



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79744** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61B 17/00
G01N 33/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 13689	(72) Винахідник(и): Дронов Олексій Іванович (UA), Ковальська Інна Олександрівна (UA), Бурміч Кирило Сергійович (UA), Лубенець Тетяна Володимирівна (UA), Уваров Вадим Юрійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 30.11.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.04.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2013, Бюл.№ 8	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ХАРАКТЕРУ ГЕМОКОАГУЛЯЦІЙНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ

(57) Реферат:

Спосіб визначення характеру гемокоагуляційних порушень у хворих на гострий панкреатит шляхом дослідження крові. У плазмі крові додатково визначають концентрацію Д-димерів, рівень АТ-Ш, порівнюють з контролем і при падінні активності АТ-Ш до 68 % та високому рівні Д-димерів > 693 нг/мл визначають характер гемокоагуляційних порушень.

UA 79744 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а точніше до хірургії, і може бути використана для визначення характеру гемокоагуляційних порушень у хворих на гострий панкреатит.

За даними літератури гострий панкреатит супроводжується вираженими системними порушеннями, які призводять до розвитку синдрому системної запальної відповіді [1]. Синдром системної відповіді включає генералізацію запального процесу з підвищенням у крові ряду прозапальних цитокінів, які реалізують дистанційні ефекти [2]. Першочерговою умовою для розвитку синдрому системної запальної відповіді є нагромадження в крові патогенних токсинів, які при досягненні граничного рівня призводять до генералізованої активації клітин крові і ендотелію. Прогресування системного запалення пов'язане з порушенням мікроциркуляції, що є наслідком наростаючої ендотеліальної дисфункції, підвищення в'язкості крові, наявності в крові мікроагрегатів, внутрішньосудинного згортання крові [5]. При цьому розвиваються тромбофілічні і мікросудинні порушення, які призводять до органної недостатності. Всі ці процеси можуть не мати клінічних проявів і повинні бути діагностовані лабораторно.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб діагностики системних порушень мікроциркуляції при гострому панкреатиті, що передбачає дослідження крові (5). Але даний спосіб має недоліки, а саме - недостатньо точний, не дозволяє прогнозувати ризик розвитку коагуляційних порушень.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб визначення характеру гемокоагуляційних порушень у хворих на гострий панкреатит, який дозволив би прогнозувати ризик розвитку цих порушень у хворих з різними клінічними формами гострого панкреатиту.

Технічний результат, отриманий від вирішення задачі буде полягати у профілактиці розвитку ускладнень з боку гемокоагуляційних порушень, які розвиваються при гострому панкреатиті.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який передбачає дослідження крові, згідно з корисною моделлю, у плазмі крові додатково визначають концентрацію Д-димерів, рівень АТ-Ш, порівнюють з контролем і при падінні активності АТ-Ш до 68 % та високому рівні Д-димерів > 693 нг/мл визначають розвиток гемокоагуляційних порушень.

З метою вивчення гемокоагуляційних порушень які розвиваються при гострому панкреатиті було обстежено 62 хворих на гострий панкреатит, що знаходились на стаціонарному лікуванні в Київському центрі хірургії печінки, підшлункової залози та жовчних проток з 2009 по 2010 роки. Діагноз гострий панкреатит формулювали згідно з класифікацією, запропонованою в Атланті у 1992 (1). Серед обстежених хворих 27 (43,5 %) мали легкий гострий панкреатит (група I) і 35 (56,5 %) тяжкий гострий панкреатит (група II). Середній вік хворих в групах склав 52,5 років, і коливався від до 18 до 90 років. За віковим складом, статтю та етіологією групи були співставні (табл. 1).

Кількість критеріїв Ranson [6] в I групі була 1(0-5) і в II групі 5(1-10) ($p < 0.0001$). За шкалою APACHE II [4] у I групі в середньому було 4(2-12) бали і у II групі 14(5-28) бали ($p < 0,001$).

Для оцінки ступеня тяжкості і прогнозу гострого панкреатиту окрім шкал Ranson і APACHE II у хворих при госпіталізації в стаціонар визначали концентрацію С-реактивного білка (СРБ), концентрації якого достовірно відрізнялись у двох групах і становили: 136,7(1,77-277,5) мг/мл у I групі; 245,7(71,4-421,7) мг/мл у II групі ($p = 0,001$). Отже, у обстежених групах були достовірно різні клінічні форми гострого панкреатиту.

