



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **131451** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2018 08666</p> <p>(22) Дата подання заявки: 13.08.2018</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.01.2019</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2019, Бюл.№ 1</p>	<p>(72) Винахідник(и): Яблонь Ольга Степанівна (UA), Русак Наталія Петрівна (UA), Русак Світлана Олександрівна (UA), Коноплицька Анастасія Петрівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</p>
---	--

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ НЕКРОТИЧНОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ У ПЕРЕДЧАСНО НАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей передбачає дослідження крові, причому хворим дітям визначають в сироватці крові вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), і при значенні показника $\geq 727,50$ пг/мл ідентифікують передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом з чутливістю 73,6 % та специфічністю 72,2 %.

UA 131451 U

Корисна модель належить до галузі клінічної медицини, а саме до педіатрії та неонатології, та може бути використана в практиці лікаря-неонатолога та лікаря-педіатра з метою діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей.

5 Суть способу полягає в тому, що у передчасно народжених дітей з підозрою на некротичний ентероколіт у сироватці крові проводять аналіз вмісту білка, що зв'язує жирні кислоти (intestinal fatty acid-binding proteins-I-FABP).

10 Спосіб забезпечує високу точність та специфічність діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей та допомагає диференціювати некротичний ентероколіт від інших патологій, які мають схожу клінічну картину, що надає можливість проводити своєчасні та оптимальні лікувально-профілактичні заходи.

15 На сьогодні немає однозначного підходу до діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей. Актуальність проблеми корисної моделі пов'язана з тим, що некротичний ентероколіт є одним з найважчих захворювань травного тракту у передчасно народжених дітей. Досить часто ця група дітей має найвищу смертність, яка становить від 10 до 50 %, сягаючи рівня 100 % у пацієнтів з масивними некротичними змінами кишки, і тому важливо виявити некротичний ентероколіт на ранніх стадіях захворювання (Merhar SL, Ramos Y, Meinzen-Derr J, Kline-Fath BM. Brain magnetic resonance imaging in infants with surgical necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation versus medical necrotizing enterocolitis. J Pediatr 2014 Nov; 164(2): 410-412). Отже, діагностика некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей за допомогою визначення вмісту I-FABP у сироватці крові дозволить покращити клінічні наслідки некротичного ентероколіту.

20 Відомим способом діагностики НЕК є рентгенографія черевної порожнини, що в залежності від стадій захворювання дозволяє виявляти характерні зміни (Kim J.H. Necrotizing enterocolitis: The road to zero / J.H. Kim // Semin. Fetal Neonatal Med.-2014.-Vol.19.-P.39-44). Проте, недоліком рентгенографії є шкідливий вплив іонізуючого випромінювання на організм дитини, низька інформативність в порівнянні з сучасними томографічними методами та у новонароджених з підозрінням на НЕК рентгенологічне обстеження може підтвердити діагноз на стадії явного або тяжкого НЕК.

30 Найбільш близьким та вибраним за найближчий аналог є спосіб діагностики некротизуючого ентероколіту у недоношених новонароджених, при якому забезпечується підвищення якості діагностики шляхом визначення рівнів апоптозу і некрозу лімфоцитів крові недоношених новонароджених. Спосіб полягає в тому, що в крові недоношених новонароджених з підозрою на наявність некротизуючого ентероколіту досліджуються рівні апоптозу і некрозу лімфоцитів, і при значеннях частки апоптичних лімфоцитів нижче 7 %, частки некротичних лімфоцитів вище 23 % і суми часток апоптичних і некротичних лімфоцитів вище 38 % у недоношених новонароджених діагностують некротизуючий ентероколіт (Патент на корисну модель № 32319, Україна, МПК G01N 33/49. / Т.М. Клименко, О.В. Воробйова, Г.Л. Лінчевський, І.Г. Герасимов; Опубл. 12.05.2008; Спосіб діагностики некротизуючого ентероколіту у недоношених новонароджених). Недоліком відомого способу є складність проведення методу, необхідність наявності кваліфікованого спеціаліста, який проводить дослідження та інтерпретує дані.

40 В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей, шляхом визначення вмісту I-FABP у сироватці крові, що дозволить підвищити достовірність та точність діагностики некротичного ентероколіту. Підставою для цієї пропозиції була вперше встановлена авторами корисної моделі закономірність, яка полягає у тому, що підвищення рівня I-FABP в сироватці крові є одним з надійних маркерів пошкодження ентероцитів, а його підвищення - рання ознака, яка вказує на розвиток некротичного ентероколіту.

45 Поставлена задача вирішується тим, що спосіб діагностики некротичного ентероколіту шляхом визначення рівня I-FABP в сироватці крові $\geq 727,50$ пг/мл, дозволяє ідентифікувати передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом з чутливістю 73,6 % та специфічністю 72,2 %, отримані дані за допомогою ROC-аналізу, площа під ROC-кривою (AUC) становить 0,883 [95 % ДІ 0,806-0,961], що говорить про високу діагностичну цінність моделі.

