



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
G01N 33/49 (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2018113204, 11.04.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
11.04.2018

Дата регистрации:  
18.01.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 11.04.2018

(45) Опубликовано: 18.01.2019 Бюл. № 2

Адрес для переписки:

672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Читинская  
медицинская академия, патентный отдел

(72) Автор(ы):

Намоконов Евгений Владимирович (RU),  
Артамонова Зоя Александровна (RU),  
Терешков Павел Петрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования Читинская государственная  
медицинская академия Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: RU 2552338 C1, 10.06.2015. CN  
102210761 A, 12.10.2011. ХРИПУН А.И. и  
др., Современный подход к диагностике и  
лечению острого нарушения  
мезентериального кровообращения,  
Хирургия, журнал им. Н.И. Пирогова, 2014,  
№6, с. 36-42. ROBLIN X et al., Biomarkers in  
inflammatory bowel diseases, Presse Med. 2014  
Jan; N 43(1), с. 66-73, PMID:24373717.

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕКРОЗА КИШКИ У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ  
МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и  
предназначено для прогнозирования развития  
некроза кишки у больных с острой  
мезентериальной ишемией. В венозной крови  
определяют содержание общих и цитотоксических  
лимфоцитов у больных, рассчитывают  
интегральные показатели общих лимфоцитов (P1)  
и цитотоксических лимфоцитов (P2) по  
отношению их содержания у больного к среднему

значению у здоровых лиц, вычисляют  
прогностический индекс (K) по отношению  
интегрального показателя (P1) к интегральному  
показателю (P2) и при значениях коэффициента  
меньше 0,5 прогнозируют развитие некроза  
кишечника. Способ обеспечивает повышение  
точности прогноза развития некроза кишки у  
больных с острой мезентериальной ишемией. 1  
табл., 3 пр.

RU 2 677 652 C1

RU 2 677 652 C1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC  
*G01N 33/49 (2018.08)*

(21)(22) Application: **2018113204, 11.04.2018**

(24) Effective date for property rights:  
**11.04.2018**

Registration date:  
**18.01.2019**

Priority:

(22) Date of filing: **11.04.2018**

(45) Date of publication: **18.01.2019** Bull. № 2

Mail address:

**672000, g. Chita, ul. Gorkogo, 39a, Chitinskaya  
meditsinskaya akademiya, patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Namokonov Evgenij Vladimirovich (RU),  
Artamonova Zoya Aleksandrovna (RU),  
Tereshkov Pavel Petrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe  
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego  
obrazovaniya Chitinskaya gosudarstvennaya  
meditsinskaya akademiya Ministerstva  
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTING INTESTINAL NECROSIS IN PATIENTS WITH ACUTE MESENTERIC ISCHEMIA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine and is intended to predict the development of bowel necrosis in patients with acute mesenteric ischemia. In venous blood, the content of total and cytotoxic lymphocytes in patients is determined; integral indicators of total lymphocytes (P1) and cytotoxic lymphocytes (P2) are calculated in relation to their content in the patient to the average value in healthy individuals, the prognostic

index (K) against the ratio of the integral indicator (P1) to the integral indicator (P2) is calculated and for values of the coefficient less than 0.5, the development of intestinal necrosis is predicted.

EFFECT: method provides an increase in the accuracy of the prognosis of the development of intestinal necrosis in patients with acute mesenteric ischemia.

1 cl, 1 tbl, 3 ex

RU 2 677 652 C1

RU 2 677 652 C1

Изобретение относится к области медицины, а именно к хирургии, и может быть использовано для прогнозирования развития некроза кишки у больных с острой мезентериальной ишемией.

5 Острая мезентериальная ишемия (ОМИ) - это группа патологических состояний, обусловленных нарушениями кровотока в брыжеечном русле. Артериальный тромбоз и тромбоэмболия являются ведущими причинами, приводящими к окклюзии висцеральных ветвей брюшной аорты, наблюдаются в 45-56% структуры острой мезентериальной ишемии [1, 4]. Вариантами разрешения ОМИ в 60-75% бывает инфаркт тонкого кишечника с последующим развитием некроза, в 15-25% на фоне проводимой консервативной терапии - лизис тромба с последующим восстановлением 10 жизнеспособности кишечника [2, 7].

