УКРАЇНА

(19) UA (11) 98856 (13) U

(51) МПК
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 12526**

(22) Дата подання заявки: **21.11.2014**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **12.05.2015**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **12.05.2015, Бюл.№ 9**

(72) Винахідник(и):
Саволюк Сергій Іванович (UA),
Годлевський Аркадій Іванович (UA),
Жмур Андрій Анатолійович (UA),
Дембіцький Андрій Русланович (UA)

(73) Власник(и):
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА,
вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ГРУП РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ЗАПАЛЬНИХ БІЛІАРНИХ УСКЛАДНЕНЬ ТА БІЛІАРНОГО СЕПСИСУ У ХВОРИХ З НЕПУХЛИННИМИ ОБТУРАЦІЙНИМИ ЖОВТЯНИЦЯМИ

(57) Реферат:

Спосіб визначення груп ризику виникнення запальних біліарних ускладнень та біліарного сепсису у хворих з непухлинними обтураційними жовтяницями, який включає визначення значення периферійних лімфоцитів (Li), маркеру опосередкованого Т-лімфоцитами апоптозу (CD95) та розрахунок діагностичного коефіцієнта (К) за формулою:

$$К = \frac{Li}{CD95},$$

і розподіляють хворих на групи ризику за значеннями діагностичного коефіцієнта: низький ризик $0{,}22 < К < 0{,}24$; середній - $0{,}19 < К < 0{,}21$, високий - $0{,}16 < К < 0{,}18$, надвисокий - $К < 0{,}15$.

UA 98856 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до хірургії, а саме до способів лабораторного спостереження хворих з непухлинними обтураційними жовтяницями для діагностики можливих періопераційних запальних ускладнень з боку позапечінкових жовчних протоків. Може бути використана в комплексі діагностичних технологій моніторингу стану та об'єктивної оцінки його важкості у хворих з непухлинними обтураційними жовтяницями як на етапі передопераційної підготовки, так і в післяопераційному періоді з метою стратифікації груп ризику стосовно запальних біліарних ускладнень та біліарного сепсису після хірургічної корекції доброякісної біліарної патології традиційними та малоінвазивними оперативними методиками.

Перебіг непухлинної обтураційної жовтяниці супроводжується створенням умов, що сприяють та провокують розвиток запальних біліарних ускладнень (гострий та хронічний холангіт), прогресування яких ініціює та обумовлює клініку біліарного сепсису, який, в свою чергу, стимулює органну декомпенсацію, яка лежить в основі незадовільних наслідків комплексного хірургічного лікування ускладненої доброякісної патології органів гепатопанкреатобіліарної зони (Кондратенко П.Г., Царульков Ю.А., Гурьянов В.Г. Летальность при остром холангите: факторный анализ и пути снижения риска фатального исхода //Український Журнал Хірургії. - 2009. - № 5. - С. 115-120).

Саме тому розробка прогностичних систем та діагностичних індексів, які б дозволили впродовж всього періопераційного терміну спостереження стратифікувати хворих з непухлинними обтураційними жовтяницями на групи за ризиком виникнення запальних біліарних ускладнень та біліарного сепсису, є актуальною проблемою сучасної клінічної хірургії.

Як аналоги вибрано: 1) спосіб прогнозування перебігу хірургічного сепсису (Деклараційний патент на корисну модель № 15271 Україна, МПК (2006) G01N33/48. Спосіб прогнозування перебігу хірургічного сепсису /Нестеренко О.М. - № U200600063, заявл. 03.01.2006, опубл. 15.06.2006, Бюл. № 6), який передбачає дослідження венозної крові за допомогою світлової мікроскопії мазка, в якому визначають відношення кількості некротично змінених нейтрофілів до кількості апоптозних нейтрофілів, причому за нормальні приймають значення відношення від 3 до 4,4, і при значеннях цього відношення вище нормальних, але які не перевищують 8, прогнозують неускладнений перебіг хірургічного сепсису без розвитку поліорганної недостатності, а при значеннях цього відношення 8 і більше - прогнозують ускладнений перебіг хірургічного сепсису з розвитком поліорганної недостатності; 2) Спосіб оцінки ступеня важкості ендогенної інтоксикації (Патент № 2357248 РФ, G01N33/48, G01N33/53 Способ оценки степени тяжести эндогенной интоксикации /Абакумов М.М., Боровкова Н.В., Александрова И.В., Рей С.И., Хватов В.Б. - № 2007145699/15, заявл. 11.12.2007, опубл. 27.05.2009), що побудований на принципі оцінки ступеня життєздатності лейкоцитів периферійної крові: визначають кількість лейкоцитів за допомогою моноклональних антитіл до рецептору CD45, потім в автоматичному режимі на проточному цитометрії за допомогою ДНК-специфічного барвника (0,005 % розчин 7-аміно-актиноміцин - 7AAD) визначають кількість клітин, що загинули, розраховують абсолютне число загиблих лейкоцитів (А) в одиниці об'єму крові за формулою: А = (кількість L в 1 мкл крові /кількість обстежених L на цитометрії) × число клітин, що загинули. При значенні загиблих клітин (А) від 68 до 110 на 1 мкл крові (0,9-1,5 %) діагностують легкий ступінь важкості ендогенної інтоксикації, від 111 до 400 клітин на 1 мкл крові (1,6-2,5 %) - середній ступінь важкості, .від 401 до 1000 (2,6-5,0 %) - важкий ступінь, а при значеннях більше 1000 клітин на 1 мкл крові (більше 5 %) - вкрай важкий ступінь ендогенної інтоксикації.

