



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

G01N 33/62 (2025.01); G01N 33/493 (2025.01); G01N 2800/067 (2025.01); G01N 2800/56 (2025.01)

(21)(22) Заявка: 2024121874, 01.08.2024

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.08.2024

Дата регистрации:
17.03.2025

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 01.08.2024

(45) Опубликовано: 17.03.2025 Бюл. № 8

Адрес для переписки:

628412, Ханты-Мансийский автономный округ-
Югра, г. Сургут, пр-кт Ленина, 1, БУ ВО
"Сургутский государственный университет",
Ярикбаева Айгуль Магомедовна

(72) Автор(ы):

Сивков Олег Геннадьевич (RU),
Сивков Алексей Олегович (RU),
Сивкова Екатерина Олеговна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Бюджетное учреждение высшего
образования Ханты-Мансийского
автономного округа-Югры "Сургутский
государственный университет" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете

о поиске: СИВКОВ О.Г. СИВКОВ А.О.
Экскреция азота с мочой в раннюю фазу
острого тяжелого панкреатита. Медицинская
наука и образование Урала. 2020, 21(4), стр.131-
134. DAI M. et al. Blood urea nitrogen as a
prognostic marker in severe acute pancreatitis.
Dis Markers. 2022, 2022:7785497. RU 2813950 C1,
20.02.2024. RU 2624165 C1, 30.06.2017. RU
2311642 C1, (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования тяжелой формы острого панкреатита по экскреции азота с мочой

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к гастроэнтерологии, анестезиологии, реаниматологии и хирургии, и может быть использовано для прогнозирования тяжелой формы острого панкреатита. Проводят определение на 3-5 сутки с момента заболевания мочевины в суточной порции мочи, ммоль/сутки. Расчет азота, выделенного за сутки с мочой, осуществляют по формуле: экскреция азота с мочой = экскреция мочевины × 0,028 (80%) + 20% потери азота с мочой с другими соединениями.

При значении экскреции азота с мочой более 18,34 г/сут прогнозируют высокий риск развития тяжелой формы острого панкреатита. Способ обеспечивает возможность увеличения точности и скорости прогноза тяжелой формы острого панкреатита и обеспечения возможности своевременного влияния на процесс лечения за счет определения мочевины в суточной порции мочи с последующим расчетом азота, выделенного за сутки с мочой. 2 табл., 3 пр.

(56) (продолжение):

27.11.2007. RU 2284034 C2, 20.09.2006. CN 110441438 A, 12.11.2019. FAISST M. et al. Elevated blood urea nitrogen is an independent risk factor of prolonged intensive care unit stay due to acute necrotizing pancreatitis. J Crit Care. 2010, 25(1), p.105-111. WANG Z. et al. Blood urine nitrogen trajectories of acute pancreatitis patients in intensive care units. J Inflamm Res. 2024, 17, p.3449-3458.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
G01N 33/62 (2006.01)
G01N 33/493 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

G01N 33/62 (2025.01); G01N 33/493 (2025.01); G01N 2800/067 (2025.01); G01N 2800/56 (2025.01)(21)(22) Application: **2024121874, 01.08.2024**(24) Effective date for property rights:
01.08.2024Registration date:
17.03.2025

Priority:

(22) Date of filing: **01.08.2024**(45) Date of publication: **17.03.2025** Bull. № 8

Mail address:

**628412, Khanty-Mansijskij avtonomnyj okrug-
Yugra, g. Surgut, pr-kt Lenina, 1, BU VO
"Surgutskij gosudarstvennyj universitet",
Yarikbaeva Ajgul Magomedovna**

(72) Inventor(s):

**Sivkov Oleg Gennadevich (RU),
Sivkov Aleksej Olegovich (RU),
Sivkova Ekaterina Olegovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Byudzhethnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya Khanty-Mansijskogo
avtonomnogo okruga-Yugry "Surgutskij
gosudarstvennyj universitet" (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTION OF SEVERE ACUTE PANCREATITIS BY URINE NITROGEN EXCRETION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to gastroenterology, anaesthesiology, resuscitation and surgery, and can be used for prediction of severe acute pancreatitis. On 3-5th day from the moment of the disease, urea is determined in a daily portion of urine, mmol/day. Calculation of nitrogen excreted per day with urine is carried out by formula: nitrogen excretion with urine = urea excretion × 0.028 (80%) + 20% loss of nitrogen with urine with other compounds. If urine

nitrogen excretion is more than 18.34 g/day, a high risk of developing severe acute pancreatitis is predicted.