Известен малоинвазивный способ оценки жизнеспособности кишечника освещением исследуемого на жизнеспособность участка импульсами света [6]. Освещение исследуемого участка кишечника производят четными и нечетными импульсами света 15 с различной длиной волны с помощью видеолапароскопа, оснащенного телевизионным сенсором, введенным в брюшную полость. При этом изображение одного и того же участка исследуемого органа регистрируют не менее двух раз. Зарегистрированные изображения нормализуют и производят анализ двух изображений, одно из которых представляет собой изображение, полученное путем вычитания нормированных четных 20 кадров из нормированных нечетных кадров, а второе - полученное путем вычитания нормированных нечетных кадров из нормированных четных кадров. Жизнеспособность тканей кишечника оценивают по полученной цветовой гамме изображения на экране монитора.

Способ повышает эффективность оценки жизнеспособности кишечника и увеличивает 25 точность в определении локализации участков кишки с нарушенным кровоснабжением.

Однако способ оценки жизнеспособности кишечника импульсами света является достаточно сложным и трудоемким методом, так как требует специального технического оснащения и операционного вмешательства. Метод травматичен, так как требует 30 введения лапароскопа в брюшную полость с риском повреждения внутренних органов во время ревизии тонкого кишечника. Кроме того, данный способ констатирует состояние кишечника в настоящий момент и не позволяет прогнозировать течение и исход заболевания.

Известен неинвазивный способ диагностики жизнеспособности кишки при тромбозе [5].

35 Сущность способа состоит в измерении электрического сигнала с наложенных на поверхность тела электродов с электрогастроэнтерографа в диапазоне частот от 0,01-0,25 Гц, соответствующих частотам ЖКТ, в течение суток. По повышению электрической активности желудка до 75-80 ед. на протяжении 2 и более часов при снижении электрической активности 12-перстной кишки до 1,1-0,9 ед., на частотах тощей и 40 подвздошной кишки до 1,1-0,6 ед., на частотах толстой кишки до 10,3-8,2 ед., на протяжении более двух часов исследования и по снижению коэффициента ритмичности до 0,8 ед. на тонкой, 1,9 ед. на подвздошной и 2,6 ед. на толстой кишке прогрессивно, на протяжении более двух часов исследования судят о нарушении кровоснабжения и развитии некроза кишки.

45 Недостатком данного способа является достаточно длительное время его проведения, так как оценка жизнеспособности кишки осуществляется в течение 24 часов. Для применения данного метода необходимо специальное оборудование, а при его выполнении практически невозможно учесть анатомо-топографические особенности

организма каждого конкретного больного, тем более, если они связаны с определенными патологическими состояниями (ожирение, спаечная болезнь, аномальное расположение кишечника, желудка, гастроптоз, колоноптоз, долихосигма, болезнь Гиршпрунга и т.д.). Поэтому использование данного метода является не совсем приемлемым в экстренной ситуации. Это затрудняет диагностику некроза кишки при мезентериальной ишемии и, как следствие, ухудшает результаты лечения данной патологии.

Прототипом изобретения служит способ диагностики некроза кишки при мезентериальной ишемии в эксперименте [2].

Сущность изобретения заключается в моделировании у крыс острой мезентериальной ишемии с последующим определением количества лимфоцитов в центральной венозной крови, и при снижении их более чем на 80% от средних нормальных значений диагностируют некроз кишки. Применение способа обеспечивает упрощение диагностики некроза кишки при мезентериальной ишемии.