Серед недоліків представлених аналогів можна виділити можливий суб'єктивізм оцінки результатів морфологічного дослідження мазку крові під час світлової мікроскопії та необхідність значної кількості додаткового обладнання та дорогих реактивів, при виконанні досліджень, що займають тривалий часовий термін, унеможливлюючи стратифікацію пацієнтів на групи ризику щодо запальних ускладнень та біліарного сепсису в режимі реального часу на етапах передопераційної підготовки та в післяопераційному періоді після виконання традиційних та малоінвазивних хірургічних втручань.

В основу корисної моделі "Спосіб визначення груп ризику виникнення запальних біліарних ускладнень та біліарного сепсису у хворих з непухлинними обтураційними жовтяницями" поставлена задача здійснити розподіл хворих з непухлинною обтураційною жовтяницею, яким планується або вже здійснена хірургічна корекція традиційними та малоінвазивними оперативними технологіями причинної гепатопанкреатобіліарної патології, на групи в залежності від ризику виникнення запальних біліарних ускладнень та біліарного сепсису на групи в залежності від ризику (низький, середній, високий, надвисокий) шляхом розрахунку та стратифікації значень діагностичного коефіцієнта (К), числівником якого є абсолютне значення периферійних лімфоцитів (Li), знаменником - маркер - опосередкованого Т-лімфоцитами

апоптозу (CD95), для оптимального планування стратегії періопераційної курації та об'єктивної оцінки ступеня її ефективності.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб визначення груп ризику виникнення запальних біліарних ускладнень та біліарного сепсису у хворих з непухлинними обтураційними жовтяницями включає розрахунок діагностичного коефіцієнта (К), чисельником якого є абсолютне значення периферійних лімфоцитів (Li), знаменником - маркер опосередкованого Т-лімфоцитами апоптозу (CD95), та наступний розподіл хворих на групи ризику щодо розвитку запальних біліарних ускладнень та біліарного сепсису: низький ризик - 0,22<К<0,24; середній - 0,19<К<0,21; високий - 0,16<К<0,18; надвисокий - К<0,15, що є підставою для визначення оптимальної тактики хірургічного лікування, програми періопераційного консервативного супроводу та оцінки її ефективності.

Спосіб визначення груп ризику виникнення запальних біліарних ускладнень та біліарного сепсису у хворих з непухлинними обтураційними жовтяницями здійснюють наступним чином: на етапі підготовки до оперативного втручання здійснюють забір венозної крові для визначення рівня лімфоцитів периферійної крові (в абсолютних цифрах, референтне значення $1,77\pm0,04\times10^9$/л) та значення опосередкованого Т-лімфоцитами клітинного апоптозу (CD95) шляхом субпопуляційної ідентифікації поверхневих структур методом прямої імунофлюоресценції моноклональними антитілами фірми "Ortho Diagnostic System" (референтне значення - 7,1±0,03 %). Після цього здійснюють визначення значень діагностичного коефіцієнта (К) за формулою: К=Li/CD95, за нормальні значення вважали показник К 0,25. В залежності від отриманого значення діагностичного коефіцієнта всіх хворих з непухлинною обтураційною жовтяницею стратифікували на групи ризику щодо ймовірного ризику виникнення запальних біліарних ускладнень та біліарного сепсису: низький ризик - 0,22<К<0,24; середній -0,19<К<0,21; високий - 0,16<К<0,18; надвисокий - К<0,15. Динаміка значень діагностичного коефіцієнта, а для цього здійснюють порівняння з значенням передопераційного рівня та/або попереднього значення (динаміки значень відповідних післяопераційних діб) є визначальною в можливих змінах тактики та стратегії післяопераційного лікування. За умови неускладненого післяопераційного перебігу спостерігається зниження вихідного значення діагностичного коефіцієнта, що відображається в поступовому переміщенні пацієнта з груп високого до груп низького ризику та на момент виписки його значення повинно бути 2,5. Якщо ж спостерігається протилежна тенденція, а саме зростання значень діагностичного коефіцієнта або відсутня динаміка за умови середнього, високого та надвисокого ризику, то це вимагає зміни комплексної післяопераційної стратегії діагностичної програми та лікувальної тактики.