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених хворих на гострий панкреатит

Показники		Хворі на гострий панкреатит (n=62)		p
		Група I (n=27)	Група II (n=35)	
Середній вік (діапазон)		56,1±14,2	50,7±15,0	0,78
Стать	Чоловіки, абс. (%)	13(48 %)	17(49 %)	0,85
	Жінки, абс. (%)	14(52 %)	18(51 %)	0,85
Етіологія				
Алкогольний, абс. (%)		11(41 %)	13(37 %)	0,95
Біліарний, абс. (%)		13(48 %)	17(49 %)	0,85
ЕРХПГ, абс. (%)		-	2(5 %)	
Інші, абс. (%)		3(11 %)	3(9 %)	0,86
Ranson, критерії, середнє значення (діапазон)		1(0-5)	5(1-10)	< 0,0001
APACHE II, бали, середнє значення (діапазон)		4(2-12)	14(5-28)	< 0,0001
СРБ, мг/мл		136,7±79,6	245,7±98,4	0,001

Для оцінки ступеня тяжкості і прогнозу гострого панкреатиту окрім шкал Ranson і APACHE II у хворих при госпіталізації в стаціонар визначали концентрацію С-реактивного білка (СРБ), концентрації якого достовірно відрізнялись у двох групах і становили: 136,7(1,77-277,5) мг/мл у I групі; 245,7(71,4-421,7) мг/мл у II групі (p=0,001). Отже, у обстежених групах були достовірно різні клінічні форми гострого панкреатиту.

Використовуючи діагностичні можливості сучасних клініко-лабораторних методів дослідження для виявлення і визначення характеру гемокоагуляційних порушень у хворих на гострий панкреатит визначали: протромбіновий час (ПЧ), тромбіновий час (ТЧ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), фібриноген (ФГ), АТ-III, Д-димер. Показники гемокоагуляції при госпіталізації в стаціонар у хворих із різними формами гострого панкреатиту представлені у табл. 2, з якої видно, що у них виявляються ряд порушень гемокоагуляції.

Таблиця 2

Показники системи гемокоагуляції плазми крові у хворих на гострий панкреатит

Тести	Хворі на гострий панкреатит (n=62)		p
	Група I (n=27)	Група II (n=35)	
ПЧ, сек.	30,6 (15,7-90,4)	30,2 (16,3-83,2)	0,55
МНС ПЧ	2,8 (1,1-8,6)	2,76 (1,36-8,75)	0,55
АЧТЧ, сек.	70 (34,3-176,5)	65,1 (44,1-177,6)	0,87
ТЧ, сек.	27,6 (16,3-131,6)	24,6 (16,3-66,3)	0,09
Фг г/л	4,69 (1,07-9,87)	4,88 (2,1-9,87)	0,22
АТ III %	77,4 (50,2-109)	68,1 (42,9-94,4)	0,05
Д-димер нг/мл	733 (464-1063)	693 (467-1066)	0,47

15

Аналізуючи механізм згортання крові в період ферментної токсемії під дією активованих протеаз підшлункової залози, слід виділяти два аспекти: а) дію протеолітичних ферментів на ендотеліоцити судинної стінки, включаючи їх вплив на паренхіму самої підшлункової залози з викидом до кровоплину тромбoplastину і б) активацію гемокоагуляції. Наступний важливий патогенетичний аспект - це дія трипсину на інші протеази (тромбін, плазмін, калікреїн) з активацією згортання крові (безпосередньо через систему внутрішньої активації (XII фактор)) і фібринолізу. Пошкодження ендотелію судин є одним з важливих прокоагулянтних стимулів, так як порушується ламінарний плин крові, розвивається дисбаланс мембранного потенціалу між форменими елементами і судинами. Протеази руйнуючи ендотелій, оголюють колаген, додатково активуючи більш інертний, у порівнянні з зовнішнім, внутрішній шлях каскаду. Пошкодження ендотелію і зв'язування фактору Хагемана з колагеном субендотеліального шару

20

25

змінює його конформацію таким чином, що він стає більш високочутливим до протеолітичної активації [7].

При госпіталізації у хворих обох груп відмічалось підвищення концентрації фібриногену до 4,69 (1,07-9,87) мг/л у I групі і 4,88 (2,1-9,87) мг/л у II групі, однак достовірної різниці між цими показниками виявлено не було ($p=0,22$). Підвищена концентрація фібриногену і ряду інгібіторів потенціює коагулопатію.

Оцінку активації внутрішнього механізму згортання визначали по АЧТЧ. Було встановлено, що вже на момент госпіталізації у хворих спостерігали гіпокоагулемію, яка достовірно не відрізнялась у групах: 70 (34,3-176,5) сек. (група I) і 65,1 (44,1-177,6) сек. (група II) ($p=0,87$) (фіг. 1).

