



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2009123037/14, 16.06.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.06.2009

(45) Опубликовано: 10.09.2010 Бюл. № 25

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2067768 C1, 10.10.1996. RU 2310848 C1, 20.11.2007. СИЛАЕВ В.Н. Некоторые вопросы диагностики и хирургического лечения распространенных локализованных форм деструктивного панкреатита. Автореферат дис. на соиск. уч. степ. к.м.н. - Тверь; 1998, с.5-15. CHEN D.Z., WAN S.Q. et al. Prognostic factors and treatment of severe acute pancreatitis // Chung Huako Tsachin., 1991, v.30 (2), p.82-85.

Адрес для переписки:

660022, г.Красноярск-22, ул. Партизана
Железняк, 1, Медицинский университет,
патентный отдел

(72) Автор(ы):

Цедрик Николай Игоревич (RU),
Теплякова Ольга Валериевна (RU),
Винник Юрий Семенович (RU),
Филина Наталья Григорьевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

ГОСУДАРСТВЕННОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ "КРАСНОЯРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени профессора В.Ф.
Войно-Ясенецкого Министерства
здравоохранения и социального развития
Российской Федерации" (RU)

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗА ВЕРОЯТНОСТИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА
ПАНКРЕОНЕКРОЗА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, может быть использовано в хирургии, реаниматологии. Способ обеспечивает повышение точности, упрощение и сокращение времени для прогноза вероятности неблагоприятного исхода панкреонекроза в послеоперационном периоде, а также экспрессность (время реакции 30-60 секунд), что позволяет использовать его для ранней диагностики фатальных осложнений и

своевременной коррекции схемы интенсивной терапии. У больных панкреонекрозом оценивают параметры перекисной резистентности эритроцитов и при регистрации спада интенсивности хемилюминесценции эритроцитов до $61,3 \pm 9,4$ и менее на фоне увеличения светосуммы до $814,6 \pm 53,8$ мВ-сек и более к третьим суткам послеоперационного периода прогнозируют неблагоприятный исход. 4 табл.

RU 2 398 520 C1

RU 2 398 520 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61B 10/00 (2006.01)
G01N 33/52 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2009123037/14, 16.06.2009**

(24) Effective date for property rights:
16.06.2009

(45) Date of publication: **10.09.2010 Bull. 25**

Mail address:

**660022, g.Krasnojarsk-22, ul. Partizana
Zheleznjaka, 1, Meditsinskij universitet,
patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Tsedrik Nikolaj Igorevich (RU),
Tepljakova Ol'ga Valerievna (RU),
Vinnik Jurij Semenovich (RU),
Filina Natal'ja Grigor'evna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**GOSUDARSTVENNOE OBRAZOVATEL'NOE
UChREZhDENIE VYSShEGO
PROFESSIONAL'NOGO OBRAZOVANIJa
"KRASNOJArSKIJ GOSUDARSTVENNYJ
MEDITsINSKIJ UNIVERSITET imeni professora
V.F. Vojno-Jasenetskogo Ministerstva
zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitija
Rossijskoj Federatsii" (RU)**

(54) METHOD OF PREDICTING PROBABILITY OF UNFAVOURABLE OUTCOME OF PANCREONECROSIS IN POST-OPERATION PERIOD

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, can be used in surgery, resuscitation science. In patients with pancreonecrosis parametres of peroxide resistance of erythrocytes are evaluated and if decrease of erythrocyte chemiluminescence intensity to 61.3 ± 9.4 and lower at the background of increase of light sum to 814.6 ± 53.8 mV*sec and higher is registered by the third day of post-operation period,

unfavourable outcome is predicted.

EFFECT: method ensures increase of accuracy, simplification and reduction of time for prediction of probability of unfavourable outcome of pancreonecrosis in post-operation period, as well as rapidity (reaction time 30-60 seconds), which allows to use it for early diagnostics of fatal complications and timely correction of intensive therapy scheme.

4 tbl, 1 ex

Изобретение относится к медицине, может быть использовано в хирургии, реаниматологии.

Известен способ прогнозирования исхода деструктивного панкреатита (Патент РФ №2153676, G01N0 33/68, G01N 033/483, опубл. 27.07.2000 г.), предусматривающий биопсию поджелудочной железы с определением в биоптате концентрации малонового диальдегида. Способ обладает рядом недостатков: инвазивность, техническая сложность, высокая вероятность развития осложнения в виде паренхиматозного кровотечения, недостаточная точность, связанная с различным содержанием малонового диальдегида в разных участках железы при субтотальных и крупноочаговых формах панкреонекроза.