50 Спосіб здійснюється таким чином: при розробці запропонованого способу діагностики некротичного ентероколіту було обстежено 75 передчасно народжених дітей. Основну групу склали 57 передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом. Діти основної групи були поділені, в залежності від важкості некротичного ентероколіту, на групу I, яку складали 20 передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом IA та IB стадії; у групу II увійшли 30 дітей з некротичним ентероколітом IIA та IIB стадії; до III групи - 7 передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом III стадії. Контрольну групу склали 18 передчасно народжених дітей без некротичного ентероколіту.

У всіх пацієнтів проводилося визначення рівня I-FABP в сироватці крові на 7-10 день життя.

Вміст кишкової форми білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором "Human I-FABP" (Hycult Biotech, Netherlands) відповідно до інструкції фірми виробника.

5 Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакету програмного забезпечення Statistica 6.1. Показники, які характеризують нормальний розподіл даних, представлено як середнє \pm середнє квадратичне відхилення (SD). Непараметричні дані представлено як медіана у Me (MEDIAN) та межі інтерквартильного відрізка [Q1;Q3] (QUARTILE). Оцінка вірогідності відмінностей між незалежними статистичними групами при
10 непараметричному розподілі проводилася з використанням критерію Колмогорова-Смирнова. Для відносних величин (відсотки) використовувався точний метод Фішера. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$. З метою визначення діагностичної цінності вмісту I-FABP у сироватці крові ми використовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic).

15 Як свідчать отримані нами дані, у всіх дітей з некротичним ентероколітом, залучених у дослідження, було підвищення вмісту I-FABP в сироватці крові. Так, у I групі вміст I-FABP склав 796,0 [579-961] пг/мл, в II групі - 1031,0 [873-1630] пг/мл, в III групі - 1698,0 [1598-2953] пг/мл, що достовірно перевищувало значення I-FABP у дітей контрольної групи - 269,5 [252-289] пг/мл ($p < 0,05$). Також відмічалася достовірна різниця вмісту I-FABP у передчасно народжених дітей з НЕК в залежності від тяжкості захворювання, чим тяжча стадія, тим вищий був вміст I-FABP.
20 Так, вміст I-FABP у дітей III групи достовірно переважав над вмістом I-FABP у дітей з II та I груп, а у дітей з II групи вміст I-FABP достовірно переважав над вмістом даного показника у дітей з I групи ($p < 0,05$).

Результати ROC-аналізу показали, що показник I-FABP $\geq 727,50$ пг/мл дозволяє ідентифікувати передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом з чутливістю 73,6 % та специфічністю 72,2 %. Площа під кривою (AUC) становить 0,883 [95 % ДІ 0,806-0,961], що
25 говорить про високу діагностичну цінність моделі.

Клінічний приклад

Новонароджена дитина Ж., хлопчик, 7 діб, народжена з масою тіла 850 г, термін гестації 27 тижнів, оцінка за шкалою Апгар при народженні 4-6 балів. У відділенні інтенсивної терапії перебувала з діагнозом: внутрішньоутробна інфекція, неуточненої етіології (двобічна пневмонія, ДН III ст.; тромбоцитопенія; гепатит; рання анемія; перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, синдром пригнічення у недоношеного 26 тижнів гестації з НММТ). Дитина знаходилася у реанімаційному ліжечку, проводилася стандартна базова терапія, рутинні лабораторно-інструментальні дослідження, вигодовування відповідно до протоколів годування недоношеної
35 дитини. Здійснювалося мінімальне трофічне годування, яке з 2 доби поступово замінювалося на ентеральне вигодовування із стандартною швидкістю розширення об'єму годувань. На 7 добу відмічалася порушення толерантності до ентерального харчування, збільшення живота в об'ємі, контурування петель кишки на передній черевній стінці та в'яла перистальтика, в сироватці крові було взято аналіз на вміст I-FABP, який становив 1015,0 пг/мл та дозволив діагностувати
40 розвиток некротичного ентероколіту на ранній стадії захворювання, який в подальшому підтвердився за допомогою інших додаткових методів обстеження і до основного діагнозу у дитини додався діагноз - некротичний ентероколіт ПА стадії. У даному випадку використання запропонованого діагностичного критерію дозволило встановити діагноз некротичного ентероколіту на ранній стадії, вчасно скорегувати лікування та тактику вигодовування дитини і
45 попередити подальше прогресування захворювання.

Таким чином, отримані в ході нашого дослідження результати по вмісту I-FABP у сироватці крові можуть допомогти в діагностиці даного захворювання на ранніх стадіях.

Використання запропонованого способу діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей шляхом визначення рівня показника I-FABP у сироватці крові надасть можливість раннього виявлення цього захворювання та своєчасно застосувати
50 превентивні заходи.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

55 Спосіб діагностики некротичного ентероколіту у передчасно народжених дітей, що передбачає дослідження крові, який **відрізняється** тим, що у хворих дітей визначають в сироватці крові вміст білка, що зв'язує жирні кислоти (I-FABP), і при значенні показника $\geq 727,50$ пг/мл ідентифікують передчасно народжених дітей з некротичним ентероколітом з чутливістю 73,6 % та специфічністю 72,2 %.

60

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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