



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105077** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
G01N 33/48 (2006.01)
A61B 5/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 05735	(72) Винахідник(и): Рибальська Алла Петрівна (UA), Третяк Наталія Миколаївна (UA), Федоровська Олена Олексіївна (UA), Мельник Олена Анатоліївна (UA), Немировська Людмила Миколаївна (UA), Скачкова Надія Костянтинівна (UA), Антомонов Михайло Юрійович (UA), Басова Ольга Василівна (UA), Горяїнова Надія Валеріївна (UA), Перехрестенко Тетяна Петрівна (UA), Кисельова Олена Анатоліївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 11.06.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.03.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.03.2016, Бюл.№ 5	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГІЇ ТА ТРАНСФУЗІОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ", вул. М. Берлінського, 12, м. Київ, 04060 (UA)

(54) СПОСІБ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ ТА ХРОНІЧНІ МІЄЛОПРОЛІФЕРАТИВНІ НЕОПЛАЗІЇ

(57) Реферат:

Спосіб ранньої діагностики інфекційно-запальних ускладнень у хворих на гострі та хронічні мієлопроліферативні неоплазії шляхом визначення у периферичній крові кількості лейкоцитів і тромбоцитів, у зіві - стрептококів й ентерококів, причому діагностику проводять в автоматизованому режимі за формулою:

$$P = \frac{Y_1}{Y_0 + Y_1} \cdot 100,$$

де: P - показник наявності ІЗУ (%); Y_0, Y_1 - величини функцій y_0, y_1 за відповідних значень показників кількості лейкоцитів (L), тромбоцитів (Tr), стрептококів (S), ентерококів (E), що їх визначають, відповідно,

• для хворих на ГМЛ: $y_0 = -2,108 + 0,013L + 0,007Tr + 0,295S + 0,599E$;

$y_1 = -2,183 + 0,022L + 0,003Tr + 0,651S + 0,594E$;

• для хворих на ХМЛ: $y_0 = -4,003 - 0,013L + 0,006Tr + 1,542S + 0,863E$;

$y_1 = -4,302 + 0,048L + 0,001Tr + 0,710S + 1,115E$,

та при значенні $P \geq 60,0\%$ констатують наявність інфекційно-запального процесу.

UA 105077 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема може бути використана в онкогематології для покращання діагностики інфекційно-запальних ускладнень (ІЗУ) у хворих на гостру (ГМЛ) та хронічну (ХМЛ) лейкемію мієлоїдного походження.

Незважаючи на значні досягнення в лікуванні хворих на мієлопроліферативні неоплазії, проблема ІЗУ залишається актуальною, оскільки ризик розвитку інфекційних процесів підвищується зі зростанням кількості курсів цитостатичної терапії, що призводить, з одного боку, до нейтропенії, з іншого - відбувається ушкодження слизової оболонки кишечника та міграція мікроорганізмів аутофлори до інших біотопів. Особливістю ІЗУ у хворих з нейтропенією є мізерність клінічних симптомів із відсутністю ознак тканинного запалення, тоді як єдиним проявом інфекційного процесу є температурна реакція. У той же час навіть невелика затримка застосування антиінфекційних препаратів значно погіршує прогноз лікування. За таких умов важливого значення набуває своєчасна діагностика ІЗУ.

Відомий спосіб ранньої діагностики інфекції у хворих на гострий мієлоїдний лейкоз, за яким визначають температуру тіла, кількість лейкоцитів і бластних клітин, вміст С-реактивного білка. Недоліком є застосування кількох діагностичних показників, використання способу тільки для хворих на гостру мієлоїдну лейкемію.

Іншим є спосіб діагностики професійного бронхіту, який включає визначення імунологічних показників у сироватці крові, ступінь фізичного навантаження, якість життя хворих, їх професійну приналежність, за якими обчислюють сумарний індекс, за відповідних значень якого встановлюють необструктивну форму професійного бронхіту. Недоліком способу є застосування багатьох різних параметрів для діагностики інфекційного процесу у практично здорових осіб внаслідок їх професійної діяльності.

Спосіб диференційної діагностики справжньої поліцитемії й вторинних еритроцитозів пропонує алгоритм та логлінійну математичну модель для розмежування симптоматичного та неопластичного еритроцитозів, проте цей спосіб не стосується виявлення інфекційних ускладнень, що часто реєструються у пацієнтів гематологічного профілю, зокрема, у хворих на гострі та хронічні мієлопроліферативні неоплазії.

Найближчим аналогом є спосіб, що базується на визначенні у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію під час індукції ремісії комплексу мікробіологічних, гематологічних та імунологічних показників - кількості стрептококів й ентерококів у носовій порожнині та/чи зіві, рівня лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів у периферичній крові, показника протиінфекційного імунітету - завершальної фази фагоцитозу. Недоліками є: прогнозування інфекційних ускладнень застосовують тільки для хворих на гостру лейкемію; показники визначають у певний період захворювання; використовують багато факторів, за умови збігу двох із них або більше прогнозують ризик розвитку ІЗУ.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб діагностики ІЗУ, що виключає суб'єктивний фактор діагностичної оцінки стану хворого, базується на невеликій кількості інформативних показників, на базі яких розраховано математичну модель, що працює в автоматизованому режимі.

