



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
G01N 33/48 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2017113294, 17.04.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
17.04.2017

Дата регистрации:  
07.03.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 17.04.2017

(45) Опубликовано: 07.03.2018 Бюл. № 7

Адрес для переписки:

660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка,  
1, КрасГМУ, Управление инновационной  
деятельности

(72) Автор(ы):

Юрьева Маргарита Юрьевна (RU),  
Винник Юрий Семёнович (RU),  
Салмина Алла Борисовна (RU),  
Теплякова Ольга Валерьевна (RU),  
Козлов Василий Владимирович (RU),  
Митюкова Александра Алексеевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ "КРАСНОЯРСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф.  
ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО  
МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: RU2183423 C2, 20.06.2002.  
RU2554821 C1, 27.06.2015. CN 204959492 U,  
13.01.2016. ОЧИРОВА О.Б. и др. "Оценка  
тяжести отможений в дореактивном  
периоде" Acta Biomedica Scientifica 2008,  
найдено 22.12.2017 из Интернет:  
cyberleninka.ru>Грнти -v-doreaktivnom-  
periode//. МАРАКУЦА Е.В.  
"Патогенетическое обоснование  
дифференцированной лечебной тактики при  
(см. прод.)

## (54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СТЕПЕНИ ОТМОРОЖЕНИЯ В РАННИЕ ПЕРИОДЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к хирургии, и касается прогнозирования степени отможения в ранние периоды. Для этого определяют уровни маркеров эндотелиальной дисфункции в периферической крови пациентов: vWF, CD62E, CD62P, CD62L, VEGF, sPECAM-1,

ИБЛ. Затем по результатам дискриминантного анализа отбирают четыре классификационных признака из числа анализируемых маркеров эндотелиальной дисфункции: vWF, CD62E, VEGF, ИБЛ и разрабатывают линейные дискриминантные функции для трех степеней

отморожения:  $D_1 = -661,460 + 183,983x_1 + 0,035x_2 + 4,512x_3 + 2,293x_4$ ,  $D_2 = -809,738 + 203,976x_1 + 0,120x_2 + 4,959x_3 + 2,817x_4$ ,  $D_3 = -939,803 + 215,563x_1 + 0,232x_2 + 5,923x_3 + 3,595x_4$ , где  $D_j$  - линейная дискриминантная функция,  $D_1$  - для II степени отморожения,  $D_2$  - для III степени отморожения,  $D_3$  - для IV степени отморожения,

$x_1$  - vWF (ЕД/мл),  $x_2$  - CD62E (нг/мл),  $x_3$  - VEGF (пг/мл),  $x_4$  - ИБЛ (%). Степень отморожения определяют по той линейной дискриминантной функции, которая отразит максимальное числовое значение. Способ обеспечивает повышение точности прогнозирования в ранние периоды отморожения, что, в свою очередь, позволяет своевременно осуществлять адекватные лечебные мероприятия. 3 пр.

(56) (продолжение):

отморожениях". Автореф. дис. к.м.н., 2010, найдено 22.12.2017 из Интернет:

dissercat.com>content.obosnovanie.otmorozheniyakh. ZAFREN К. "Frostbite: prevention and initial management". High Alt Med Biol 2013 Mar; 14(1):9-12, реферат, найдено 22.12.2017 из PubMed PMID:23537254.

RU 2646827 CS 1

RU 2646827 CS 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC  
*G01N 33/48* (2006.01)

(21)(22) Application: **2017113294, 17.04.2017**

(24) Effective date for property rights:  
**17.04.2017**

Registration date:  
**07.03.2018**

Priority:

(22) Date of filing: **17.04.2017**

(45) Date of publication: **07.03.2018** Bull. № 7

Mail address:

**660022, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zheleznyaka, 1,  
KrasGMU, Upravlenie innovatsionnoj deyatel'nosti**

(72) Inventor(s):