Способ недостаточно точен, так как в крови исследуют содержание только общих лимфоцитов, которое может изменяться в зависимости от сопутствующей патологии, оперативного вмешательства и вида обезболивания [2]. Его применение не позволяет прогнозировать развитие некроза кишечника у человека, так как констатируют только морфологическую стадию некроза в зависимости от времени пережатия артерии, то есть от степени ишемии.

Для повышения точности прогнозирования развития некроза кишки у больных с острой мезентериальной ишемией в венозной крови определяют содержание общего числа лимфоцитов (CD3+ клетки) и количество цитотоксических клеток (CD8+ клетки).

Затем рассчитывают следующие показатели:

1) относительное содержание лимфоцитов (CD3+ клетки) в крови у здоровых и

больных -  $P_1$  по формуле:  $P_1 = \frac{CD3 + \text{клетки}(i)}{CD3 + \text{клетки}(n)}$ ;

2) относительное содержание цитотоксических лимфоцитов (CD8+ клетки) в крови

у здоровых и больных -  $P_2$  по формуле  $P_2 = \frac{CD8 + \text{клетки}(i)}{CD8 + \text{клетки}(n)}$ ,

где -  $i$  - содержание лимфоцитов и цитотоксических лимфоцитов у здоровых людей;

$n$  - содержание лимфоцитов и цитотоксических лимфоцитов у больных людей.

После чего производят расчет прогностического коэффициента ( $K$ ) по формуле:

$K = \frac{P_1}{P_2}$ , и при значении коэффициента меньше 0,5 прогнозируют развитие некроза, а

при значении коэффициента равном и выше 0,5 прогнозируют благоприятное течение заболевания.

Способ осуществляют следующим образом.

У больных с острой мезентериальной ишемией производят забор крови из локтевой вены и определяют количество общих лимфоцитов (CD3+ клетки) и цитотоксических клеток (CD8+ клетки). Оценку субпопуляционной структуры лимфоцитов осуществляют стандартным методом прямого иммунофлюоресцентного окрашивания цельной крови с использованием коммерческого лизирующего/фиксирующего раствора OPTILYSE C (Beckman Coulter) и панели моноклональных антител tetraCHROME™ и IOTest (Beckman Coulter) [3]: 1-ая панель - CD45-FITC/CD4-RD1/CD8-ECD/CD3-PC5 и HLA-DR-PC7; 2-ая панель - CD45-FITC/CD56-RD1/CD19-ECD/CD3-PC5 и CD16-PC7. Контрольные пробы

инкубируют с иммуноглобулинами, мечеными флуорохромами (FITC, RD1, ECD, PC5, PC7) соответствующего изотипа - мышинные IgG1, IgG2a IOTest (Beckman Coulter).

Цитофлюорометрию осуществляют на проточном цитофлюориметре «Cytomics FC-500» (Beckman Coulter, USA), регистрировали суммарно не менее 10 тыс. событий. Данные анализируют с помощью программы СХР Cytometer (Beckman Coulter).

Определяют количество лимфоцитов и цитотоксических лимфоцитов и рассчитывают показатели отношения лимфоцитов в кл/мкл

Затем рассчитывают относительные показатели общих лимфоцитов в крови здоровых

и больных по формуле:  $P_1 = \frac{CD3 + \text{клетки}(i)}{CD3 + \text{клетки}(n)}$ , и цитотоксических лимфоцитов по

формуле  $P_2 = \frac{CD8 + \text{клетки}(i)}{CD8 + \text{клетки}(n)}$ .

Для расчета показателей используют параметры содержания общего количества лимфоцитов и цитотоксических лимфоцитов у здоровых людей [3]:

CD3+-клетки = абс. 2715 (2504; 2802,5) кл/мкл;

CD8+-клетки = абс. 851 (778; 911) кл/мкл.

После чего производят расчет прогностического коэффициента (К) по формуле:

$K = \frac{P_1}{P_2}$ , и при значении коэффициента меньше 0,5 прогнозируют развитие некроза, а

при значении коэффициента равном и выше 0,5 прогнозируют благоприятное течение заболевания.