Результати тестів які характеризують активність протромбінового комплексу (протромбіновий час(ПЧ)) і кінцевий етап утворення фібринового згустку (тромбіновий час (ТЧ)) відображені на фіг. 2.

Явища гіпокоагуляції по ПЧ були виявлені у хворих обох груп при госпіталізації: 30,6 (15,7-90,4) сек. у I групі і 30,2 (16,3-83,2) сек. у II групі ($p=0,55$). Такі зміни, мабуть пов'язані з інгібуючим впливом продуктів деградації фібриногену (ПДФ), виснаженням протромбінового комплексу і VII фактору. Тромбіновий час в обох групах виявив уповільнення утворення фібрину: в I групі 27,6 (16,3-131,6) сек. і 24,6 (16,3-66,3) сек. в II групі ($p=0,09$), що можна пояснити впливом високої концентрації ПДФ у плазмі крові і його якісними порушеннями.

У пацієнтів обох груп при госпіталізації виявили високу концентрацію Д-димерів у плазмі крові, яка при госпіталізації не мала достовірної різниці і становила: у I групі 733 (464-1063) нг/л і 693 (467-1066) нг/л у II групі ($p=0,47$) (фіг. 3).

Велике значення у перетвореннях фібриногену при тяжкому ГП набуває підвищена концентрація активних протеолітичних ферментів які потрапляють до кровоплину. Останні прискорюють утворення тромбіну, який викликає обмежений протеоліз фібриногену і перешкоджає його полімеризації.

Крім того, дія протеолітичних протеаз приводить до розповсюдженого перетравлення субстрату фібрину. Все це призводить до підвищеної циркуляції у кровоплині ПДФ. На фоні зниженої тромборезистентності ендотелію мікросудин і формуються, спочатку пристінкові, а потім обтуруючі мікротромби в кінцевих судинних утвореннях багатьох органів і тканин, пошкоджуючи їх кровопостачання і функції.

Розвиток блокади мікроциркуляції при запально-деструктивних захворюваннях є закономірною захисною реакцією. Макроорганізм таким чином ізолює вогнище запалення, ставить перешкоду дисемінації інфекції, а також інтоксикації організму продуктами деструкції тканин і бактеріальними токсинами [3].

До компенсаторних механізмів внутрішньосудинної активації згортання і відкладенню фібрину з розвитком генералізованих мікротромбозів, належать інгібітори коагуляції, серед яких основним є антитромбін-III (АТ-III), що забезпечує 75 % антитромботичної активності.

Дійсно, він інгібує всі протеази згортання (за виключенням VII фактору), включаючи трипсин і активатор фібринолізу - плазмін. Патогенез гемокоагуляційних порушень при ГП включає виснаження активності АТ-III. У хворих II групи при госпіталізації ми виявили ці порушення 68,1 (42,9-94,4) %, які достовірно відрізнялись від I групи 77,4 (50,2-109) % ($p=0,05$) (фіг. 4).

Результати проведених досліджень системи гемокоагуляції, які характеризують всі етапи згортання крові у хворих гострим панкреатитом, показали, що у них розвивається коагулопатія споживання з високим рівнем тромбінемії, активізацією і виснаженням компонентів згортаючої системи крові і антитромбіну III. Це призводить до утворення у судинах множинних мікротромбів і агрегатів клітин, які блокують мікроциркуляцію в органах, та тканинної гіпоксії, дезорганізації, деструкції і глибокої дисфункції органів, що веде до наростання інтоксикації організму продуктами білкового розпаду, сприяє розширенню зони деструкції, перешкоджає проникненню в неї антибіотиків та інших препаратів.

Безумовно, порушення мікроциркуляції у вогнищі запалення є серйозною перешкодою для потрапляння туди антибіотиків. Збільшення частоти стійкої до антибіотиків мікрофлори у вогнищі запалення обумовлює недостатню ефективність традиційної терапії інфікованого панкреонекрозу. Не викликає сумнівів, що досягнення успіху у лікуванні різних форм панкреатиту може бути пов'язано з значним покращенням мікроциркуляції у вогнищі ураження за рахунок купування коагулопатії споживання.

