



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 33/52 (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2018103305, 29.01.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.01.2018

Дата регистрации:
27.03.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 29.01.2018

(45) Опубликовано: 27.03.2019 Бюл. № 9

Адрес для переписки:

660022, г. Красноярск, ул. Партизана
Железняка, 3Г, НИИ медицинских проблем
Севера, патентоведу

(72) Автор(ы):

Савченко Андрей Анатольевич (RU),
Каспаров Эдуард Вильямович (RU),
Борисов Александр Геннадьевич (RU),
Здзитовецкий Дмитрий Эдуардович (RU),
Медведев Андрей Юрьевич (RU),
Гвоздев Иван Игоревич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение "Федеральный
исследовательский центр "Красноярский
научный центр Сибирского отделения
Российской академии наук" (ФИЦ КНЦ СО
РАН) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2497119 C1, 27.10.2013. RU
2625742 C1, 18.07.2017. EA 025548 B1,
30.01.2017. ROSENBERG A. et al., Necrotizing
pancreatitis: new definitions and a new era in
surgical management, Surg Infect (Larchmt).
2015 Feb; 16(1):1-13 - реферат.

(54) Способ выбора метода лечения острого деструктивного панкреатита

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к хирургии, анестезиологии и реаниматологии, и может быть использовано для выбора метода лечения острого деструктивного панкреатита (ОДП). Для этого до начала терапии в течение первых суток после постановки диагноза ОДП с помощью хемилюминесцентного анализа исследуют функциональную активность нейтрофилов. Определяют максимум интенсивности (I_{max}) и время выхода на максимум (T_{max}) спонтанной люминолзависимой хемилюминесценции нейтрофилов. Затем

рассчитывают коэффициент активации хемилюминесценции (КАХ), представляющий собой отношение I_{max} к T_{max}: КАХ=I_{max}/T_{max}. При значении КАХ ниже 35,12 рекомендуют выбрать консервативный метод лечения ОДП. При значении КАХ равном и выше 35,12, но ниже 97,85 рекомендуют выбрать лапароскопический метод, а также при КАХ равном и выше 97,85 рекомендуют выбрать лапаротомический метод лечения. Изобретение позволяет осуществить выбор метода лечения ОДП. 3 пр.

RU 2 683 291 C1

RU 2 683 291 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
G01N 33/52 (2018.08)

(21)(22) Application: **2018103305, 29.01.2018**

(24) Effective date for property rights:
29.01.2018

Registration date:
27.03.2019

Priority:

(22) Date of filing: **29.01.2018**

(45) Date of publication: **27.03.2019** Bull. № 9

Mail address:

**660022, g. Krasnoyarsk, ul. Partizana Zheleznyaka,
3G, NII meditsinskikh problem Severa,
patentovedu**

(72) Inventor(s):

**Savchenko Andrej Anatolevich (RU),
Kasparov Eduard Vilyamovich (RU),
Borisov Aleksandr Gennadevich (RU),
Zdzitovetskij Dmitrij Eduardovich (RU),
Medvedev Andrej Yurevich (RU),
Gvozdev Ivan Igorevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe
nauchnoe uchrezhdenie "Federalnyj
issledovatel'skij tsentr "Krasnoyarskij nauchnyj
tsentr Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii
nauk" (FITS KNTS SO RAN) (RU)**

(54) **METHOD FOR SELECTING A METHOD FOR TREATING ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to surgery, anesthesiology and resuscitation science, and can be used to select a method for treating acute destructive pancreatitis (ADP). That is ensured by investigating functional activity of neutrophils before the start of therapy during the first days after the diagnosis of ADP using chemiluminescent analysis. Intensity maximum (Imax) and time taken to reach the maximum (Tmax) of spontaneous luminol-dependent chemiluminescence of neutrophils are determined. Chemiluminescence activation coefficient (CHAC) is

further calculated, wherein the chemiluminescence activation coefficient is the ratio of Imax to Tmax: $CHAC = I_{max} / T_{max}$. If the CHAC value is below 35.12, a conservative method for treating ADP is recommended. If the CHAC value is equal to and above 35.12, but lower than 97.85, a laparoscopic method is recommended, and if the CHAC value is equal to and higher than 97.85, a laparotomic method of treatment is recommended.

EFFECT: invention allows selecting a method for treating ADP.

1 cl, 3 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к хирургии, анестезиологии и реаниматологии и может быть использовано для выбора метода лечения острого деструктивного панкреатита (ОДП).

