



УКРАЇНА

(19) UA (11) 8946 (13) U

(51) 7 A61B8/12

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЕФЕКТУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ВОВЧАКОВИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

1

(21) u200504618

(22) 17.05.2005

(24) 15.08.2005

(46) 15.08.2005, Бюл. № 8, 2005 р.

(72) Дядик Олена Олександрівна, Ракитська Ірина Валеріївна, Лях Юрій Єремієвич, Гур'янов Віталій Григорович, Дядик Іван Олександрович, Зуауї Мохамед Хельмі

(73) ДОНЕЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО

(57) Спосіб прогнозування терапевтичного ефекту при лікуванні хворих на вовчаковий гломерулонефрит, що включає визначення клінічних показників, який відрізняється тим, що додатково визначають морфологічні показники, відбирають та оцінюють найбільш інформативні, такі як вираженість гломерулярної клітинної проліферації, «дротяні петлі», клітинні півмісяці, характер клітинної інфільтрації стромі, поширеність клітинної інфіль-

2

трації стромі, фібриноїдний некроз у стінці судин, тривалість захворювання до початку терапії, які вводять у комп'ютер, та за програмою, заснованою на дискримінантній функції:

$$Y = -0,023X_1 - 0,094X_2 - 0,037X_3 + 0,034X_4 - 0,017X_5 - 0,033X_6 + 0,417X_7 - 0,26,$$
де X_1 - вираженість гломерулярної клітинної проліферації, X_2 - «дротяні петлі», X_3 - клітинні півмісяці, X_4 - характер клітинної інфільтрації стромі, X_5 - поширеність клітинної інфільтрації стромі, X_6 - фібриноїдний некроз у стінці судин, X_7 - тривалість захворювання до початку терапіїскладають при значенні $Y \geq 0,51$ - негативний, а при значенні $Y < 0,51$ - позитивний прогноз терапевтичного ефекту.

Спосіб, що заявляється, належить до медицини, а саме до терапії та нефрології та може бути використаний для оцінки прогнозу терапевтичного ефекту при лікуванні хворих вовчаковим гломерулонефритом у будь-якому нефрологічному та ревматологічному відділенні, у яких є комп'ютер.

Відомо спосіб прогнозування терапевтичного ефекту при лікуванні хворих вовчаковим гломерулонефритом [1] шляхом діагностики, лікування та оцінки терапевтичного ефекту, при цьому оцінку ефективності терапевтичного лікування виконують за показниками крові, такими як зміни вмісту Т- і В-лімфоцитів.

Недоліком відомого способу є те, що прогноз терапевтичного ефекту оцінюють лише за клінічними показниками, що не дає можливості диференціювати форму вовчакового гломерулонефриту та важкість ниркового ураження у конкретного хворого, які визначають результат лікування. Тобто, якщо при одних формах захворювання терапевтичний ефект буде позитивним, то при інших - негативним.

Найбільш близьким за технічною суттєвістю до

способу, що заявляється, є спосіб прогнозування терапевтичного ефекту при лікуванні хворих вовчаковим гломерулонефритом [2] шляхом визначення клінічних показників.

Недоліком відомого способу є те, що обстеження проводять тільки за клінічними показниками - результатами аналізу крові, а ефективність терапевтичного ефекту визначають тільки після проведення чергового етапу лікування, схему якого та препарати підбирають на підставі фактично проведеного лікування, що іноді призводить до негативних результатів.

В основу корисної моделі поставлена задача створення способу прогнозування терапевтичного ефекту при лікуванні хворих вовчаковим гломерулонефритом шляхом визначення у комплексі клінічних і морфологічних показників, та на їх підставі за величиною дискримінантної функції прогнозування ефекту терапії, що надає можливість визначення різних морфологічних форм вовчакового гломерулонефриту, що дозволяє запобігти вірогідних помилок при проведенні лікування.

Сутність способу, що заявляється, полягає в

(13) U

(11) 8946

(19) UA

тому, що прогнозування терапевтичного ефекту при лікуванні хворих вовчаковим гломерулонефритом виконують шляхом визначення клінічних та морфологічних показників з наступним відбором та оцінкою найбільш інформативних, таких як вираженість гломерулярної клітинної проліферації, «дротяні петлі», клітинні полумісяці, характер клітинної інфільтрації стромы, поширеність клітинної інфільтрації стромы, фібриноїдний некроз у стінці судин, тривалість захворювання до початку терапії, які вводять у комп'ютер та за програмою, заснованою на обчисленні дискримінантної функції Y за формулою

$$Y = -0,023X_1 - 0,094X_2 - 0,037 X_3 + 0,034 X_4 - 0,017 X_5 - 0,033 X_6 + 0,417 X_7 - 0,26,$$

де X_1 - вираженість гломерулярної клітинної проліферації,

X_2 - «дротяні петлі»,

X_3 - клітинні полумісяці,

X_4 - характер клітинної інфільтрації стромы,

X_5 - поширеність клітинної інфільтрації стромы,

X_6 - фібриноїдний некроз у стінці судин,

X_7 - тривалість захворювання до початку терапії

складають при значенні $Y \geq 0,51$ - негативний, а при значенні $Y < 0,51$ - позитивний прогноз терапевтичного ефекту.