Таким чином, аналізуючи процес гемокоагуляції у хворих з тяжким гострим панкреатитом можна зробити висновок, що захворювання розвивається по типу коагулопатії споживання з активацією і подальшим виснаженням компонентів згортаючої системи, АТ-III, блокадою мікроциркуляції і посиленням протеолізу у вогнищі деструкції. По мірі прогресування перебігу

гострого панкреатиту спостерігався ряд порушень, характерних для більш тяжкого перебігу коагулопатії споживання. Особливо показові у цьому відношенні концентрації Д-димеру і падіння активності антитромбіну III. Найбільш інформативним тестом, який дозволяє оцінити ступінь тромбінемії, є тест по визначенні концентрації Д-димерів.

- 5 При гострому панкреатиті розвиваються гемокоагуляційні порушення, які корелюють з тяжкістю захворювання. Перебіг захворювання характеризується розвитком коагулопатії споживання, яка супроводжується надмірною активацією гемостазу, що призводить до тромбінемії з вторинною активацією фібринолізу. Розвиток гемокоагуляційних порушень у хворих тяжким гострим панкреатитом підтверджується різноспрямованими зрушеннями загальнокоагуляційних тестів: падінням активності АТ-III до 68 % та високим рівнем Д-димерів > 693 нг/мл. Визначення рівня АТ-III і Д-димеру дозволяє здійснювати ранню діагностику розвитку гемокоагуляційних порушень у хворих тяжким гострим гепатитом.

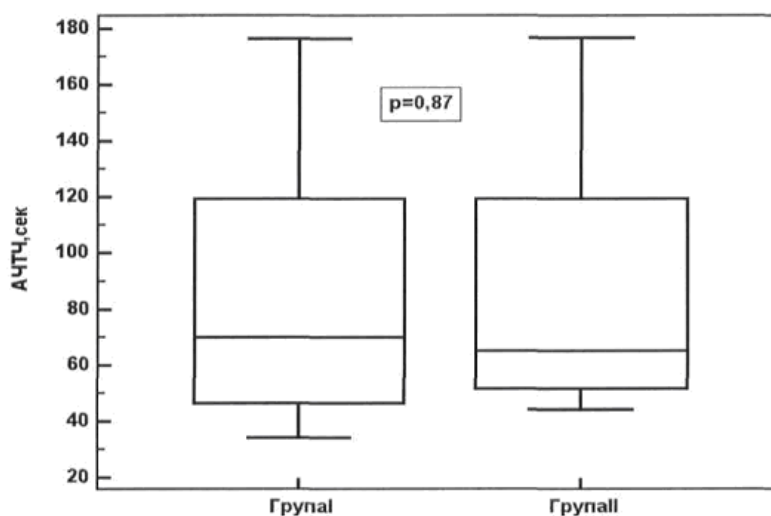
Джерела інформації:

1. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Arch Surg., 1993; 128:586-90.
2. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. Crit Care Med., Jan 1996; 24(1): 163-72.
3. Foitzik T, Eibl G, Hotz HG, Faulhaber J, Kirchengast M, Buhr HJ. Endothelin receptor blockade in severe acute pancreatitis leads to systemic enhancement of microcirculation, stabilization of capillary permeability, and improved survival rates. Surgery. 2000 Sep; 128(3):399-407.
4. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. "APACHE II: a severity of disease classification system". Critical Care Medicine, 1985; 13 (10): 818-29.
5. McGilvray ID, Rotstein OD. Role of the coagulation system in the local and systemic inflammatory response. World J Surg. Feb 1998; 22(2): 179-86.
6. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. "Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis". Surgery, Gynecology & Obstetrics, 1974; 139(1): 69-81.
7. Saif MW. DIC secondary to acute pancreatitis. Clinical & Laboratory Haematology, 2005; Volume 27, Issue 4, pages 278-282, August 2005.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

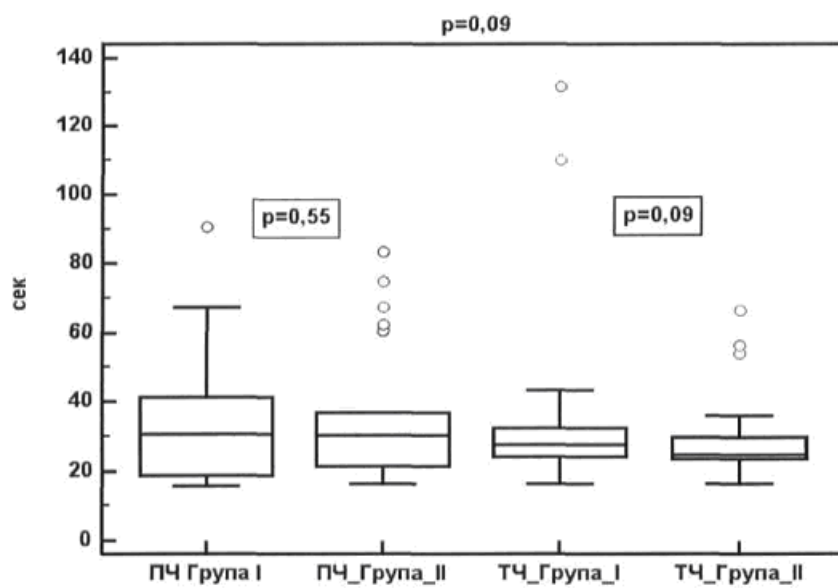
- 35 Спосіб визначення характеру гемокоагуляційних порушень у хворих на гострий панкреатит шляхом дослідження крові, який **відрізняється** тим, що у плазмі крові додатково визначають концентрацію Д-димерів, рівень АТ-Ш, порівнюють з контролем і при падінні активності АТ-Ш до 68 % та високому рівні Д-димерів > 693 нг/мл визначають характер гемокоагуляційних порушень.