ОДП является сложной проблемой неотложной абдоминальной хирургии. Отмечается, что летальность при ОДП остается высокой, несмотря на использование в лечении данного заболевания современных детоксикационных технологий, новых методов хирургических вмешательств, совершенствование медикаментозной терапии [1]. Снижение уровня летальности при ОДП можно осуществить за счет раннего выбора оптимальных методов лечения. Известно, что выбор метода лечения ОДП зависит от особенностей течения заболевания, которые определяются объемом поражения поджелудочной железы, распространенностью процесса на прилежащие органы и ткани, а также типичными системными и местными осложнениями [2, 7]. Однако тяжесть заболевания не всегда определяется сразу и зависит, в том числе, от развития осложнений.

Известен способ выбора тактики лечения больных ОДП, заключающийся в том, что при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ежедневно в сыворотке крови пациента определяют концентрацию серотонина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, оценивают тяжесть состояния пациента по шкале APACHE II и дополнительно измеряют внутрибрюшное давление [6]. В зависимости от определяемых показателей прогнозируют относительно благоприятное течение ОДП с проведением консервативной терапии или тяжелое течение ОДП, требующее выполнения ранних декомпрессионных вмешательств на забрюшинной клетчатке.

Известный способ позволяет своевременно спрогнозировать тяжелые осложнения и повысить эффективность лечения. Недостатком данного способа является продолжительность наблюдения за больными при определении тактики лечения ОДП.

Известен выбор рациональной тактики лечения больных ОДП, заключающейся в скрининговой оценке тяжести состояния больных при поступлении, на основании чего и определяется метод лечения [3]. В основе лечебной тактики ОДП рекомендуется консервативная терапия. При нарастании панкреатогенного перитонита следует производить лечебно-диагностическую лапароскопию. Наличие генерализованного гнойно-некротического расплавления забрюшинной клетчатки с наличием множественных секвестров является показанием к выполнению открытых хирургических вмешательств. Недостатком данного способа является алгоритм выбора тактики лечения, основанный только на клиническом состоянии пациента (без объективных лабораторных показателей).

Наиболее близким по технической сущности к предлагаемому способу является способ выбора тактики лечения больных ОДП, заключающейся в определении в сыворотке крови концентрации прокальцитонина и оценке степени тяжести состояния пациента по шкале SAPS [5]. В зависимости от данных показателей выбирают консервативную лечебную тактику с использованием в полном объеме комплексной интенсивной терапии, лечебно-диагностическую лапароскопию или хирургическую тактику лечения. Недостатком данного способа является то, что в основе алгоритма выбора тактики лечения лежит определение концентрации прокальцитонина, уровень которого возрастает при бактериальных инфекциях. В то же время, уровень стерильного воспаления также может повлиять на степень тяжести ОДП.

Задачей изобретения является выбор метода лечения ОДП, основанный на объективных лабораторных показателях, патогенетически характеризующих уровень

системной воспалительной реакции.

Поставленную задачу осуществляют за счет того, что после постановки диагноза ОДП определяют максимум интенсивности (I_{max}) и время выхода на максимум (T_{max}) спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов. Затем рассчитывают коэффициент активации хемилюминесценции (КАХ), представляющий собой отношение I_{max} к T_{max} : $КАХ = I_{max}/T_{max}$. При значении КАХ ниже 35,12 рекомендуют выбрать консервативный метод лечения ОДП. При значении КАХ равном и выше 35,12, но ниже 97,85 рекомендуют выбрать лапароскопический метод. При значении КАХ равном и выше 97,85 рекомендуют выбрать лапаротомический метод лечения.

Значения 35,12 и 97,85 получены опытным путем, на основании сопоставления значений рассчитываемого КАХ и данных последующего наблюдения за клиническим состоянием больных в процессе лечения ОДП.

Значение КАХ ниже 35,12 свидетельствует о низкой скорости активации спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у больных ОДП, что наблюдается при воспалительной реакции умеренного уровня. В этом случае консервативные методы лечения ОДП будут эффективны. Значение КАХ равное и выше 35,12, но ниже 97,85 свидетельствует о средней скорости активации спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у больных ОДП, что наблюдается при воспалительной реакции среднего уровня. В этом случае наиболее эффективными являются лапароскопические методы лечения. Значение КАХ равное и выше 97,85 свидетельствует о высокой скорости активации спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у больных ОДП, что наблюдается при выраженной воспалительной реакции. В этом случае, необходимо применять только лапаротомические методы лечения ОДП.