EFFECT: method provides the possibility of increasing the accuracy and speed of predicting the severe form of acute pancreatitis and providing the possibility of the timely effect on the treatment process by determining urea in a daily portion of urine with subsequent calculation of nitrogen excreted per day with urine.

1 cl, 2 tbl, 3 ex

Способ прогнозирования тяжелой формы острого панкреатита по экскреции азота с мочой относится к области медицины, а именно анестезиологии, реаниматологии и хирургии и может быть использовано для прогнозирования развития тяжелой формы острого панкреатита.

- 5 Известен «Способ определения степени тяжести острого панкреатита» [Патент № 2712917 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/49.: № 2019132567: заявл. 14.10.2019: опубл. 03.02.2020 / А. Ю. Михайлов, Э. В. Халимов, В. В. Ремняков [и др.]; заявитель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения
- 10 Российской Федерации. – EDN APUOEU], а именно способ определения степени тяжести острого панкреатита. Согласно способу, в первые 1-2 дня от начала лечения и во второй раз на 7-9 день от начала лечения определяют количество десквамированных эндотелиальных клеток, а также количество нормохромно окрашенных и гиперхромно окрашенных десквамированных эндотелиальных клеток и вычисляют коэффициент
- 15 степени окраски десквамированных эндотелиальных клеток (Ко) по отношению количества нормохромно окрашенных (N) к количеству гиперхромно окрашенных десквамированных эндотелиальных клеток (G). При снижении Ко при втором измерении по сравнению с первым на 1,3 и более, судят о благоприятном прогнозе, а при повышении Ко на 0,4 и более, судят о развитии осложнений острого панкреатита.
- 20 Способ обеспечивает повышение точности определения степени тяжести острого панкреатита. Недостатком метода является использование визуальной аналоговой системы оценки окрашивания Ко, что вносит субъективный момент в точность прогноза. Кроме того, повторный забор берется на 7-9 день с момента заболевания, и констатируется тяжесть острого панкреатита, что не позволяет использовать метод в
- 25 качестве прогноза течения заболевания на ранних этапах.

- Известен «Способ прогнозирования течения острого деструктивного панкреатита» Патент № 2759073 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/49.: № 2021111724: заявл. 24.04.2021: опубл. 09.11.2021 / М. А. Шляхова, В. А. Марийко. – EDN GWEEZL. Изобретение относится к медицине, а именно к экстренной хирургии, и может быть
- 30 использовано для прогнозирования течения острого деструктивного панкреатита. Проводят клиническое исследование крови на фоне проводимой терапии, путём определения доли тромбоцитов крови с прогнозированием течения заболевания. Определяют долю тромбоцитов крови большого объема – более 12 фемтолитров, и тромбокрит. Вычисляют коэффициент вариации тромбоцитов как произведение доли
- 35 тромбоцитов крови большого объема и тромбокрита, по меньшей мере, в день поступления и по истечении 3-х суток. При увеличении коэффициента вариации прогнозируют неблагоприятное течение заболевания, а при его снижении – благоприятное. Способ обеспечивает возможность увеличения точности и скорости прогноза течения системной воспалительной реакции, что позволяет своевременно
- 40 влиять на процесс лечения, за счет определения доли тромбоцитов крови большого объема и тромбокрита и вычисления коэффициента вариации тромбоцитов. Недостатком способа является двукратное определение показателя в начальный период и спустя 3 суток. Кроме, того отсутствует разделение между тяжелой и умеренно-тяжелой формой заболевания согласно современной классификации.

- 45 Наиболее близким по совокупности существенных признаков заявляемому изобретению является «Способ прогнозирования тяжелого течения острого некротизирующего панкреатита» [Патент № 2679123 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/68.: № 2018112772: заявл. 09.04.2018: опубл. 06.02.2019 / О. Г. Сивков, И. Н.