Способ прогнозирования развития некроза кишечника у больных острой мезентериальной ишемией иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. Пациентка С. 62 лет, поступила в экстренном порядке в отделение общей хирургии НУЗ ДКБ ст. Чита 2 «ОАО РЖД» 22.10.2014 через 5 суток от момента начала заболевания. В связи с тяжестью состояния собрать подробный анамнез не удалось.

Со слов заболела около 5 суток назад, когда появилась интенсивная боль в животе, слабость, отсутствие аппетита. Объективно состояние при поступлении тяжелое, контакт малопродуктивен, в сознании. Кожные покровы чистые. ЧСС 96, АД 130/80 мм.рт.ст. Живот не вздут, мягкий, болезненный во всех отделах, симптомы раздражения брюшины слабopоложительные. В общем анализе крови лейкоцитоз  $13,8 \cdot 10^9/\text{л}$ . Содержание CD3 клеток - 620 кл/мкл, CD8-клеток - 91 кл/мкл.

Произведен расчет:

$$P_1 = \frac{CD3 + \text{клетки}(i)}{CD3 + \text{клетки}(n)} = \frac{2715}{620} = 4,37 \quad P_2 = \frac{CD8 + \text{клетки}(i)}{CD8 + \text{клетки}(n)} = \frac{851}{91} = 9,33$$

$$K = \frac{P_1}{P_2} = \frac{4,37}{9,33} = 0,46$$

Спрогнозировано неблагоприятное течение патологического процесса, критическая стадия ишемии кишечника, высокая вероятность развития некроза.

Госпитализирована в отделение реанимации. Через 5 часов от момента поступления в связи с ухудшением состояния в экстренном порядке выполнена диагностическая лапаротомия. В брюшной полости гнойный выпот с резким ихорозным запахом. Петли тонкой кишки в конгломерате, сероза тусклая, покрыта фибрином, практически на всем протяжении черные участки 5-6 см в диаметре, петли раздуты, перистальтика

отсутствует, краевые сосуды пустые. Ситуация признана некурабельной, оперативное вмешательство завершено дренированием брюшной полости. Диагноз после операции: Острая мезентериальная ишемия, субтотальная гангрена тонкой кишки, стадия перитонита. Разлитой гнойно-фибринозный перитонит. Пациентка находилась в отделении реанимации, где проводилась симптоматическая терапия. Несмотря на интенсивную терапию, на фоне нарастающей полиорганной недостаточности на 6 сутки наступила смерть больной.

Пример 2. Пациент К. 62 лет, поступил в экстренном порядке в отделение общей хирургии НУЗ ДКБ ст. Чита 2 «ОАО РЖД» 01.04.2015 через 23 ч. от момента начала заболевания. В связи с тяжестью состояния, последствиями острого нарушения мозгового кровообращения анамнез собрать не удалось. Со слов сопровождающего заболел около 23 ч назад, что проявилось двигательным беспокойством, потливостью. Объективно состояние при поступлении тяжелое, контакт малопродуктивен, в сознании. Кожные покровы чистые. ЧСС 76, АД 110/70 мм.рт.ст. Живот не вздут, мягкий, болезненный во всех отделах, симптомы раздражения брюшины сомнительные. В общем анализе крови обращал на себя внимание лейкоцитоз  $12,1 \cdot 10^9/\text{л}$ , Содержание CD3-клеток = 525 кл./мкл., CD8-клеток + 100 кл./мкл.

