останнього місяця.

Комп'ютерна верстка Л. Купенко

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