

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 16270

(13) С1

(46) 2012.08.30

(51) МПК

G 01N 33/48 (2006.01)

(54)

СПОСОБ ПРОГНОЗА ИСХОДА КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ СЕПСИСА

(21) Номер заявки: а 20090415

(22) 2009.03.20

(43) 2010.10.30

(71) Заявитель: Учреждение образования
"Гродненский государственный меди-
цинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Предко Виктор Алексан-
дрович; Якубцевич Руслан Эдуардо-
вич; Спас Владимир Владимирович;

Наумов Александр Васильевич; Прота-
севич Павел Павлович (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение обра-
зования "Гродненский государствен-
ный медицинский университет" (ВУ)

(56) RU 2137130 С1, 1999.

REFSUM H. et al. // *Clinical Chemistry*. -
2004. - V. 50. - No. 1. - P. 3-32.

(57)

Способ прогноза исхода комплексной терапии сепсиса, **отличающийся** тем, что в плазме крови больного методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяют уровень гомоцистеина при начале терапии и на 2-е сутки терапии и прогнозируют положительный исход терапии, если на 2-е сутки уровень гомоцистеина снижается не менее чем до 8,19 мкмоль/л, или отрицательный исход терапии, если на 2-е сутки уровень гомоцистеина повышается не менее чем до 14,6 мкмоль/л.

Изобретение относится к области медицины, а именно к анестезиологии и реаниматологии.

Проблема сепсиса остается актуальной и в XXI веке. По данным американских исследователей ежегодно сепсис развивается у 750 000 пациентов, из которых более 210 000 умирают. С каждым годом количество септических пациентов растет, а вопросы лечения и диагностики остаются открытыми.

При развитии сепсиса в настоящий момент не разработано специфических маркеров, характеризующих данную патологию. Оценка тяжести состояния пациентов основана на шкалах Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II, Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II [РАСХИ, 2004], которые включают в расчеты общепринятые клинические и лабораторные данные. Использование таких данных, как температура тела и количество лейкоцитов, является малоинформативным в плане прогноза сепсиса и эффективности его лечения.

Известен метод определения прокальцитонина при диагностике сепсиса, который начал применяться только в последние годы как маркер инфекционного процесса [Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis / Tang B.M., Eslick G.D., Craig J.C., McLean A.S. // *Lancet Infect Dis*. 2007 Mar; 7 (3): 210].

Недостатком использования определения прокальцитонина для диагностики сепсиса является несоответствие тяжести состояния, эффективности проводимой терапии и про-

гноза летального исхода. Отрицательным является его неспецифичность, так как прокальцитонин повышается не только при инфекционном процессе, но и при заболеваниях щитовидной железы и при некоторых опухолях [Cate C.C., Pettengill O.S., Sorenson G.D. Biosynthesis of Procalcitonin in small cell carcinoma of the lung *Cancer Res.* 1986; 46: 812-8].

Наиболее близким к предлагаемому является способ определения в плазме крови пациентов с сепсисом С-реактивного белка [Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? Silvestre J., Póvoa P., Coelho L., Almeida E., Moreira P., Fernandes A., Mealha R., Sabino H. *Intensive Care Med.* 2009 Jan 24].

Отрицательным моментом при исследовании СРБ является его неспецифичность, несоответствие степени тяжести состояния и прогноза исхода сепсиса. В исследовании, проведенном в Европе, уровень С-реактивного белка не соотносился с тяжестью состояния по SAPS II и APACHE II и прогнозом исхода заболевания [Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? Silvestre J., Póvoa P., Coelho L., Almeida E., Moreira P., Fernandes A., Mealha R., Sabino H. *Intensive Care Med.* 2009 Jan 24].

Задача изобретения - расширение арсенала способов прогноза исхода комплексной терапии сепсиса.

Поставленная задача решается путем определения уровня гомоцистеина в плазме крови больных с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии при начале терапии и на 2-е сутки терапии, и прогнозируют положительный исход терапии, если на 2-е сутки уровень гомоцистеина снижается не менее чем до 8,19 мкмоль/л, или отрицательный исход терапии, если на 2-е сутки уровень гомоцистеина повышается не менее чем до 14,6 мкмоль/л.

Способ осуществляют следующим образом. В асептических условиях из периферической крови больного сепсисом забирают кровь объемом 5 мл, помещают в пробирку с ЭДТА. Затем немедленно проводят центрифугирование в течение 5 минут с частотой оборотов 2000 в минуту. Плазму, полученную при центрифугировании, отбирают в пробирку в количестве 1,5 мл. Определяют уровень гомоцистеина в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC - high-performance liquid chromatography) с флуоресцентной детекцией с использованием высокореагентного восстановителя SBD-F (ammonium 7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazole-4-sulfonate) фирмы "Fluca" (Германия) на аппарате "Agilent 1100". Затем оценивают полученный результат. Прогнозируют положительный исход терапии, если на 2-е сутки уровень гомоцистеина снижается не менее чем до 8,19 мкмоль/л, или отрицательный исход терапии, если на 2-е сутки уровень гомоцистеина повышается не менее чем до 14,6 мкмоль/л.