Существует способ прогнозирования осложнений и летального исхода у больных с острым панкреатитом (Патент РФ №2161804, G01N 33/84, опубл. 10.01.2001 г.) путем определения ацидоза в артериальной крови. Способ также является высокоинвазивным, требует наличия специально обученного персонала и оборудования.

Известны способы прогнозирования исхода острого алкогольного (Патент РФ №2312348, G01N 33/50, C12Q 1/68, опубл. 10.12.2007 г.) и идиопатического панкреатита (Патент РФ №2310848, G01N 33/48, C12Q 1/68, опубл. 20.11.2007 г.), заключающиеся в исследовании генотипа пациента методом полимеразной цепной реакции и при обнаружении мутаций генов SPINK1, GSTM1, GSTT1, PRSS1 и CFTR прогнозируют развитие тяжелого панкреонекроза и неблагоприятный исход заболевания. Эти способы являются дорогостоящими и не отражают изменения тяжести состояния больного в динамике заболевания.

Наиболее близким к предлагаемому является способ прогнозирования течения послеоперационного периода у хирургических больных (Патент РФ №2067768, G01N 33/68, опубл. 10.10.1996 г.), заключающийся в лабораторном исследовании крови в до- и послеоперационном периоде с определением концентрации миоглобина. При нарастании концентрации миоглобина в послеоперационном периоде прогнозируют прогрессирующее течение послеоперационного осложнения с неблагоприятным исходом. Способ не учитывает специфики осложнений и патогенеза деструктивного панкреатита, связанных с гиперактивацией свободно-радикального окисления.

Известно, что основными причинами послеоперационной летальности при панкреонекрозе в ранние сроки является полиорганная недостаточность, в поздние - абдоминальный сепсис (А.В.Пугаев, Е.Е.Ачкасов. Острый панкреатит. - М.: Профиль, 2007. - 336 с.; В.С.Савельев, М.И.Филимонов, Б.Р.Гельфанд, С.З.Бурневич и др. Острый панкреатит как проблема ургентной хирургии и интенсивной терапии // Consilium medicum. - 2000. - №9. - С.14-17). Доказано, что степень выраженности полиорганной недостаточности при остром деструктивном панкреатите коррелирует с уровнем окислительного повреждения белковых структур и липидов (И.Н.Пасечник. Окислительный стресс и критические состояния у хирургических больных // Вестник интенсивной терапии. - 2004. - №3. - 27-30). Развитие абдоминального сепсиса согласно современным представлениям также сопровождается существенными изменениями в метаболизме липидов и нарушением равновесия в системе свободно-радикальное окисление - антиоксидантная защита (С.Ю.Мухачева, В.А.Руднов, С.Л.Галян, Г.Д.Кадочникова. Состояние свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантной защиты организма при сепсисе с позиций тяжести системной воспалительной реакции // Интенсивная терапия. - 2005. - №3. - С.32-34).

Задача изобретения: повышение точности, упрощение и сокращение времени для

прогноза вероятности неблагоприятного исхода панкреонекроза в послеоперационном периоде.

Поставленную задачу решают за счет того, что у больных панкреонекрозом оценивают параметры перекисной резистентности эритроцитов и при регистрации спада интенсивности хемилюминесценции эритроцитов до $61,3 \pm 9,4$ и менее на фоне увеличения светосуммы до $814,6 \pm 53,8$ мВ·сек и более к третьим суткам послеоперационного периода прогнозируют неблагоприятный исход.

Способ осуществляют следующим образом. У больных панкреонекрозом в предоперационном периоде, а также на первые, третьи, седьмые, 14 сутки послеоперационного периода из кубитальной вены забирают 3 мл крови в пробирку с 80 ЕД гепарина. Пробирку центрифугируют при 2000 об/мин в течение 15 минут, после чего сливают плазму. Эритроцитарную массу дважды отмывают в физиологическом растворе хлорида натрия с повторным центрифугированием в течение 5 минут при 2000 об/мин. По окончании третьего центрифугирования супернатант удаляют, а оставшиеся клетки разводят пятикратным физиологическим раствором хлорида натрия и используют для исследования. В измерительную кювету биохемилюминометра вносят 0,1 мл отмытых эритроцитов; 0,4 мл фосфатного буфера (K_2HPO_4 - 0,272 г/100 мл, KCl - 0,780 г/100 мл, pH 7,5), 0,4 мл раствора сульфата железа (0,01 мМ - 0,14 г/50 мл), 0,2 мл люминола (приготовленного на 1 н. КОН). Иницирование свободно-радикального окисления осуществляют введением 0,1 мл 2% перекиси водорода. Время регистрации показателей составляет 30-60 секунд.