Нейтрофилы являются ведущими клетками воспалительного процесса. Являясь чувствительными клетками к малейшим изменениям гомеостаза организма, нейтрофилы модулируют свои функции, могут быстро мобилизоваться в очаг воспаления и сами становятся мощными эффекторами пусковых и регуляторных механизмов каскадных реакций, обеспечивающих развитие воспаления [4]. Хемилюминесцентная активность характеризует состояние респираторного взрыва нейтрофилов, который развивается при реализации клетками своих функций [8]. Люминол является одним из основных хемилюминесцентных индикаторов, вступает в хемилюминесцентную реакцию со всеми активными формами кислорода (АФК), которые продуцируются при респираторном взрыве нейтрофилов. Величина I_{max} характеризует максимальный уровень синтеза АФК. Величина T_{max} отражает период времени необходимый нейтрофилам на развитие хемилюминесцентной реакции. Следовательно, отношение I_{max} к T_{max} спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции интегрально характеризует интенсивность и скорость развития хемилюминесцентной реакции, которую нейтрофилы могут реализовать при проявлении своей функции в рамках развития воспалительного процесса.

Способ выполняется следующим образом.

У больных в первые сутки после постановки диагноза ОДП забирают венозную кровь в количестве 2 мл из локтевой вены свободным током в пробирки с гепарином. Нейтрофилы выделяют из цельной гепаринизированной крови центрифугированием в двойном градиенте плотности фиколл-урографина: $\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$ - для отделения лимфоцитов, $\rho = 1,119 \text{ г/см}^3$ - для выделения нейтрофилов. Подсчитывают количество нейтрофилов, например, в камере Горяева. При контроле морфологического состава лейкоцитарных взвесей определяют чистоту выхода нейтрофилов, которая составляет

не менее 97%. Реакционная смесь для хемилюминесцентной реакции состоит из 20 мкл донорской сыворотки АВ(IV)Rh(-), 50 мкл люминола (Sigma, США) в концентрации 10^{-5} М, 200 мкл взвеси нейтрофилов (2 млн/мл) и 240 мкл раствора Хэнкса (ПанЭко, Россия).
 5 Оценку хемилюминесцентной активности нейтрофилов осуществляют в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе БЛМ-3607 (ООО «МедБиоТех», Красноярск) и определяют I_{max} и T_{max} .

Затем рассчитывают коэффициент активации хемилюминесценции (КАХ), представляющий собой отношение I_{max} к T_{max} : $КАХ = I_{max}/T_{max}$. При значении КАХ ниже 35,12 рекомендуется выбрать консервативный метод лечения ОДП. При значении
 10 КАХ равном и выше 35,12, но ниже 97,85 рекомендуется выбрать лапароскопический метод. При значении КАХ равном и выше 97,85 также рекомендуется выбрать лапаротомический метод.

Данный способ апробирован на 18 больных ОДП.

По результатам обследования больных ОДП установлено, что из 18-и больных ОДП
 15 у 11 (61%) пациентов по заявленному методу выбран консервативный метод лечения, у 4-х (22%) - лапароскопический, у 3-х (17%) - лапаротомический. У всех больных лечебный период протекал без осложнений, и они были выписаны в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение у хирурга по месту жительства.

Клинический пример 1.

20 Больной Е. 54 лет (номер истории болезни 19781) в экстренном порядке доставлен бригадой скорой медицинской помощи в КГБУЗ КМК БСМП им. Н.С. Карповича г. Красноярск с клиникой острого панкреатита. Из анамнеза известно, что заболел остро, около суток назад, когда появились жалобы на выраженные боли в левом
 25 подреберье и эпигастральной области, тошноту, рвоту, сухость во рту, общую слабость. Начало заболевания связывает с употреблением алкоголя. При обследовании больного: общее состояние - средней степени тяжести, в сознании. Температура тела $37,2^{\circ}$. Кожные покровы физиологической окраски, обычной влажности. Дыхание - ЧДД 16-18 в мин.,
 30 аускультативно везикулярное, проводится по всем легочным полям. Тоны сердца - приглушены, ритмичны. АД 110/70 мм рт ст. Пульс 96 уд в мин. Язык обложен белым налетом, влажный. Живот не вздут, в акте дыхания участвует ограниченно, при пальпации мягкий, болезненный в левом подреберье и эпигастральной области. Диурез самостоятельный, сохранен.

В анализах: общий анализ крови: лейкоцитоз $17,9 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $5,65 \times 10^{12}/\text{л}$,
 35 гемоглобин 173 г/л, гематокрит 51,1% (признаки гемоконцентрации), тромбоциты $289 \times 10^9/\text{л}$; биохимический анализ: амилаза крови 1121,0 Ед/л (норма до 100 Ед/л), амилаза мочи 31,0 Ед/л (норма до 500 Ед/л), мочевины 4,94 ммоль/л, креатинин 93,0 мкмоль/л, глюкоза 6,8; общий билирубин 44,8 мкмоль/л, АЛТ 677,7 Ед/л, АСТ 274,3 Ед/л, общ белок 64,0 г/л, калий 4,5 ммоль/л.