Приводим доказательства возможности применения способа оценки тяжести состояния, эффективности терапии и прогноза заболевания пациентов с сепсисом при проведении комплексной терапии.

В исследование включено 62 пациента с сепсисом различной этиологии. Постановка клинического диагноза сепсис при поступлении больного в отделение реанимации основывалась на критериях, сформулированных Согласительной Конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества медицины критических состояний в Чикаго (1992 г.) с дополнениями R. Bone (1997 г.), M. Rangel-Frausto и R. Wenzel (1997 г.). Все больные получали комплексное лечение: антибиотики, инфузионная терапия, парентеральная и иммунокорригирующая терапия, респираторная и инотропная поддержка (при необходимости), экстракорпоральная детоксикация (при необходимости). Контрольная группа (n = 22) состояла из здоровых людей, сходных по возрасту. Группу пациентов с летальным исходом (ЛИ) составили 14 пациентов, без летального - 48.

Исследуемые параметры изучали в несколько этапов - при поступлении, на 2-е сутки. Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программы "Statistica 5.5". При сравнении зависимых групп с ненормальным распределением значений

использовался непараметрический метод - критерий Вилкоксона. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

По данным литературы уровень гомоцистеина у здоровых людей составляет $6,2 \pm 1,74$ мкмоль/л [Zhloba A.A., Blashko E.L. / Liquid chromatographic determination of total homocysteine in blood plasma with photometric detection // J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2004 Feb 5, p. 275-80]. В нашем исследовании у здоровых людей уровень гомоцистеина составил $5,3 \pm 1,1$ мкмоль/л. Данные по изменению уровня гомоцистеина при проведении комплексной терапии у пациентов с сепсисом представлены в табл. 1.

Высокий уровень гомоцистеина был отмечен при поступлении пациентов и составил $9,5 \pm 0,9$ мкмоль/л в группе без летального исхода и $9,7 \pm 1,2$ мкмоль/л - с летальным исходом. В процессе проведения терапии на вторые сутки в группе пациентов с летальным исходом уровень гомоцистеина достоверно повышается не менее чем до $14,6$ мкмоль/л. В сравнении с пациентами без летального исхода, у которых на второй день была отмечена положительная динамика - гомоцистеин достоверно снижался не менее чем до $8,19$ мкмоль/л.

Таблица 1

Динамика изменения уровня гомоцистеина у пациентов с сепсисом

Этапы исследования	Группа пациентов без летального исхода (n = 48), гомоцистеин (мкмоль/л)	Группа пациентов с летальным исходом (n = 14), гомоцистеин (мкмоль/л)
При поступлении	$9,5 \pm 0,9$	$9,7 \pm 1,2$
На 2-е сутки	$7,09 \pm 1,1 +$	$16,3 \pm 1,7 +$

+ - изменения достоверны в сравнении с исходным этапом исследования, $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона).

При поступлении у пациентов не отмечено статистического различия в концентрации гомоцистеина.

Таким образом, исследование гомоцистеина в плазме крови пациентов с сепсисом позволяет проводить прогноз исхода комплексной терапии сепсиса.

Прогноз исхода пациентов и уровень гомоцистеина взаимосвязаны, в отличие от уровня такого критерия, как СРБ.

Определение гомоцистеина с целью определения прогноза исхода комплексной терапии сепсиса является целесообразным.

Параметры предложенного способа полностью безопасны для медперсонала и пациентов.

Приводим конкретные примеры, подтверждающие возможность осуществления предлагаемого способа.

Пример 1

Больной Ф., 35 лет, с диагнозом: Острый деструктивный панкреатит. Ферментативный перитонит. Сепсис. Начата комплексная терапия. Пациент с улучшением переведен в хирургическое отделение. Характер изменений показателей гомоцистеина больного Ф. представлен в табл. 2.

Таблица 2

Динамика показателей гомоцистеина у пациента с сепсисом на фоне проведения комплексного лечения

Этапы исследования	Гомоцистеин, мкмоль/л
При поступлении	12
На 2-е сутки	7,8

Пример 2

Больной А., 46 лет, с диагнозом: Острый деструктивный панкреатит. Разлитой гнойно-фибринозный перитонит. Флегмона забрюшинного пространства. Сепсис. Начата ком-

ВУ 16270 С1 2012.08.30

плексная терапия. У пациента отмечен летальный исход на 12 сутки. Характер изменений показателей больного А. представлен в табл. 3.

Таблица 3

Динамика показателей гомоцистеина у пациента с сепсисом на фоне проведения комплексного лечения

Этапы исследования	Гомоцистеин, мкмоль/л
При поступлении	11,7
На 2-е сутки	15,1

Таким образом, заявляемый способ действительно позволяет осуществлять прогноз исхода комплексной терапии больных сепсисом.