В послеоперационном периоде у больных панкреонекрозом оценивают параметры перекисной резистентности эритроцитов и при регистрации спада интенсивности хемилюминесценции эритроцитов до $61,3 \pm 9,4$ и менее на фоне увеличения светосуммы до $814,6 \pm 53,8$ мВ·сек и более к третьим суткам послеоперационного периода прогнозируют неблагоприятный исход.

Среди обследованных были лица обоего пола в возрасте от 20 до 75 лет (табл.1). Причинами развития острого панкреатита явились употребление алкоголя (46,3%), заболевания желчевыводящей системы (44,4%), а также травмы поджелудочной железы (3,7%).

Диагноз панкреонекроза устанавливали на основании данных анамнеза, клинической картины заболевания, лабораторного исследования, ультрасонографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства, эзофагогастродуоденоскопии, по показаниям экстренной диагностической лапароскопии, компьютерной томографии. Верификацию формы панкреонекроза проводили на основании бактериологического исследования перитонеального экссудата и содержимого сальниковой сумки, полученных интраоперационно во время лапароскопии или лапаротомии.

Характеристика больных по возрасту, полу, этиологии и клинической форме острого панкреатита		Таблица 1
Средний возраст	46,86 \pm 3,3 (20-75)	
Пол (мужской/женский)	35 (64,8%)/19 (35,2%)	
Отечный панкреатит	26 (48,1%)	
Стерильный панкреонекроз	13 (24,1%)	
Инфицированный панкреонекроз	15 (27,8%)	
Билиарный	24 (44,4%)	
Алкогольный	25 (46,3%)	
Травматический	2 (3,7%)	
Идиопатический	3 (5,6%)	

В отделении проводилась комплексная интенсивная инфузионная терапия с использованием спазмолитиков, анальгетиков, препаратов октреотида, антиметаболитов, блокаторов H₂-рецепторов, кровезаменителей

5 дезинтоксикационного и гемодинамического ряда, направленная на подавление экзокринной функции поджелудочной железы и снижение уровня панкреатогенной токсинемии. Показанием к операции считали прогрессирующую интоксикацию и полиорганную недостаточность, несмотря на проводимую комплексную

10 консервативную терапию в течение 12-24 часов или отсутствие положительного эффекта от проводимой интенсивной терапии в сроки более 72 часов от начала комплексной консервативной терапии нарастание клиники перитонита, холангита, прогрессирующую желтуху.

Все больные с панкреонекрозом оперированы. У больных стерильным

15 панкреонекрозом (СПН) выполняли видеолaparоскопические вмешательства, направленные на эвакуацию содержимого и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости, по показаниям - холецистэктомии или холецистостомии. У больных инфицированным панкреонекрозом (ИПН), а также при развитии гнойных

20 осложнений СПН проводили операции из мини-доступа при ограниченных поражениях железы и операции из верхнесрединного лапаротомного доступа с абдоминализацией поджелудочной железы, проточно-промывным дренированием и марсупиализацией сальниковой сумки, назоинтестинальным дренированием.

Анализ показателей перекисной резистентности эритроцитов выявил следующие

25 закономерности (табл.2):

Таблица 2				
Параметры перекисной резистентности эритроцитов у больных отечным панкреатитом в динамике заболевания				
Показатель	Сроки госпитализации (сутки), количество больных (N)			
	Первые (N=26)	Третьи (N=26)	Пятые (N=22)	Восьмые (N=21)
Максимальная интенсивность хемилюминесценции, мВ	210,8±19,4*	231,2±20,6*	184,9±17,9*	141,7±12,1
Светосумма, мВ·сек	443,4±26,2*	591,2±30,1*	479,9±24,3*	402,16±25,2
* Достоверность различий по сравнению с нормальными значениями при P<0,05.				

У больных отечным панкреатитом в первые сутки заболевания амплитуда вспышки превышала нормальное значение (136,7±10,3 мВ) в среднем в 1,55 раза, светосумма - в 1,24 раза (норма - 369,52±28,15 мВ·сек).