Клінічний приклад: Хвора З., 1939 р.н., історія хвороби № 451, госпіталізована в ургентну клініку кафедри хірургії № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України 16.01.2013 р. з клінікою ЖКХ: гострий калькульозний холецистит, гострий біліарний панкреатит, набрякова форма, легкий ступінь важкості, ферментативний дифузний перитоніт, токсична стадія. Хвора обстежена згідно з розробленим способом: лімфоцити $1,65\times10^9$/л, CD95 7,1 %, значення розрахункового коефіцієнта К - 0,23, пацієнтка була віднесена до групи низького ризику виникнення запальних біліарних ускладнень та біліарного сепсису. Впродовж 2 діб хворій здійснювали весь необхідний обсяг лабораторно-інструментального обстеження та багатовекторної консервативної терапії згідно з затвердженими лікувальними протоколами та стандартами. Проте, заходи консервативного лікування були неефективними, діагностовано деструктивний холецистит та клініка гострого холангіту, в зв'язку з чим, 18.01.2013 року хвора оперована, виконано холецистектомію від шийки, зовнішнє дренування холедоха за способом Холстеда-Піковського двопросвітним біліарним дренажем, дренування та санація черевної порожнини, без розгерметизації чепцевої сумки та заочеревинного простору та втручань на підшлунковій залозі. В післяопераційному періоді здійснювали цілеспрямовану інтенсивну коригуючу терапію. На 1 післяопераційну добу значення лімфоцитів $1,54\times10^9$/л, CD95 7,5 %, К - 0,205 (група середнього ризику), в зв'язку з чим додатково були розпочаті методи регіонарного медикаментозного впливу (інтраорганний електрофорез, інтрабіліарна медикаментозна перфузія, ліпосомний медикаментозний транспорт). Вже на 5 післяопераційну добу значення лімфоцитів $1,6\times10^9$/л, CD95 7,4 %, К - 0,216, на 7 добу - значення лімфоцитів $1,65\times10^9$/л, CD95 7,2 %, К - 0,229. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Післяопераційна рана загоїлася первинним натягом. На 18 післяопераційну добу виконано черездренажну фістулохолангіографію, на 24 післяопераційну добу хвора в задовільному стані, без скарг виписана з хірургічного відділення. Контрольний огляд 22.03.2013 року - стан задовільний, результати обстеження без фізіологічних відхилень.

Запропонована корисна модель дозволяє здійснювати ефективний періопераційний моніторинг ризику виникнення запальних біліарних ускладнень та біліарного сепсису у хворих з непухлинною обтураційною жовтяницею на тлі доброякісної патології органів гепатопанкреатобіліарної зони в комплексі з іншими методами інвазивної та неінвазивної діагностики, оцінювати ефективність інтенсивної консервативної терапії, визначати покази до здійснення етапних та одномоментних оперативних втручань на жовчних протоках методами традиційної та малоінвазивної біліарної декомпресії, раціонально доповнюючи існуючі положення лікувальної тактики та діагностичної доктрини.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб визначення груп ризику виникнення запальних біліарних ускладнень та біліарного сепсису у хворих з непухлинними обтураційними жовтяницями, який включає визначення значення периферійних лімфоцитів (Li), маркеру опосередкованого Т-лімфоцитами апоптозу (CD95) та розрахунок діагностичного коефіцієнта (К) за формулою:

$$К = \frac{Li}{CD95},$$

і розподіляють хворих на групи ризику за значеннями діагностичного коефіцієнта: низький ризик $0{,}22 < К < 0{,}24$; середній - $0{,}19 < К < 0{,}21$, високий - $0{,}16 < К < 0{,}18$, надвисокий - $К < 0{,}15$.

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