Лейдерман, Е. Ю. Зайцев [и др.]. – EDN ZDWPPN]. Изобретение относится к области медицины и представляет собой способ прогнозирования тяжелого течения острого некротизирующего панкреатита путем определения концентрации маркера в сыворотке венозной крови, отличающийся тем, что в качестве маркера используют концентрацию транстиретина в сыворотке венозной крови, забор венозной крови осуществляют на 5-7-е сутки с момента заболевания, далее по концентрации транстиретина в сыворотке венозной крови прогнозируют форму заболевания, при значении транстиретина <14 мг/дл прогнозируют развитие тяжелого течения острого некротизирующего панкреатита. Изобретение обеспечивает быстрое и точное прогнозирование тяжелого течения острого некротизирующего панкреатита. Главным недостатком данного метода является срок прогноза – 5-7 сутки с момента поступления в стационар, что не позволяет в более ранние сроки изменить лечебную тактику.

Задача, на решение которой направлено настоящее изобретение и достигаемый технический результат заключаются в увеличении точности и скорости прогноза тяжелой формы острого панкреатита и обеспечении возможности своевременного влияния на процесс лечения.

Для решения поставленной задачи и достижения заявленного технического результата в способе прогнозирования тяжелой формы острого панкреатита, включающего определение мочевины в суточной порции мочи с последующим расчетом азота, выделенного за сутки с мочой проводят исследование.

Критерии включения в исследование: диагноз острого панкреатита и наличие хотя бы одного предиктора тяжелого течения. Критерии исключения из исследования: возраст более 80 лет, хронические заболевания в терминальной стадии, клиренс креатинина менее 50 мл/мин. Диагноз острого панкреатита выставлялся по характерной клинической картине, подтвержденной лабораторными и инструментальными методами исследования [Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C. et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013; 62(1):102-111. DOI:10.1136/gutjnl-2012-302779.]. В качестве предикторов, ассоциирующихся с развитием тяжелых форм острого панкреатита были C-реактивный белок (СРБ) > 150 мг/л, балл по шкале Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II > 8 и балл по Sepsis-related Organ Failure (SOFA) > 2 [Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S. S. American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis [published correction appears in Am J Gastroenterol. 2014 Feb; 109 (2):302] // Am J Gastroenterol. 2013. Vol. 108. № 9. P.1400-1416]. Всего исследовано 64 пациента. В дальнейшем оценивали в какой форме протекало заболевание – умеренно-тяжелой или тяжелой. Экскрецию азота с мочой определяли по формуле Deacon [Deacon A., Sherwood R. A., Hooper J. Association for Clinical Biochemistry (Great Britain). Calculations in laboratory science. ACB Venture Publications; 2009.] без учета потерь 2 г/день азота внепочечными путями.

Экскреция азота с мочой = экскреция мочевины (ммоль/сутки) × 0,028 (80%) + 20% потери азота с мочой с другими соединениями.

Измерения выполнялись в первые 5 суток поступления в стационар.

Из таблицы 1 видно, что с 3 суток статистически значимы различия по суточной экскреции азота с мочой между пациентами у которых в последующем развилась умеренно-тяжелая и тяжелая форма заболевания.

Таблица 1. Динамика экскреции азота с мочой (г/сут) в первые 5 суток начальной стадии острого панкреатита с предикторами тяжелого течения

	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки	p
--	---------	---------	---------	---------	---------	---

Все пациенты	13,4(6,6;20,6)	18,8(10,5;39,1)	19,9(14,6;34,7)	20,2(13,4;34,3)	15,8(8,3;28,0)	0,001 ^a
ШУ	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
УТТ	12,1(5,9;22,4)	21,4(10,2;32,8)	16,7(9,9;23,1)	16,6(8,4;22,1)	8,4(5,8;13,3)	<0,001 ^a
ШУ	0,005	<0,001	0,001	0,004	<0,001	
ТТ	14,0(9,4;18,7)	18,1(11,6;43,1)	28,4(18,4;40,0)	22,1(18,7;39,4)	28,1±14,4	<0,001 ^a
ШУ	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	0,172	
p	0,037 ^b	0,073 ^b	0,001 ^b	0,002 ^b	0,003 ^b	

Примечание: ШУ – Шапиро Уилка, УТТ – умеренно тяжелое течение, ТТ – тяжелое течение, а – критерий Фридмана, b – критерий U-Манна-Уитни.