**Yureva Margarita Yurevna (RU),  
Vinnik Yuriy Semenovich (RU),  
Salmina Alla Borisovna (RU),  
Teplyakova Olga Valerevna (RU),  
Kozlov Vasilij Vladimirovich (RU),  
Mityukova Aleksandra Alekseevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE  
BYUDZHETNOE OBRAZOVATELNOE  
UCHREZHDENIE VYSSHEGO  
OBRAZOVANIYA "KRASNOYARSKIY  
GOSUDARSTVENNYJ MEDITSINSKIY  
UNIVERSITET IMENI PROFESSORA V.F.  
VOJNO-YASENETSKOGO MINISTERSTVA  
ZDRAVOOKHRANENIYA ROSSIJSKOJ  
FEDERATSII" (RU)**

(54) **METHOD OF PREDICTION OF FROSTBITE DEGREE IN EARLY PERIODS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely, surgery, and relates to predicting the degree of frostbite in early periods. To do this, the levels of markers of endothelial dysfunction in the peripheral blood of patients are determined: vWF, CD62E, CD62P, CD62L, VEGF, sPECAM-1, interstitial pulmonary disease. Then, according to the results of the discriminant analysis, four classification criteria are selected from among the analyzed markers of endothelial dysfunction: vWF, CD62E, VEGF, interstitial pulmonary disease and develop linear discriminant functions for three degrees of frostbite:  $D_1 = -661.460 + 183.983x_1 + 0.035x_2 + 4.512x_3 + 2.293x_4$ ,

$D_2 = -809.738 + 203.976x_1 + 0.120x_2 + 4.959x_3 + 2.817x_4$ ,  
 $D_3 = -939.803 + 215.563x_1 + 0.232x_2 + 5.923x_3 + 3.595x_4$ ,  
where  $D_j$  – linear discriminant function,  $D_1$  – for the second degree of frostbite,  $D_2$  – for the third degree of frostbite,  $D_3$  – for IV degree of frostbite,  $x_1$  – vWF (U/ml),  $x_2$  – CD62E (ng/ml),  $x_3$  – VEGF (pg/ml),  $x_4$  – IBL (%). Degree of frostbite is determined by the linear discriminant function that reflects the maximum numerical value.

EFFECT: method provides an increase in the accuracy of prediction in the early frostbite periods, which in turn allows for timely implementation of adequate therapeutic measures.

1 cl, 3 ex

RU 2 646 827 C1

RU 2 646 827 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к хирургии, и может быть использовано для прогнозирования глубины отморожения в ранние периоды травмы.

Известен способ раннего прогноза глубины отморожения тканей на пальцах кисти, заключающийся в том, что больному выполняют кожную электротермометрию кончика пострадавшего пальца в течение 6-12 часов с момента получения локальной холодовой травмы. Зарегистрированное температурное значение сопоставляют с полученными ранее данными динамики температуры отмороженных тканей с различной степенью тяжести, на основании чего определяют глубину отморожения пальцев кисти пострадавшего ( $I=+32,3\pm 0,4^{\circ}\text{C}$ ;  $II=+28,9\pm 0,6^{\circ}\text{C}$ ;  $III=+26,2\pm 0,7^{\circ}\text{C}$ ;  $IV=+22,0\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ) [Патент РФ №2183423; А61В 5/01, Бюл. №17, 20.06.2002 г.]. Данный способ позволяет достоверно дифференцировать между собой различные степени отморожения в ранние периоды травмы, однако актуален только при отморожениях пальцев кистей.

Существует способ определения тяжести холодовой травмы в ранние периоды, разработанный Рыбдыловым Д.Д., суть которого заключается в подсчете ИТО (индекса тяжести отморожения), по результатам которого пострадавшему присваивают ту или иную степень тяжести. Данный способ актуален для пациентов, у которых на фоне общего переохлаждения имеется локальное криповреждение. У больных с холодовой травмой легкой степени ИТО не превышал 40 единиц; при травме средней тяжести значения диагностического критерия находятся в интервале 41-80 единиц; при тяжелой травме - в интервале 81-120 единиц; при значениях ИТО более 120 единиц пациенту присваивалась крайне тяжелая степень холодовой травмы [Рыбдылов Д.Д. Диагностика и лечение местной холодовой травмы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.22 / Рыбдылов Данзан Доржиевич. - Иркутск, 2004. - 25 с.]. Данный способ, направленный на комплексную оценку состояния больного, удобен в практическом использовании и позволяет прогнозировать исход лечения пострадавших с холодовой травмой. Однако на основании его использования не представляется возможным диагностировать степень локальной холодовой травмы.