$$P_1 = \frac{CD3 + \text{клетки}(i)}{CD3 + \text{клетки}(n)} \frac{2715}{525} = 5,17 \quad P_2 = \frac{CD8 + \text{клетки}(i)}{CD8 + \text{клетки}(n)} = \frac{851}{100} = 8,51$$

$$K = \frac{P_1}{P_2} \quad K = \frac{5,17}{8,51} = 0,60$$

Прогнозируется благоприятное течение заболевания. С предварительным диагнозом тромбоз мезентериальных сосудов пациент госпитализирован в отделение реанимации. 01.04.15 в экстренном порядке пациенту выполнена диагностическая лапароскопия, во время которой петли тонкой кишки на видимых участках серого цвета, серозная оболочка тусклая, бледно розового цвета, пульсация прослеживается, перистальтика слабая. Оперативное вмешательство завершено дренированием брюшной полости. Диагноз после операции: Острая мезентериальная ишемия, стадия критической ишемии. Разлитой серозный перитонит. Пациент находился в отделении реанимации, где проводилась антибактериальная, симптоматическая терапия, назначены антикоагулянты. В процессе консервативного лечения с назначением спазмолитической и антикоагулянтной терапии на 3 сутки исчезли боли в животе, живот при пальпации стал мягким, умеренно болезненным при пальпации, восстановилась перистальтика и газообразование в кишечнике. Больной переведен в отделение хирургии, где находился на стационарном лечении 12 суток.

Пример 3. Пациентка К. 68 лет, поступил в экстренном порядке в отделение общей хирургии НУЗ ДКБ ст. Чита 2 «ОАО РЖД» 04.06.2016 через 15 ч. от момента начала заболевания. Со слов больной заболела около около полусуток назад, что проявилось схваткообразными болями в животе, потливостью и слабостью. Объективно состояние при поступлении тяжелое, в сознании. Кожные покровы чистые. ЧСС 56, АД 140/90 мм.рт.ст. Живот умеренно вздут, мягкий, при глубокой пальпации болезненный во всех отделах, симптомы раздражения брюшины сомнительные. В общем анализе крови обращал на себя внимание лейкоцитоз  $11,7 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Содержание CD3-клеток = 600 кл./мкл., CD8-клеток = 95 кл./мкл.

$$P_1 = \frac{CD3 + \text{клетки}(i)}{CD3 + \text{клетки}(n)} \frac{2715}{600} = 4,52 \quad P_2 = \frac{CD8 + \text{клетки}(i)}{CD8 + \text{клетки}(n)} = \frac{851}{95} = 8,95$$

$$K = \frac{P_1}{P_2} \quad K = \frac{4,52}{8,95} = 0,51$$

Прогнозируется благоприятное течение заболевания.

С предварительным диагнозом тромбоз мезентериальных сосудов пациентка госпитализирована в отделение реанимации. Через два часа с момента поступления в экстренном порядке пациенту выполнена диагностическая лапароскопия, во время которой петли тонкой кишки на видимых участках бледно серого цвета, серозная оболочка бледно розового цвета, пульсация прослеживается, перистальтика слабая. Оперативное вмешательство завершено дренированием брюшной полости. Диагноз после операции: Острая мезентериальная ишемия, стадия ишемии. Разлитой серозный перитонит.

Пациент находился в отделении реанимации, где проводилась антибактериальная, симптоматическая терапия, назначены антикоагулянты.

На фоне терапии отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика. Уменьшились боли в животе, перистальтика во всех отделах. 07.06.16 г выполнено повторное иммунологическое исследование. Содержание CD3-клеток = 615 кл./мкл., CD8-клеток = 107 кл./мкл.

$$P_1 = \frac{CD3 + \text{клетки}(i)}{CD3 + \text{клетки}(n)} \frac{2715}{615} = 4,41 \quad P_2 = \frac{CD8 + \text{клетки}(i)}{CD8 + \text{клетки}(n)} = \frac{851}{107} = 7,95$$

$$K = \frac{P_1}{P_2} \quad K = \frac{4,41}{7,95} = 0,55$$

Прогнозируется благоприятное течение заболевания.

Учитывая клиническую картину, данные лабораторных методов исследования решено было выполнить диагностическую релапароскопию. Во время которой выявлено отсутствие выпота в брюшной полости, жизнеспособность кишечника. 09.06.2016 г в связи со стабилизацией состояния пациент переведен в хирургическое отделение. При дальнейшем обследовании выявлены признаки ишемического колита.