40 По данным УЗИ органов брюшной полости: выраженные диффузные изменения в поджелудочной железе.

Проведено исследование заявленным способом. Установлено, что T_{max} люминол-зависимой хемилюминесценции составляет 969, I_{max} -23686. $КАХ=24,44$ (ниже 35,12), что является основанием для применения консервативного метода лечения.

45 В условиях ПИТ хирургического отделения проводилось консервативное медикаментозное лечение, в состав которого входили инфузионная, спазмолитическая, противовоспалительная терапия, анальгетики, секретолитики. Через 48 часов от начала терапии общее состояние больного клинически и лабораторно с положительной

динамикой - регрессировал болевой синдром, уменьшился лейкоцитоз, снизилась ферментемия. В течение всего срока нахождения в стационаре больной пролечен консервативно. На фоне проведенной терапии состояние улучшилось.

Больной выписан на 10-е сутки в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение у хирурга поликлиники по месту жительства с рекомендациями.

Клинический пример 2.

Больной 3., 38 лет в экстренном порядке доставлен бригадой скорой медицинской помощи в КГБУЗ КМК БСМП им. Н.С. Карповича г. Красноярск с жалобами на боли опоясывающего характера в верхних отделах живота, тошноту, многократную рвоту, общую слабость. В анамнезе: болеет в течение нескольких дней, когда после приема алкоголя появились боли в животе. Самостоятельно не лечился, боли усиливались, присоединилась многократная рвота, после чего вызвал бригаду СМП. При обследовании больного: общее состояние - средней степени тяжести, в сознании. Температура тела 37,5 гр. Кожные покровы физиологической окраски, обычной влажности. Дыхание - ЧДД 16-18 в мин., аускультативно везикулярное, проводится по всем легочным полям. Тоны сердца - приглушены, ритмичны. АД 130/82 мм рт ст. Пульс 93 уд в мин. Язык обложен белым налетом, сухой. Живот не вздут, в акте дыхания участвует, при пальпации мягкий, болезненный в верхних отделах живота. Диурез самостоятельный, сохранен.

В анализах: общий анализ крови: лейкоцитоз $11,0 \times 10^9$ /л, эритроциты $4,84 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 153 г/л, гематокрит 43,0%, тромбоциты 202×10^9 /л; биохимический анализ: амилаза крови 539,7 Ед/л (норма до 100 Ед/л), мочевины 5,9 ммоль/л, креатинин 91,0 мкмоль/л, глюкоза 9,1; общий билирубин 8,7 мкмоль/л.

По данным УЗИ органов брюшной полости: эхопризнаки острого панкреатита, калькулезного холецистита.

Проведено исследование заявленным способом. Установлено, что T_{max} люминол-зависимой хемилюминесценции составляет 1205, I_{max} -58189. $КАХ=48,29$ (выше 35,12, но ниже 97,85), что определяет применение лапароскопического метода лечения.

Больному произведена лапароскопия, в результате которой выявлены признаки очагового геморрагического панкреонекроза, диффузного ферментативного перитонита. Произведены санация, дренирование сальниковой сумки и брюшной полости.

В послеоперационном периоде в условиях ПИТ хирургического отделения проводилась симптоматическая и патогенетическая терапия: инфузионная, антибактериальная, анальгетическая, противовоспалительная, секретолитики. Послеоперационный период без осложнений. Общее состояние больного на фоне проводимого лечения с положительной динамикой клинически и лабораторно.

Больной выписан на 22-е сутки в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение у хирурга поликлиники по месту жительства.

Клинический пример 3.

Больная X., 59 лет (номер истории болезни 27128/c15) в экстренном порядке доставлена бригадой скорой медицинской помощи в КГБУЗ КМК БСМП им. Н.С. Карповича г. Красноярск с жалобами на боли опоясывающего характера в верхних отделах живота, тошноту, рвоту, общую слабость. В анамнезе: заболела остро после погрешности в диете. При обследовании больной: общее состояние - средней степени тяжести, в сознании. Гиперстенического телосложения (ожирение 4 ст.). Температура тела 37,2 гр. Кожные покровы физиологической окраски, обычной влажности. Дыхание - ЧДД 16-18 в мин., аускультативно везикулярное, проводится по всем легочным полям. Тоны сердца - приглушены, ритмичны. АД 140/90 мм рт ст. Пульс 86 уд в мин. Язык

обложен белым налетом, сухой. Живот увеличен за счет ПЖК, не вздут, в акте дыхания участвует, при пальпации мягкий, болезненный в верхних отделах живота. Диурез самостоятельный, сохранен.