Известен другой способ диагностики степеней тяжести криповреждения, основанный на определении коэффициента активности синотоксических программ адаптации (КАСПА) по формуле

$$\text{КАСПА} = \frac{A_{\text{ат-III}} + A_{\text{аоа}} + C_{\text{ах}} + C_{\text{IgM}}}{C_{\alpha_2\text{-MГ}} + C_{\text{мда}} + C_{\text{кх}} + C_{\text{IgA}}},$$

где  $A_{\text{ат-III}}$  - относительная активность антитромбина III, %;  $A_{\text{аоа}}$  - относительная общая антиокислительная активность плазмы, %;  $C_{\text{ах}}$  - относительная концентрация ацетилхолина в крови, нмоль/л;  $C_{\text{IgM}}$  - относительная концентрация иммуноглобулинов М в крови;  $C_{\alpha_2\text{-MГ}}$  - относительная концентрация  $\alpha_2$ -макроглобулина, мкмоль/л;  $C_{\text{мда}}$  - относительная концентрация малонового диальдегида, мкмоль/л;  $C_{\text{кх}}$  - относительная концентрация катехоламинов, мкг/л;  $C_{\text{IgA}}$  - относительная концентрация иммуноглобулинов А, мкмоль/л.

У практически здоровых лиц коэффициент активности синотоксических программ адаптации составляет 1,0-1,05. При легкой степени местного холодового повреждения КАСПА колеблется в пределах от 1,06 до 1,2; при средней степени отморожения - от 1,21 до 1,5, при тяжелой - менее 0,9 [Патент РФ №2196994; G01N 33/86, Бюл. №2, 20.01.2003 г.]. Данный способ позволяет провести диагностику степени криповреждения, отражающую общее функциональное состояние организма. Однако он является относительно сложным в использовании, т.к. для оценки степени отморожения, с

помощью анализируемого способа, требуется определение восьми параметров по различным методикам.

5 Существует способ оценки степени локальной холодовой травмы в раннем реактивном периоде, основанный на вычислении коэффициента степени отморожения (КСО), равного произведению значений аспартаминотрансферазы и индекса блеббинга лимфоцитов. При значениях КСО с 3,96 до 7,7 усл. ед. прогнозируют II степень локальной холодовой травмы, с 7,7 до 17,4 усл. ед. - III степень, более 17,4 усл. ед. - IV. Данный способ является малозатратным и технически несложным в исполнении, однако точность диагностики степени локальной холодовой травмы составляет 90% [Патент РФ №2554821; G01N 33/48, Бюл. №18, 27.06.2015 г.].

10 Задача предлагаемого способа: повысить точность прогнозирования степени отморожения в ранние периоды.

Поставленную задачу решают с помощью разработанных линейных дискриминантных функций для каждой степени отморожения.

15 Линейная дискриминантная функция для второй степени отморожения:

$$D_1 = -661,460 + 183,983x_1 + 0,035x_2 + 4,512x_3 + 2,293x_4$$

Линейная дискриминантная функция для третьей степени отморожения:

$$D_2 = -809,738 + 203,976x_1 + 0,120x_2 + 4,959x_3 + 2,817x_4$$

20 Линейная дискриминантная функция для четвертой степени отморожения:

$$D_3 = -939,803 + 215,563x_1 + 0,232x_2 + 5,923x_3 + 3,595x_4$$

где

$D_j$  - линейная дискриминантная функция

$x_1$  - фактор фон Виллебранда (vWF, ЕД/мл)

25  $x_2$  - E-selectin (CD62E, нг/мл)

$x_3$  - сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF, пг/мл)

$x_4$  - индекс блеббинга лимфоцитов (ИБЛ, %)

30 После подстановки коэффициентов уровней выделенных маркеров эндотелиальной дисфункции (vWF, CD62E, VEGF и ИБЛ) у пациентов с локальной холодовой травмой в ранние периоды в дискриминантные уравнения производят вычисление значения функции. Анализируемый клинический случай может быть отнесен к той степени отморожения, для которой дискриминантная функция примет максимальное значение.