Новим у способі, що заявляється, є те, що додатково визначають морфологічні показники, відбирають та оцінюють найбільш інформативні, такі як вираженість гломерулярної клітинної проліферації, «дротяні петлі», клітинні полумісяці, характер клітинної інфільтрації стромы, поширеність клітинної інфільтрації стромы, фібриноїдний некроз у стінці судин, тривалість захворювання до початку терапії, які вводять у комп'ютер та за програмою, заснованою на дискримінантній функції

$$Y = -0,023X_1 - 0,094X_2 - 0,037 X_3 + 0,034 X_4 - 0,017 X_5 - 0,033 X_6 + 0,417 X_7 - 0,26,$$

де X_1 - вираженість гломерулярної клітинної проліферації,

X_2 - «дротяні петлі»,

X_3 - клітинні полумісяці,

X_4 - характер клітинної інфільтрації стромы,

X_5 - поширеність клітинної інфільтрації стромы,

X_6 - фібриноїдний некроз у стінці судин,

X_7 - тривалість захворювання до початку терапії

складають при значенні $Y \geq 0,51$ - негативний, а при значенні $Y < 0,51$ - позитивний прогноз терапевтичного ефекту.

Спосіб реалізують наступним чином. При наданості у пацієнта вовчакового гломерулонефриту у стаціонарі проводять прижиттєве морфологічне дослідження нирок (ПМДН) та визначають морфологічні показники, відбирають та оцінюють з них найбільш інформативні, такі як вираженість гломерулярної клітинної проліферації, «дротяні петлі», клітинні полумісяці, характер клітинної інфільтрації стромы, поширеність клітинної інфільтрації стромы, фібриноїдний некроз у стінці судин, тривалість захворювання до початку терапії, які вводять у комп'ютер та за програмою, заснованою на дискримінантній функції, складають при значенні

$Y \geq 0,51$ - негативний, а при значенні $Y < 0,51$ - позитивний прогноз терапевтичного ефекту.

Оцінку показників проводять наступним чином. X_1 - вираженість гломерулярної клітинної проліферації: 0 - нет, 1 - слабка, 2 - помірна, 3 - виражена; X_2 - «дротяні петлі»: 0 - немає, 1 - є; X_3 - клітинні полумісяці: 0 - немає, 1 - до 1/3, 2 - від 1/3 до 2/3, 3 - 2/3 кола клубочку та більше; X_4 - характер клітинної інфільтрації стромы: 0 - немає, 1 - лімфогістіоцитарний, 2 - лімфогістіоцитарний з плазматичними клітинами, 3 - лімфогістіоцитарний з плазматичними клітинами, поліморфноядерними лейкоцитами, каріорексисом, 4 - лімфоцитарний інфільтрат; X_5 - поширеність клітинної інфільтрації стромы: 0 - немає, 1 - осередкова, 2 - дифузна; X_6 - фібриноїдний некроз у стінці судин: 0 - немає, 1 - є; X_7 - тривалість захворювання до початку терапії: 1 - до 3-х міс., 2 - від 3 міс до 1 року, 3 - більш ніж 1 рік.

Приклад 1

Хвора К., 35 років, історія хвороби № 1210.

Діагноз: системний червоний вовчак, підгострий перебіг з ураженням шкіри, суглобів (артралгії), з ураженням серця (коронарит, стенокардія напруги ФК II, тахікардія, екстрасистолічна аритмія, Н1), лімфаденопатією. Вовчаковий гломерулонефрит, активний з нефротичним синдромом, зниження концентраційної функції нирок рівня ниркової недостатності II. Вторинна артеріальна гіпертензія.

У стаціонарі хворій проведено ПМДН. При морфологічному дослідженні виявлено у препараті 12 клубочків, у них виражена гломерулярна клітинна проліферація - $X_1=3$ (нерівномірна дифузна проліферація мезангіальних та ендотеліальних клітин), осередки фібриноїдного некрозу, каріорексис, гематоксилінові тілця, поліморфноядерні лейкоцити, слабе осередкове збільшення мезангіального матриксу. Має місце різке утовщення стінок деяких капілярів клубочків внаслідок субендотеліальної депозиції імунних комплексів у вигляді «дротяних петель» $X_2=1$, у просвіті яких визначаються гіалінові та фібринові тромби. У 5 клубочках наявні точкові зрощення капілярів з капсулою Боумена, у просвіті капсули - фібрин, а в 2 - епітеліальні полумісяці, що займали до 1/3 кола, тобто $X_3=1$. У канальцях відзначались виражені дистрофічні зміни у вигляді гіаліново-крапельної та вакуольної дистрофії, некрозу групи клітин. У стромі, переважно перигломерулярно, виражені осередкові лімфогістіоцитарні інфільтрати, тобто $X_4=1$, з плазматичними клітинами, одиничними еозинофілами, каріорексисом, тобто $X_5=3$, у стінці деяких дрібних артерій - мукоїдне та фібриноїдне набухання з ділянками фібриноїдного некрозу, нерівномірна проліферація ендотелію, інфільтрати у стінці судин не визначаються, тобто $X_6=0$. Після першопочаткової оцінки клінічних та морфологічних показників хвора отримувала патогенетичну терапію. Тривалість захворювання до початку терапії більш ніж 1 рік, тобто $X_7=3$. Патогенетична терапія включала пероральний прийом Преднизолону у першопочатковій дозі 40мг/добу з наступним зменшенням її через 6-8 тижнів до 10-15мг/добу та Циклофосфану у дозі 2мг/кг маси