Следовательно, исследование показателей общего количества лимфоцитов и цитотоксических лимфоцитов в венозной крови у больных острой мезентериальной ишемией позволяет прогнозировать вероятность развития некроза кишечника на стадии доклинических проявлений и вносить необходимую коррекцию в план лечения.

Чувствительность предлагаемого способа прогнозирования составляет -  $9/11 \times 100 = 81,8\%$ , точность -  $8+9/20 \times 100 = 85,0\%$ , специфичность -  $8/9 \times 100 = 88,9\%$ .

Список литературы

1. Алексеев Т.В., Пути оптимизации лечения больных с мезентериальным тромбозом в муниципальных учреждениях здравоохранения малых городов и сельской местности / Т.В. Алексеев, А.И. Безносков, И.Ф. Лозовский // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2010. - №2 - С 92-95.
2. Артамонова З.А. Способ диагностики некроза кишки при мезентериальной ишемии в эксперименте. / З.А. Артамонова, Е.В. Намоконов, П.П. Терешков, Н.С. Русяева / Патент РФ №2552338. Заявка №2014110453/15, 18.03.2014. Опубликовано 18.03.2014.
3. Артамонова З.А. Значение некоторых показателей клеточного иммунитета в диагностике острой мезентериальной ишемии / З.А. Артамонова, Е.В. Намоконов //

АСТА BIOMEDIKA SCIENTIFICA, 2017, VOL. 2. N 6. - С. 92-96.

4. Белякин С.А. Этиопатогенетические варианты абдоминальной ишемии по материалам аутопсии/ С.А. Белякин, А.Н. Бобров, Е.П. Кохан // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2012. - №1(37). - С. 188-192.

5. Соколов А.А. Способ малоинвазивной оценки жизнеспособности кишечника / А.А. Соколов, С.Г. Леонтьев, Ю.Г. Сметанин, О.О. Мельникова / Патент РФ №2496403. № Заявка: 2011149323/14, 05.12.2011, Опубликовано: 27.10.2013.

6. Ступин В.А. Способ диагностики жизнеспособности кишки при тромбозе / В.А. Ступин, Е. Богданов, Л.Е. Мишулин, А.С. Артемьев и соавт. // Патент РФ №2208380. Заявка: 2002117356/14, 01.07.2002, Опубликовано: 20.07.2003.

7. Хрипун А. И., Шурыгин С.Н., Прямыков А.Д. и др. Современный подход к диагностике и лечению острого нарушения мезентериального кровообращения // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2014, - №6. - С. 36-42.

Таблица.

Содержание общего числа лимфоцитов и цитотоксических лимфоцитов у пациентов с острой мезентериальной ишемией.

Группы	N	Лимфоциты CD 3+ (кл/мкл)	Цитотоксические лимфоциты CD 8+ (кл/мкл)	K	Прогноз
I	11	590±30	85±6,0	0,46±0,054	Неблагоприятный
II	9	515±25	95±5,0	0,60±0,099	Благоприятный
III	15	2650±65	830±21	1,0±0,08	Норма

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования некроза кишки у больных острой мезентериальной ишемией, включающий определение содержания лимфоцитов венозной крови, отличающийся тем, что дополнительно у больных определяют содержание цитотоксических лимфоцитов, рассчитывают относительные показатели содержания общих и цитотоксических лимфоцитов у здоровых и больных по формуле:

$$P_1 = \frac{CD3 + \text{клетки}(i)}{CD3 + \text{клетки}(n)}, \quad P_2 = \frac{CD8 + \text{клетки}(i)}{CD8 + \text{клетки}(n)}, \text{ где } i - \text{содержание лимфоцитов и}$$

цитотоксических лимфоцитов у здоровых людей; n - содержание лимфоцитов и цитотоксических лимфоцитов у больных людей, вычисляют прогностический

коэффициент (K) по формуле:  $K = \frac{P_1}{P_2}$ , и при значениях коэффициента меньше 0,5

прогнозируют развитие некроза кишечника.