35 Способ осуществляют следующим образом. У пациентов с локальной холодовой травмой в ранние периоды определяли уровни маркеров эндотелиальной дисфункции: vWF, CD62E, CD62P, CD62L, VEGF, sPECAM-1 и ИБЛ в периферической крови. Для оценки набора маркеров, позволяющих прогнозировать степень отморожения, был использован дискриминантный анализ, по результатам которого было отобрано четыре классификационных признака: vWF, CD62E, VEGF и ИБЛ. Разработаны линейные модели дискриминантной функции, включающие в себя классификационные признаки, характеризующие различные степени отморожения.

Линейная дискриминантная функция для второй степени отморожения:

$$D_1 = -661,460 + 183,983x_1 + 0,035x_2 + 4,512x_3 + 2,293x_4$$

Линейная дискриминантная функция для третьей степени отморожения:

45  $D_2 = -809,738 + 203,976x_1 + 0,120x_2 + 4,959x_3 + 2,817x_4$

Линейная дискриминантная функция для четвертой степени отморожения:

$$D_3 = -939,803 + 215,563x_1 + 0,232x_2 + 5,923x_3 + 3,595x_4$$

где

$D_j$  - линейная дискриминантная функция

$x_1$  - фактор фон Виллебранда (vWF, ЕД/мл)

$x_2$  - E-selectin (CD62E, нг/мл)

5  $x_3$  - сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF, пг/мл)

$x_4$  - индекс блеббинга лимфоцитов (ИБЛ, %)

После чего в разработанные линейные дискриминантные функции осуществляли подстановку коэффициентов уровней маркеров эндотелиальной дисфункции для вычисления значения каждой функции. Прогнозируемый случай может быть отнесен  
10 к той степени локальной холодовой травмы, для которой дискриминантная функция примет максимальное значение.

Клинический пример №1.

Больной П., 53 года (медицинская карта №55), доставлен бригадой скорой медицинской помощи 04.01.2013 г. в приемное отделение Красноярской межрайонной  
15 клинической больницы №7. Стопы гиперемированы, отечны, отмечается наличие множественных булл с серозно-геморрагическим отделяемым. При пальпации прохладные на ощупь, чувствительность снижена. При поступлении выставлен диагноз: Отморожение обеих стоп III-IV степени, ранний реактивный период. Больной госпитализирован в хирургическое отделение №2.

20 У пострадавшего был проведен забор периферической крови для оценки содержания выделенных маркеров. По результатам проведенных исследований было установлено, что уровень vWF в периферической крови составил 1,481 ЕД/мл, CD62E - 95,5 нг/мл, VEGF - 268 пг/мл, ИБЛ - 23,4%. При подстановке полученных коэффициентов в линейные дискриминантные функции были получены следующие значения.

25 Линейная дискриминантная функция для II степени отморожения:

$$D_1 = -661,460 + 183,983 * 1,481 + 0,035 * 95,5 + 4,512 * 268 + 2,293 * 23,4 = 877,236$$

Линейная дискриминантная функция для III степени отморожения:

$$D_2 = -809,738 + 203,976 * 1,481 + 0,120 * 95,5 + 4,959 * 268 + 2,817 * 23,4 = 898,742$$

30 Линейная дискриминантная функция для IV степени отморожения:

$$D_3 = -939,803 + 215,563 * 1,481 + 0,232 * 95,5 + 5,923 * 268 + 3,595 * 23,4 = 1073,086$$

При подсчете максимальное значение получено для функции  $D_3 = 1073,086$ , что позволяет прогнозировать четвертую степень отморожения у обследуемого больного.

После госпитализации было назначено базисное лечение, включающее инфузионную  
35 терапию, антикоагулянты, дезагреганты, спазмолитики, антибиотики, противовоспалительные препараты, перевязки. 13.01.2013 выполнены ампутации стоп по Шарпу. Больной выписан 30.01.2013 с заключительным клиническим диагнозом: Отморожение обеих стоп IV степени.