В дальнейшем были созданы прогностические модели с помощью логистической регрессии с определением отношения шансов, для оценки полученных моделей выполнен ROC анализ (табл. 2).

Таблица 2. Однофакторная логистическая регрессия, ROC – анализ экскреции азота с мочой (г/сут) в первые 5 суток начальной стадии острого панкреатита с предикторами тяжелого течения

день	логистическая регрессия				ROC - анализ						
	p	ОШ	95% интервал для ОШ		p	AUC	95% интервал		порог отсе- чения	Se	Sp
			нижняя граница	верхняя граница			нижняя граница	верхняя граница			
тяжесть заболевания (однофакторные модели)											
1	0,359	1,019	0,979	1,060	0,582	0,540	0,397	0,683	8,86	0,788	0,387
2	0,985	1,000	0,979	1,022	0,757	0,522	0,377	0,668	8,90	0,909	0,226
3	0,010	1,055	1,013	1,098	0,002	0,726	0,602	0,850	18,32	0,758	0,613
4	0,004	1,066	1,021	1,114	0,001	0,738	0,615	0,860	15,57	0,970	0,452
5	<0,001	1,175	1,084	1,273	<0,001	0,881	0,798	0,965	9,91	0,939	0,581
для 3-5	<0,001	1,080	1,051	1,111	<0,001	0,786	0,721	0,850	18,34	0,737	0,710

Примечание: ОШ – отношение шансов, AUC (Area Under Curve) – площадь под кривой, Se – чувствительность, Sp – специфичность.

Из полученных результатов можно сделать вывод, что, начиная с 3 суток показатель экскреции азота с мочой можно использовать в качестве прогностического маркера развития тяжелой формы острого панкреатита. В дальнейшем значения 3-5 суток объединены, созданная модель с определением отношения шансов была проверена ROC анализом. Получены следующие результаты; при значении экскреции азота с мочой >18,34 г/л предполагается высокий риск развития тяжелой формы острого панкреатита. Чувствительность модели при разделяющем указанном значении составила 0,737, а специфичность 0,710.

Таким образом, подтверждается простота заявляемого изобретения, в котором при значении экскреции азота с мочой более 18,34 г/л в сутки прогнозируется высокий риск развития тяжелой формы острого панкреатита. Сущность заявляемого изобретения «Способ прогнозирования тяжелой формы острого панкреатита по экскреции азота с мочой» поясняется: таблицей 2, в которой отражена модель прогноза тяжелого течения острого панкреатита в зависимости от уровня экскреции азота с мочой, г/л рассчитанного для 3-5 суток с момента заболевания. Площадь под полученной ROC-кривой составила 0,786 (95%ДИ: 0,721-0,850). Модель была статистически значимой (p= <0,001). Уровень азота с мочой в точке cut-off было определено как 18,34 г/сут. При значениях больше 18,34 г/сут измеренной на 3-5 сутки с момента заболевания предполагается высокий риск развития тяжелой формы острого панкреатита, при значении экскреции азота с мочой менее 18,34 г/сут измеренной на 3-5 сутки с момента

заболевания, риск развития тяжелой формы острого панкреатита признавался низким. Чувствительность модели при разделяющем указанном значении составила – 73,7%, а специфичность – 71,0%. Полученные результаты иллюстрированы примерами конкретного выполнения заявленного способа

5 Примеры конкретного выполнения заявленного способа.

Пример 1: Пациент 37 лет, рост 1,67 м, вес 65 кг ИМТ 23,3. Поступил в стационар с клиникой острого панкреатита, жалобы на боли опоясывающего характера, тошноту, неоднократную рвоту, амилаза крови 1247 ед/л. Этиология алкогольная. Переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. При поступлении АРАСНЕ II первые
10 сутки – 4 балла, вторые – 6 баллов; SOFA первые сутки – 1 балл, вторые сутки 0 баллов; СРБ – первые сутки 74 мг/л, вторые 184 мг/л. Лейкоцитоз первые сутки – $15,3 \times 10^9 / л$, вторые $18,7 \times 10^9 / л$, гемоглобин первые сутки – 124 г/л, вторые 113 г/л. Лактат первые сутки – 0,8 ммоль/л, вторые – 1,82 ммоль/л. Дренаж брюшной полости на 2 сутки. На 4 сутки нахождения в реанимации и интенсивной терапии переведен в профильное
15 отделение. В позднюю фазу был переведен в ОРИТ, выполнена лапаротомия и дренирование сальниковой сумки, дренирование плевральной полости. В последующем выполнены 3 санрующие операции по удалению секвестров поджелудочной железы. Был переведен на искусственную вентиляцию легких (продолжительность 40 дней). Продолжительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии 43 дня,
20 общее количество дней в стационаре – 52. Смерть на 52 сутки с момента поступления в стационар на фоне прогрессирования полиорганной недостаточности.