На третьи сутки стационарного лечения происходило достоверное уменьшение перекисной резистентности, что выражалось в превышении светосуммы в 1,56 раза по сравнению с нормальными показателями. Это подтверждает данные литературы о том, что при отечном панкреатите по мере нарастания клинических симптомов

45 происходит индукция процессов перекисного окисления, повышается содержание в периферической крови высокотоксичных продуктов и, соответственно, снижается стабильность биологических мембран. В последующие 5-8 суток на фоне консервативной терапии показатели перекисной резистентности приближались к

50 норме. Это проявлялось в уменьшении максимальной интенсивности хемилюминесценции и светосуммы, которые к моменту выписки не отличались от нормальных показателей более чем на 10%.

Достоверных отличий показателей перекисной резистентности эритроцитов у больных стерильным (СПН) и инфицированным панкреонекрозом (ИПН) выявлено

не было (табл.3). Панкреонекроз сопровождался стойкими изменениями в структуре мембраны клетки, что приводило к более выраженным изменениям показателей перекисной резистентности эритроцитов. В отличие от больных с отечным панкреатитом интенсивность хемилюминесценции эритроцитов в 1,7 раза, а светосумма в 2,1 раза превышали показатели возрастной нормы. Минимальная резистентность эритроцитов наблюдалась при деструктивных формах острого панкреатита сразу после выполнения оперативного вмешательства. При этом наибольшее значение светосуммы совпадало с пиком интенсивности хемилюминесценции.

В течение первой недели послеоперационного периода у больных с деструктивным панкреатитом при благоприятном течении заболевания происходило повышение резистентности эритроцитов, параметры пероксидации приближались к нормальным на 14-е сутки послеоперационного периода.

Таблица 3

Параметры перекисной резистентности эритроцитов у больных деструктивным панкреатитом на фоне благоприятного течения заболевания

Сроки наблюдения	Показатель					
	I max, мВ			S, мВ*сек		
	СПН	ИПН	p1	СПН	ИПН	p2
До операции	232,5±17,5*	228,8±19,4*	>0,05	714,2±45,2*	703,5±57,3*	>0,05
Первые сутки после операции	260,3±15,4*	294,6±31,3*	>0,05	777,8±59,3*	851,4±*	>0,05
Третьи сутки после операции	262,7±18,9*	281,4±21,5*	>0,05	626,4±41,7*	641,5±38,4*	>0,05
Седьмые сутки после операции	233,9±21,4*	241,6±19,1*	>0,05	583,5±35,8*	570,1±39,1*	>0,05
14 сутки после операции	181,8±20,3	173,5±23,5	>0,05	518,2±28,3*	502,7±34,5*	>0,05

Примечание: СПН - стерильный панкреонекроз, ИПН - инфицированный панкреонекроз.

* Достоверность различий по сравнению с нормальными значениями при P<0,05, p1- достоверность различий значений I max у больных ИПН и СПН, p2 - достоверность различий значений S у больных ИПН и СПН.

Послеоперационная летальность у больных с деструктивным панкреатитом составила 32,1%. Среди причин смерти у троих больных стерильным панкреонекрозом, умерших в ранние сроки (первые пять суток после операции), преобладали проявления полиорганной недостаточности: сердечно-легочная и почечная недостаточность. Пять больных инфицированным панкреонекрозом умерли на третьей - четвертой неделе заболевания от поздней септической полиорганной недостаточности (3 больных) и аррозивных кровотечений (2 больных).

В раннем послеоперационном периоде у больных с неблагоприятным прогнозом отмечен спад интенсивности хемилюминесценции эритроцитов на фоне двукратного по отношению к норме увеличения светосуммы (табл.4). К третьим суткам послеоперационного периода максимальная интенсивность хемилюминесценции эритроцитов не превышала 61,3 мВ, составляя лишь 0,45 от нормального значения, в то время как светосумма достигала 814,6±53,8 мВ*сек, превосходя нормальное значение в 2,1 раза. В дальнейшем тенденции к увеличению перекисной резистентности эритроцитов не наблюдалось.

Таблица 4

Параметры перекисной резистентности эритроцитов у больных панкреонекрозом с летальным исходом заболевания

Сроки наблюдения	Показатель	
	I max, мВ	S, мВ*сек
До операции	228,5±21,4*	721,3±56,1*
Первые сутки после операции	174,8±19,6	793,6±64,5*
Третьи сутки после операции	61,3±9,4*	814,6±53,8*

Седьмые сутки после операции	33,6±8,4*	828,5±79,0*
14-е сутки после операции	29,8±9,4*	850,4±68,3*

* Достоверность различий по сравнению с нормальными значениями при $P < 0,05$.