В анализах: общий анализ крови: лейкоцитоз $17,2 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 123 г/л, гематокрит 43,0%, тромбоциты $243 \times 10^9/\text{л}$; биохимический анализ: амилаза крови 2747,6 Ед/л (норма до 100 Ед/л), амилаза мочи 32297,0 Ед/л (норма до 500 Ед/л), мочевины 9,2 ммоль/л, креатинин 78,0 мкмоль/л, глюкоза 11,1; общий билирубин 36,9 мкмоль/л.

По данным УЗИ органов брюшной полости: эхо признаки острого панкреатита.

Проведено исследование заявленным способом. Установлено, что T_{max} люминол-зависимой хемилюминесценции составил 675, I_{max} -67406. $КАХ=99,86$ (выше 97,85), что определяет применение лапаротомического метода лечения.

Больной произведена лапаротомия. Интраоперационно выявлены признаки тотального жирового панкреонекроза, оментобурсита; желчно-каменной болезни, острого холецистита. Произведены холецистэктомия, оментобурсостомия, дренирование холедоха, дренирование брюшной полости.

В послеоперационном периоде в условиях ПИТ хирургического отделения проводилась симптоматическая и патогенетическая терапия: инфузионная, антибактериальная, анальгетическая, противовоспалительная, секретолитики.

Послеоперационный период без осложнений. Общее состояние больной на фоне проводимого лечения с положительной динамикой клинически и лабораторно.

Больная выписана на 32-е сутки в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение у хирурга поликлиники по месту жительства.

Технический результат предлагаемого метода.

- возможность выбора эффективного метода лечения ОДП;

- инвазивное вмешательство ограничено однократным забором из вены малого объема крови (2 мл).

Таким образом, способ отвечает современным методам лабораторной диагностики, позволяет осуществить выбор метода лечения ОДПи может быть рекомендован для применения в клинической практике.

Источники информации.

1. Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Краснорогов В.Б., Курьгин А.А., Гринев М.В., Лапшин В.Н., Гольцов В.Р. Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечение) // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2006. - Т. 11, №1. - С. 60-66.

2. Дибиров М.Д., Юанов А.А. Панкреонекроз. Протокол диагностики и лечения // *Учебно-методическое пособие*. - Москва, 2012. - 366 с.

3. Малков И.С., Зайнутдинов А.М., Валеев А.А. Выбор рациональной тактики лечения больных с острым деструктивным панкреатитом // *Практическая медицина*. - 2013. - №2 (67). - С. 32-35.

4. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А., Нгуен Т.Л. Гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 1 // *Инфекция и иммунитет*. - 2017. - Т. 7, №3. - С. 219-230.

5. Патент 2497119, РФ. Способ выбора тактики лечения больных острым деструктивным панкреатитом / Патентообладатели: Чернов В.Н., Алибеков А.З.; заявлено 19.07.2012; опубл. 27.10.2013.

6. Патент 2625742, РФ. Способ выбора тактики лечения больных острым деструктивным панкреатитом / Патентообладатели: Чиркинян Г.М., Велик Б.М.; заявлено 18.07.2016; опубл. 18.07.2017.

7. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. и др. Деструктивный панкреатит. Доказательные методы диагностики и лечения // Методические рекомендации. - М., 2008. - 11 с.

8. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов и уровни концентрации цитокинов у больных распространенным гнойным перитонитом // Цитокины и воспаление - 2013 - Т. 12, №1-2. - С. 115-119.

(57) Формула изобретения

10 Способ выбора метода лечения острого деструктивного панкреатита (ОДП), включающий исследование крови, отличающийся тем, что до начала терапии в течение первых суток после постановки диагноза ОДП с помощью хемилюминесцентного анализа исследуют функциональную активность нейтрофилов, определяя максимум интенсивности (I_{\max}) и время выхода на максимум (T_{\max}) спонтанной люминолзависимой хемилюминесценции нейтрофилов, затем рассчитывают коэффициент активации хемилюминесценции (КАХ), представляющий собой отношение I_{\max} к T_{\max} : $КАХ = I_{\max}/T_{\max}$, и при значении КАХ ниже 35,12 рекомендуют выбрать консервативный метод лечения ОДП, при значении КАХ равном и выше 35,12, но ниже 97,85 рекомендуют выбрать лапароскопический метод, при КАХ равном и выше 97,85
15
20 рекомендуют выбрать лапаротомический метод лечения.

25

30

35

40

45