Экскреция азота с мочой на 3 сутки 21,1 г/сут.

Пример 2. Пациент 32 года, рост 1,71 м, вес 76 кг, ИМТ 26. Поступил в стационар с клиникой острого панкреатита, жалобы на боли опоясывающего характера, тошноту,
25 неоднократную рвоту, амилаза крови 2149 ед/л. Этиология – поел жирную пищу. Переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. При поступлении АРАСНЕ II первые сутки – 2 балла, вторые – 6 баллов; SOFA первые сутки 1 балл, вторые – 2 балла; СРБ первые сутки – 85 мг/л, вторые – 167 мг/л. Лейкоцитоз первые сутки $14,6 \times 10^9 / л$, вторые – $14,9 \times 10^9 / л$, гемоглобин первые сутки – 152 г/л, вторые – 139 г/л.
30 Лактат первые сутки 1,2 ммоль/л, вторые – 1,66 ммоль/л. Лапароскопическое дренирование брюшной полости на 2 сутки. Переведен в хирургическое отделение на 4 сутки. Стационарное лечение 21 сутки, выписан домой.

Экскреция азота с мочой на 3 сутки 16,7 г/сут.

Пример 3. Пациентка 52 года, рост 1,71 м, вес 89 кг, ИМТ 30,5. Поступил в стационар
35 с клиникой острого панкреатита, жалобы на боли опоясывающего характера, тошноту, неоднократную рвоту, амилаза крови 1184 ед/л. Этиология – желчекаменная болезнь. Переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. Из сопутствующих заболеваний – ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь. При поступлении АРАСНЕ II первые сутки 3 балла, вторые – 12баллов; SOFA первые сутки 0 баллов,
40 вторые – 2 баллов; СРБ первые сутки 168 мг/л, вторые – 173 мг/л. Лейкоцитоз первые сутки $11,3 \times 10^9 / л$, вторые – $17,6 \times 10^9 / л$, гемоглобин первые сутки 148 г/л, вторые – 154 г/л. Лактат первые сутки 3,28 ммоль/л, вторые – 2,07 ммоль/л. Лапароскопическое дренирование брюшной полости на 1 сутки. Переведена в хирургическое отделение на 4 сутки. В позднюю фазу выполнена лапаротомия и дренирование сальниковой сумки,
45 дренирование забрюшинного пространства. В последующем выполнены 8 санрующих операции по удалению секвестров поджелудочной железы. Койко дней в реанимации 20, на ИВЛ 3. На 106 сутки с момента поступления выписана домой.

Экскреция азота с мочой на 3 сутки 43,9 г/сут.

По приведенным примерам прогноз тяжелое течение острого панкреатита по экскреции азота с мочой был точным. Таким образом применение заявляемого изобретения «Способ прогнозирования тяжелой формы острого панкреатита по экскреции азота с мочой» определило возможность на раннем этапе диагностировать высокий риск развития тяжелой формы острого панкреатита. Сам метод несложный для обслуживающего персонала и технически простой способ, который позволяет быстро и точно на 3-5 сутки прогнозировать риск развития тяжелой формы острого панкреатита.

(57) Формула изобретения

Способ прогнозирования тяжелой формы острого панкреатита, включающий определение на 3-5 сутки с момента заболевания мочевины в суточной порции мочи, ммоль/сутки, с последующим расчетом азота, выделенного за сутки с мочой, по формуле: экскреция азота с мочой = экскреция мочевины $\times 0,028$ (80%) + 20% потери азота с мочой с другими соединениями, характеризующийся тем, что при значении экскреции азота с мочой более 18,34 г/сут прогнозируют высокий риск развития тяжелой формы острого панкреатита.