



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88712** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 13048	(72) Винахідник(и): Саволюк Сергій Іванович (UA), Годлевський Аркадій Іванович (UA), Томашевський Ярослав Віталійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 11.11.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.03.2014	(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2014, Бюл.№ 6	

(54) СПОСІБ ІМУННОЇ ДІАГНОСТИКИ СТАДІЇ ПЕЧІНКОВОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ГОСТРОЇ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ З НЕПУХЛИННОЮ ОБТУРАЦІЙНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ

(57) Реферат:

Спосіб імунної діагностики стадії печінкової дисфункції та ступеня важкості гострої печінкової недостатності у хворих з непухлинною обтураційною жовтяницею включає визначення в сироватці крові хворого під час госпіталізації, перед здійсненням оперативного втручання та в післяопераційному періоді рівень опосередкованого Т-лімфоцитами апоптозу (CD95). Значення CD95 7,3-7,5±0,05 % відповідають рівню загального білірубіну до 50 мкмоль/л, латентній стадії гострої печінкової недостатності, стадії компенсації печінкової дисфункції. Значення CD95 7,6-8,2±0,06 % відповідають рівню загального білірубіну 51-100 мкмоль/л, легкому ступеню гострої печінкової недостатності, стадії субкомпенсації печінкової дисфункції. Значення CD95 8,2-8,5±0,05 % відповідають рівню загального білірубіну 101-200 мкмоль/л, середньому ступеню гострої печінкової недостатності, стадії декомпенсації печінкової дисфункції. Значення CD95 >8,6±0,06 % відповідають рівню загального білірубіну більше 201 мкмоль/л, важкому ступеню гострої печінкової недостатності, термінальній стадії печінкової дисфункції.

UA 88712 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до хірургії, а саме до способів лабораторної діагностики стадії печінкової дисфункції та ступеня тяжкості гострої печінкової недостатності у хворих з непухлинною обтураційною жовтяницею та її ускладненнями на основі дослідження непрямих критеріїв оцінки функції печінки, зокрема імунного статусу. Може бути використана як діагностичний спосіб прогнозування післяопераційного перебігу у хворих з непухлинною обтураційною жовтяницею як в випадку неускладненого перебігу, так і в випадку ускладненого перебігу гострою печінковою недостатністю, гострим гнійним холангітом, деструктивним холециститом, гострим біліарним панкреатитом, у хворих старшої вікової групи з різним ступенем декомпенсації супутньої соматичної патології та в групі хворих високого операційно-анестезіологічного ризику як на етапі підготовки хворих до оперативного лікування та виконання передопераційної консервативної терапії, так і для динамічної оцінки ефективності її методів інтенсивного консервативного лікування в післяопераційному періоді, тобто його діагностичні можливості поширюються на всі етапи періопераційної курації хворих з ускладненою доброякісною гепатопанкреатобіліарною патологією.

Серед причин незадовільних наслідків комплексного хірургічного лікування хворих з ускладненою доброякісною гепатопанкреатобіліарною патологією в ранньому післяопераційному періоді лежить виникнення, розвиток та прогресування впродовж періопераційного періоду проявів печінкової дисфункції з маніфестацією клініко-лабораторних ознак гострої печінкової недостатності (Гринчук Ф.В. Оптимізація прогнозування післяопераційних ускладнень у хворих на супровідну патологію у невідкладній абдомінальній хірургії // *Acta Medica Leopoldensia*.-2008. - Vol. 14, № 3. - С. 61-63; Іваночко Н.Я., Гончар М.Г. Стан гепатоцитів та ендогенної інтоксикації у хворих на гострий холецистит похилого та старечого віку // *Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина"*.-2009. - Випуск 36. - С. 89-92; Ткачук О.Л., Шевчук М.Г. Постдекомпресійні дисфункції печінки у хворих на обтураційну жовтяницю // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. - 2010. - № 14 (2). - С. 360-363).

Розвиток непухлинної обтураційної жовтяниці супроводжується причинною ініціацією каскадного механізму системних змін гомеостазу (Строев Е.А., Гуца А.Л., Тарасенко С.В., Песков О.Д. Диагностическая и прогностическая значимость мембранодеструктивных процессов при механической желтухе и флегмонозном холецистите // *Клиническая медицина*. - 2000. - № 7. - С. 42-45), які супроводжують та обумовлюють її перебіг (Павлов О.О. Вплив Актвегину на динаміку маркерів гіпоксії // *Український Журнал Хірургії*. - 2009. - № 1. - С. 101-103).