Концентрація АЧТТ у хворих на гострий панкреатит



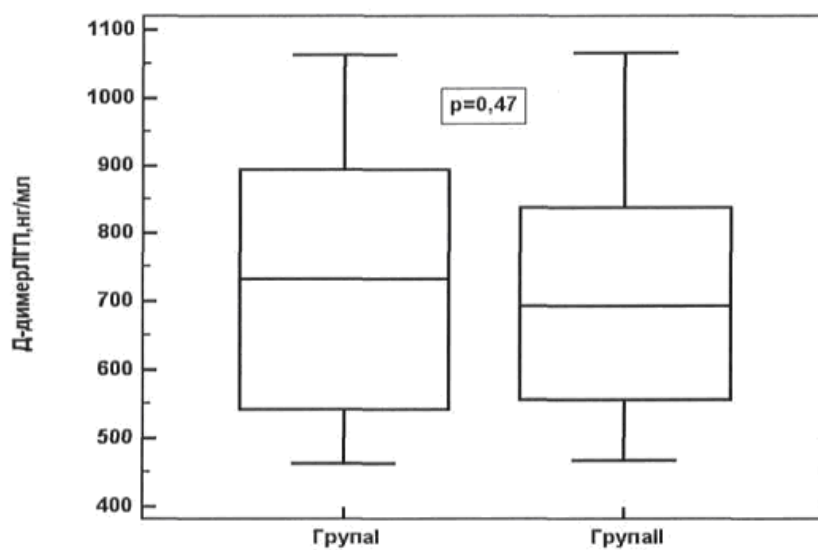
Фиг.1

Концентрація ПЧ і ТЧ у хворих на гострий панкреатит



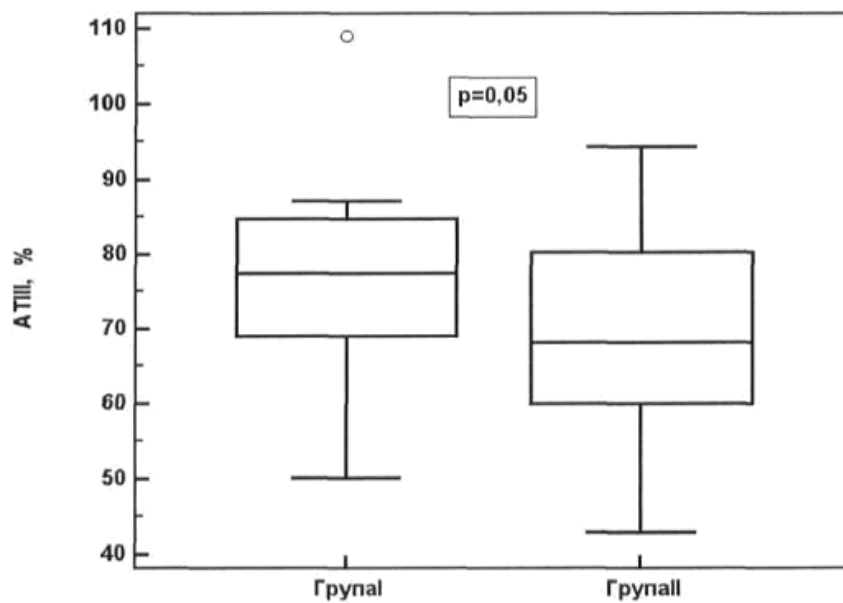
Фіг.2

Концентрація Д-димеру у хворих на гострий панкреатит



Фіг.3

Концентрація АТ-III у хворих на гострий панкреатит



Фіг.4

Комп'ютерна верстка С. Чулій

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