Клинический пример №2.

40 Больной П., 41 год (медицинская карта №31), обратился в приемное отделение Красноярской межрайонной клинической больницы №7 02.01.2013 г. в состоянии алкогольного опьянения, после длительного нахождения на улице без перчаток. При осмотре кисти бледные, холодные на ощупь, чувствительность отсутствует. Был выставлен диагноз: Отморожение кистей, дореактивный период. Алкогольное опьянение.  
45 Пострадавший госпитализирован в хирургическое отделение №2.

После определения уровней необходимых маркеров эндотелиальной дисфункции в крови пострадавшего и подстановки их в разработанные линейные дискриминантные функции были получены следующие значения: для  $D_1 = 669,05$ ; для  $D_2 = 661,624$ ; для

$D_3=634,78$ . Наибольшее значение зафиксировано для  $D_1$ , что характеризует принадлежность данного поражения ко второй степени локальной холодовой травмы.

В стационаре больному было назначено стандартное лечение. На фоне проводимой терапии произошло формирование поверхностных некрозов, которые впоследствии отторглись. Продолжительность госпитализации составила 9 койко-дней.

Заключительный диагноз: Отморожение пальцев кистей II степени.

Клинический пример №3.

Пострадавший Г., 48 лет (медицинская карта №966), поступил в Красноярскую межрайонную клиническую больницу №7 07.03.2013 г. При осмотре, левая кисть отечна, гиперемирована, в области пальцев отмечается наличие булл с серозно-геморрагическим содержимым. Больной госпитализирован в хирургическое отделение №2 с диагнозом: Отморожение кисти слева II-III степени.

После проведенных лабораторных исследований значений маркеров и подстановки их в дискриминантные функции были получены следующие значения: для  $D_1=726, 256$ ; для  $D_2=868,727$ ; для  $D_3=798,431$ . Максимальное значение получено для функции  $D_2$ , что позволяет отнести анализируемый случай к третьей степени отморожения.

На фоне проводимой базисной терапии у больного в области пальцев левой кисти сформировались участки сухого некроза; выполнена некрэктомия. Больной выписан 21.03.2013 г. с заключительным клиническим диагнозом: Отморожение пальцев левой кисти III степени.

Оценка степени отморожения в ранние периоды с помощью применения разработанных линейных дискриминантных функций, классификационными признаками которых являются маркеры эндотелиальной дисфункции (vWF, CD62E, VEGF, ИБЛ), позволяет повысить точность прогнозирования до 97,5%.

#### (57) Формула изобретения

Способ прогнозирования степени отморожения в ранние периоды, включающий определение уровней маркеров эндотелиальной дисфункции в периферической крови пациентов: vWF, CD62E, CD62P, CD62L, VEGF, sPECAM-1, ИБЛ и использование дискриминантного анализа, по результатам которого отбирают четыре классификационных признака из числа анализируемых маркеров эндотелиальной дисфункции: vWF, CD62E, VEGF, ИБЛ и разрабатывают линейные дискриминантные функции для трех степеней отморожения:

$$D_1 = -661,460 + 183,983x_1 + 0,035x_2 + 4,512x_3 + 2,293x_4 \quad (1),$$

$$D_2 = -809,738 + 203,976x_1 + 0,120x_2 + 4,959x_3 + 2,817x_4 \quad (2),$$

$$D_3 = -939,803 + 215,563x_1 + 0,232x_2 + 5,923x_3 + 3,595x_4 \quad (3),$$

где

$D_j$  - линейная дискриминантная функция,  $D_1$  - для II степени отморожения,  $D_2$  - для III степени отморожения,  $D_3$  - для IV степени отморожения,

$x_1$  - vWF (ЕД/мл),

$x_2$  - CD62E (нг/мл),

$x_3$  - VEGF (пг/мл),

$x_4$  - ИБЛ (%);

после подстановки коэффициентов уровней маркеров проводят вычисление значения для каждой функции, степень отморожения определяют по той линейной дискриминантной функции, которая отразит максимальное числовое значение.