Спостереження цих системних метаболічних змін, які маніфестують, обтяжують, посилюють та потенціюють прояви дисфункції печінки (Дзюбановський І.Я., Смачило І.І. Ішемічно-реперфузійний синдром у хворих на обтураційну жовтяницю. Хірургічна тактика та медикаментозна корекція // *Харківська хірургічна школа*.-2007. - № 4 (27). - С. 77-81), може бути використано для діагностики стадії печінкової дисфункції та ступеня тяжкості гострої печінкової недостатності (Шапошников А.В. Интегральный подход к оценке функции печени при циррозах и опухолях печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. - 2005. - № 4, Том 15. - С. 88-92), яка є основним тригерним механізмом ініціації поліорганної дисфункції (Бойко В.В., Криворучко І.А., Климова Е.М., Феськов В.М., Дроздова Л.А. О возможности трансплантации клеток эмбриональной печени различных сроков гестации с целью иммунокоррекции и профилактики полиорганной недостаточности // *Харківська хірургічна школа*. - 2004. - № 4 (13). - С. 145-152; Василюк С.М., Василюк М.Д., Чурпій К.Л., Пилипчик В.І. Діагностика і комплексне лікування пацієнтів із обтураційною жовтяницею, ускладненою гострою печінково-нирковою недостатністю // *Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина"*. - 2009. - Випуск 36. - С. 67-70; Тимербулатов В.М., Фаязов Р.Р., Ямалов Р.А., Тимербулатов Ш.В., Ишмухаметов И.Х., Мухаметьянов Г.С. Аутологическая трансплантация гемопоэтических клеток костного мозга при циррозе печени // *Матеріали наукового конгресу "IV Міжнародні Пироговські Читання", присвячений 200-річчю М.І. Пирогова, XXII з'їзду хірургів України, Вінниця*. - 2010. - Том 2. - С. 173-174).

В основу корисної моделі поставлено задачу шляхом вивчення динаміки змін окремого маркера клітинного імунітету - CD95, що визначає рівень опосередкованого Т-лімфоцитами апоптозу, є предиктором прогресивного Т-клітинного дефіциту та відповідного ступеня імунної дисфункції, та його наступної цифрової стратифікації значень об'єктивно оцінити стадію наявної печінкової дисфункції та ступінь гострої печінкової недостатності у хворих з непухлинною обтураційною жовтяницею при госпіталізації в хірургічну клініку, її динаміку при здійсненні ініціальної передопераційної консервативної підготовки, адекватно прогнозувати ймовірність її

розвитку та прогресування в післяопераційному періоді після здійснення біліарної декомпресії, оцінювати її динаміку під впливом супровідної післяопераційної консервативної терапії.

Поставлена задача вирішується способом імунної діагностики стадії печінкової дисфункції та ступеня тяжкості гострої печінкової недостатності у хворих з непухлинною обтураційною жовтяницею, що передбачає визначення в сироватці крові хворого під час госпіталізації, перед здійсненням оперативного втручання та в післяопераційному періоді рівень опосередкованого Т-лімфоцитами апоптозу (CD95): значення CD95 $7,3-7,5 \pm 0,05$ % відповідають рівню загального білірубину до 50 мкмоль/л, латентній стадії гострої печінкової недостатності, стадії компенсації печінкової дисфункції; значення CD95 $7,6-8,2 \pm 0,06$ % відповідають рівню загального білірубину 51-100 мкмоль/л, легкому ступеню гострої печінкової недостатності, стадії субкомпенсації печінкової дисфункції; значення CD95 $8,2-8,5 \pm 0,05$ % відповідають рівню загального білірубину 101-200 мкмоль/л, середньому ступеню гострої печінкової недостатності, стадії декомпенсації печінкової дисфункції; значення CD95 $>8,6 \pm 0,06$ % відповідають рівню загального білірубину більше 201 мкмоль/л, тяжкому ступеню гострої печінкової недостатності, термінальній стадії печінкової дисфункції.

Спосіб імунної діагностики стадії печінкової дисфункції та ступеня тяжкості гострої печінкової недостатності у хворих з непухлинною обтураційною жовтяницею здійснюють наступним чином: на всіх етапах періопераційної курації хворих з обтураційною жовтяницею непухлинної етіології (в період передопераційної підготовки, перед здійсненням оперативного втручання, в післяопераційному періоді) визначають в сироватці крові значення CD95 моноклональними антитілами методом прямої імуофлюоресценції. Значення CD95 $7,3-7,5 \pm 0,05$ % відповідають рівню загального білірубину до 50 мкмоль/л, латентній стадії гострої печінкової недостатності та стадії компенсації печінкової дисфункції; значення CD95 $7,6-8,2 \pm 0,06$ % відповідають рівню загального білірубину 51-100 мкмоль/л, легкому ступеню гострої печінкової недостатності та стадії субкомпенсації печінкової дисфункції; значення CD95 $8,2-8,5 \pm 0,05$ % відповідають рівню загального білірубину 101-200 мкмоль/л, середньому ступеню гострої печінкової недостатності та стадії декомпенсації печінкової дисфункції; значення CD95 $>8,6 \pm 0,06$ % відповідають рівню загального білірубину більше 201 мкмоль/л, тяжкому ступеню гострої печінкової недостатності та термінальній стадії печінкової дисфункції.