тіла/добу. Тривалість патогенетичної терапії - 8 місяців. Поступово зникали екстрауренальні прояви захворювання, зменшилась та зникла протеїнурія, знизився АТ, нормалізувались показники азотемії, зникли прояви нефротичного синдрому, виконано повторне ПМДН.

Відібрані найбільш значимі для прогнозування показники та введені у програму. При введенні даних у програму прогнозовано позитивний терапевтичний ефект. $Y=0,043$, тобто менше ніж 0,51, що свідчить про виражений позитивний ефект проведеної терапії. Досягнуто повну ремісію стану.

Приклад 2

Хвора У., 22 роки, історія хвороби № 717.

Діагноз: системний червоний вовчак, активність 2 ст., з ураженням суглобів, шкіри, з алопецією, з ураженням печінки, лімфаденопатією. Вовчаковий гломерулонефрит, активний без нефротичного синдрому, без ХПН.

У клініці пацієнтці проведено ПМДН. При морфологічному дослідженні виявлено у препараті 10 клубочків, у 6 з них помірна гломерулярна клітинна проліферація - $X_1=2$ (нерівномірна дифузна проліферація мезангіальних та ендотеліальних клітин), у 2 клубочках осередки фібриноїдного некрозу, утовщення окремих периферичних капілярних петель («дротяні петлі» відсутні, тобто $X_2=0$), каріорексис, осередкове утовщення та розщиплення базальних мембран капілярів клубочків. Має місце осередкове виражене збільшення мезангіального матриксу. У 3 клубочках - лінійні до $\frac{1}{2}$ периметру клубочку зрощення периферичних капілярних петель з капсулою, клітинні полумісяці відсутні, тобто $X_3=0$, у 1 клубочку - сегментарний гломерулосклероз. У епітелії каналців помірно виражені дистрофічні зміни та некроз одиничних клітин. Спостерігається зникнення щіткової кайми понад невеликими групами клітин. У просвіті каналців - гіалінові циліндри. У стромі - осередкові, тобто $X_5=1$, помірно виражені лімфогістіоцитарні з одиничними плазматичними клітинами інфільтрати, тобто $X_4=2$. У судинах - мукоїдне та фібриноїдне набухання, інфільтрати у стінках судин не ви-

значаються, тобто $X_6=0$. Після першопочаткової оцінки клініко-лабораторних та морфологічних показників хвора отримувала патогенетичну терапію. Тривалість захворювання до початку терапії складала більш ніж 1 рік, тобто $X_7=3$. Терапія включала пероральний прийом Преднізолону у першопочатковій дозі 40мг/добу з наступним зменшенням її через 6-8 тижнів до 10-15мг/добу та Циклофосфану у дозі 2мг/кг маси тіла/добу. Тривалість патогенетичної терапії - 8 місяців, після чого проводилась оцінка клініко-лабораторних показників. Незважаючи на тривалу патогенетичну терапію у пацієнтки через 8 місяців спостерігалось підвищення артеріального тиску до 145/95мм рт.ст., наростали показники азотемії (креатинін - 0,16ммоль/л, сечовина - 12,9ммоль/л), протеїнурія зберігалась на попередньому рівні (1,7г/л). Виконано повторне ПМДН. Після проведення патогенетичної терапії клінічна ремісія не досягалась та розвилось погіршення перебігу вовчакового гломерулонефриту.

Відібрані найбільш значимі для прогнозування показники та введені у програму. При введенні даних у програму прогнозовано негативний терапевтичний ефект - погіршення перебігу вовчакового гломерулонефриту. $Y=0,970$, тобто більше ніж 0,51, що свідчить про відсутність ефекту проведеної терапії. Відсутність терапевтичного ефекту, а с часом й погіршення перебігу вовчакового гломерулонефриту ми спостерігали клінічно.

Використання способу, що заявляється, дає можливість визначення різних морфологічних форм вовчакового гломерулонефриту, скласти прогноз терапевтичного ефекту, що дозволяє запобігти помилкам при проведенні лікування.

Література.

1. Пат. №31946 А Україна МКВ А61N 1/42 Спосіб лікування хронічного гломерулонефриту.
2. Пат. № 37699 А Україна МКВ G01N 33/48, 33/49, A61B 10/00 Спосіб оцінки ефективності терапії нефротичної форми хронічного гломерулонефриту.