5 Таким образом, предлагаемый способ позволяет в ближайшие сроки
послеоперационного периода прогнозировать неблагоприятный исход
панкреонекроза. Преимуществами способа является простота, связанная с
доступностью реактивов и отсутствием потребности в специально обученном
10 персонале, и экспрессность (время реакции 30-60 секунд), что позволяет использовать
его для динамической коррекции тактики интенсивных мероприятий при угрозе
неблагоприятного исхода заболевания.

Пример

Выписка из истории болезни №6033

15 Пациент Ш., 42 лет, госпитализирован в Красноярский городской центр
хирургической панкреатологии 12 декабря 2008 г. с диагнозом: Панкреонекроз.
Этиологическим фактором явилось употребление алкоголя и жирной пищи. В
течение 8 часов в условиях отделения интенсивной терапии проводилась инфузионная
20 терапия с использованием спазмолитиков, анальгетиков, октреотида,
антиметаболитов, блокаторов H₂-рецепторов, кровезаменителей
дезинтоксикационного и гемодинамического ряда. С профилактической целью
внутривенно назначен меронем. Несмотря на проводимую терапию, прогрессировали
симптомы эндогенной интоксикации. Обращали на себя внимание исходно высокие
25 показатели максимальной интенсивности хемилюминесценции эритроцитов - 240,4 мВ
и светосуммы - 740,6 мВ·сек.

Больной оперирован: выполнена видеолaparоскопия, обнаружены признаки
геморрагического панкреонекроза: до двух литров темно-геморрагического
30 экссудата, отек и гиперемия круглой связки печени, выраженная инъеция сосудов
париетальной брюшины, вздутие передней стенки желудка, отек большого сальника,
вялая перистальтика кишечника. Выполнена аспирация экссудата, в подпеченочное
пространство и в малый таз установлены трубчатые дренажи. При
бактериологическом исследовании микрофлоры в экссудате не обнаружено.
35 Послеоперационный диагноз: Субтотальный стерильный панкреонекроз. Разлитой
ферментативный перитонит.

В послеоперационном периоде на фоне проведения комплексной интенсивной
инфузионной терапии состояние больного оставалось тяжелым. При
хемилюминесцентном исследовании в первые сутки после операции отмечена
40 тенденция к снижению интенсивности хемилюминесценции эритроцитов при
сохраняющихся высоких значениях светосуммы. На вторые сутки спад интенсивности
хемилюминесценции эритроцитов достигал 104,5 мВ, что в сочетании с
прогрессирующим увеличением светосуммы до 870,4 мВ·сек расценено как
45 прогностический признак неблагоприятного исхода заболевания.

Больному назначены дополнительные лабораторные и инструментальные
исследования (развернутый анализ крови, исследование газового состава крови,
иммунограмма, коагулограмма, рентгенологическое исследование грудной клетки,
фиброгастроуденоскопия). На третьи сутки послеоперационного периода по
50 результатам дополнительных исследований диагностированы явления полиорганной
недостаточности с вовлечением в патологический процесс легких (синдром острого
повреждения легких СОПЛ), системы гемостаза (коагулопатия потребления).

Включение в комплекс лечебных мероприятий оксигенотерапии, инфузии

свежезамороженной донорской плазмы способствовало компенсации функции дыхательной системы и системы гемостаза. По данным хемилюминесцентного исследования на седьмые сутки послеоперационного периода появилась тенденция к нормализации перекисной резистентности эритроцитов: максимальная интенсивность хемилюминесценции увеличилась до 115,4 мВ, светосумма снизилась до 570,3 мВ·сек. На восьмые сутки больной переведен в общехирургическое отделение. Развития постнекротических осложнений не отмечалось. На 18-е сутки больной выписан в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, учет параметров перекисной резистентности в проспективном прогнозировании исхода панкреонекроза позволяет предупредить развитие фатальных осложнений заболевания за счет ранней диагностики и своевременной коррекции схемы интенсивной терапии.

Формула изобретения

Способ прогноза вероятности неблагоприятного исхода панкреонекроза в послеоперационном периоде, включающий лабораторное исследование крови в до- и послеоперационном периоде, отличающийся тем, что у больных панкреонекрозом оценивают параметры перекисной резистентности эритроцитов и при регистрации спада интенсивности хемилюминесценции эритроцитов до $61,3 \pm 9,4$ и менее на фоне увеличения светосуммы до $814,6 \pm 53,8$ мВ·с и более к третьим суткам послеоперационного периода прогнозируют неблагоприятный исход.