Хворий Ул., 1953 р. н., історія хвороби № 4211, госпіталізований в ургентну клініку кафедри хірургії № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України 17.04.2013 р. з клінікою жовчнокам'яної хвороби, гострого калькульозного холециститу. Під час ультрасонографічного дослідження верифіковано емпієму жовчного міхура з ознакою підпечінкового абсцесу (в підпечінковому просторі наявна вільна рідина). Лабораторно-біохімічні дані засвідчили ознаки гострого деструктивного холециститу з проявами ендогенної токсемії та ознаками субкомпенсованої гострої печінкової недостатності (загальний білірубін 74 мкмоль/л), значення HbAlc 7,36 %, показник ЕКА 25,1 %, CD95 7,8 %. Хворому розпочата передопераційна підготовка впродовж перших 12 годин після госпіталізації в хірургічну клініку. Хворому виконана відкрита (лапаротомна) холецистектомія від шийки з дренуванням підпечінкового простору. Контроль ефективності періопераційної консервативної терапії здійснювався на основі моніторингу маркерів системного запалення, ендогенної токсемії, функціонального стану печінки на основі реєстрації маркерів мітохондріальної дисфункції гепатоцитів, антиоксидантного дисбалансу (маркери мембрано-деструктивного процесу) та цитопатичної гіпоксії для оцінки періопераційного протективного впливу на морфофункціональних та структурно-метаболічний стан печінки для профілактики та лікування проявів печінкової дисфункції в післяопераційному періоді. Післяопераційний період перебігав без ускладнень, 3 післяопераційна доба - CD95 7,5 %, 5 післяопераційна доба - CD95 7,2 %, рана загоїлася первинним натягом, хворий виписаний під нагляд хірурга та сімейного лікаря для продовження амбулаторного лікування. Контрольний огляд через 3 місяці констатував клініко-лабораторне одужання та адекватність досягнутої післяопераційної реабілітації.

Запропонована корисна модель дозволяє здійснювати об'єктивну діагностику стадії печінкової дисфункції та ступеня гострої печінкової недостатності, прогнозування розвитку та прогресування її клініко-лабораторних проявів дисфункції печінки у хворих з обтураційною жовтяницею непухлинної етіології та її ускладненнями у вигляді гострого гнійного холангіту, деструктивного холециститу, біліарного сепсису, гострого біліарного панкреатиту, з можливістю цифрової стратифікації ступеня її прогресування на етапі підготовки до оперативного втручання, під час здійснення оперативної корекції та в післяопераційному періоді, що дозволяє рекомендувати її в комплекс скринінгових методів лабораторно-інструментальної діагностики для хворих з доброякісною гепатобіліарною патологією на всіх етапах їх періопераційної курації.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб імунної діагностики стадії печінкової дисфункції та ступеня тяжкості гострої печінкової недостатності у хворих з непухлинною обтураційною жовтяницею, який **відрізняється** тим, що

5 передбачає визначення в сироватці крові хворого під час госпіталізації, перед здійсненням оперативного втручання та в післяопераційному періоді, рівень опосередкованого Т-лімфоцитами апоптозу (CD95): значення CD95 $7,3-7,5 \pm 0,05$ % відповідають рівню загального білірубіну до 50 мкмоль/л, латентній стадії гострої печінкової недостатності, стадії компенсації печінкової дисфункції; значення CD95 $7,6-8,2 \pm 0,06$ % відповідають рівню загального білірубіну

10 51-100 мкмоль/л, легкому ступеню гострої печінкової недостатності, стадії субкомпенсації печінкової дисфункції; значення CD95 $8,2-8,5 \pm 0,05$ % відповідають рівню загального білірубіну 101-200 мкмоль/л, середньому ступеню гострої печінкової недостатності, стадії декомпенсації печінкової дисфункції; значення CD95 $>8,6 \pm 0,06$ % відповідають рівню загального білірубіну більше 201 мкмоль/л, важкому ступеню гострої печінкової недостатності, термінальній стадії

15 печінкової дисфункції.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

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