Поставлена задача вирішується тим, що за класичними методами визначають кількість лейкоцитів і тромбоцитів у периферичній крові хворих, титри ентерококів і стрептококів у зіві та в автоматизованому режимі діагностують інфекційно-запальні ускладнення за формулою:

$$P = \frac{Y_1}{Y_0 + Y_1} \cdot 100 \cdot$$

де: P - показник наявності ІЗУ (%); Y_0, Y_1 - величини функцій y_0, y_1 за відповідних значень показників:

- для хворих на ГМЛ: $y_0 = -2,108 + 0,013L + 0,007Tr + 0,295S + 0,599E$;
 $y_1 = -2,183 + 0,022L + 0,003Tr + 0,651S + 0,594E$;
- для хворих на ХМЛ: $y_0 = -4,003 - 0,013L + 0,006Tr + 1,542S + 0,863E$;
 $y_1 = -4,302 + 0,048L + 0,001Tr + 0,710S + 1,115E$,

де: y_0 - класифікаційна функція для хворих без ІЗУ; y_1 - класифікаційна функція для хворих за наявності ІЗУ; L - кількість лейкоцитів (абс); Tr - кількість тромбоцитів (абс); S - титр (кількість колонієутворюючих одиниць в 1 мл, КУО/мл) стрептококів у зіві (Ig); E - титр (КУО/мл) ентерококів у зіві (Ig). При значенні показника $P \geq 60,0\%$ діагностують наявність інфекційно-запального процесу.

Приклад 1. Хвора К. (ГМЛ). Визначено показники:
 $L = 0,2$ (кількість лейкоцитів у периферичній крові = $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$);
 $Tr = 28$ (кількість тромбоцитів у периферичній крові = $28 \cdot 10^9/\text{л}$)
 $S = 4$ (титр стрептококів у зіві = 10^4 КУО/мл);

$E=3$ (титр ентерококів у зіві = 10^3 КУО/мл);
 $y_0=-2,108+0,013 \cdot 0,2+0,007 \cdot 28+0,295 \cdot 4+0,599 \cdot 3=1,0676$;
 $y_1=-2,183+0,022 \cdot 0,2+0,003 \cdot 28+0,651 \cdot 4+0,594 \cdot 3=2,2914$;

$$P = \frac{2,2914 \cdot 100}{1,0676 + 2,2914} = 68,22\%$$

5 Результат: наявність інфекційно-запального ускладнення у хворої К. було діагностовано з вірогідністю 68,22 %, що підтверджено даними історії хвороби (гостра лівостороння пневмонія, загострення хронічного бронхіту).

Приклад 2. Хворий Н. (ХМЛ). Визначено показники:

$L=0,65$ (кількість лейкоцитів у периферичній крові = $0,65 \cdot 10^9$ /л);

10 $Tg=3$ (кількість тромбоцитів у периферичній крові = $3 \cdot 10^9$ /л);

$S=2$ (титр стрептококів у зіві = 10^2 КУО/мл);

$E=0$ (ентерококи у зіві не виявлено);

$y_0=-4,003-0,013 \cdot 0,65+0,006 \cdot 3+1,542 \cdot 2+0,863 \cdot 0=-0,90945$;

$y_1=-4,302+0,048 \cdot 0,65+0,001 \cdot 3+0,710 \cdot 2+1,115 \cdot 0=-2,8478$;

15
$$P = \frac{-2,8478 \cdot 100}{-0,90945 + (-2,8478)} = 75,79\%$$

Результат: наявність інфекційно-запального ускладнення у хворого Н. було діагностовано з вірогідністю 75,79 %, що підтверджено даними історії хвороби (двохстороння пневмонія).

Приклад 3. Хворий Л. (ХМЛ). Визначено показники:

$L=5,3$ (кількість лейкоцитів у периферичній крові = $5,3 \cdot 10^9$ /л);

20 $Tg=106$ (кількість тромбоцитів у периферичній крові = $106 \cdot 10^9$ /л)

$S=5$ (титр стрептококів у зіві = 10^5 КУО/мл);

$E=4$ (титр ентерококів у зіві = 10^4 КУО/мл);

$y_0=-4,003-0,013 \cdot 5,3+0,006 \cdot 106+1,542 \cdot 5+0,863 \cdot 3=7,7261$;

$y_1=-4,302+0,048 \cdot 5,3+0,001 \cdot 106+0,710 \cdot 5+1,115 \cdot 3=4,0681$;

25
$$P = \frac{4,0681 \cdot 100}{7,7261 + 4,0681} = 34,76\%$$

Результат: на момент обстеження хворого Л. інфекційно-запальне ускладнення не діагностовано, що підтверджено даними історії хвороби.

Застосування корисної моделі покращить процес діагностики ІЗУ у хворих на ХМЛ та ГМЛ за рахунок двох складових - соціальної (прискорить термін призначення адекватного супровідного лікування та поліпшить терапію основного захворювання), економічної (скоротить витрати, що пов'язані з додатковими діагностичними дослідженнями хворих на ГМЛ та ХМЛ з ІЗУ).

Джерела інформації:

1. Патент RU 2462711, МПК G01N 33/48. Способ лабораторной верификации инфекций у больных острым миелоидным лейкозом в период манифестации заболевания / Владимирова С.Г., Тарасова Л.Н., Скольская О.Ю., Мустафина Г.Н., Черепанова В.В. № 2011115235/15; заявл. 18.04.2011; опубл. 27.09.2012.

2. Патент на корисну модель № 31994, Україна, МПК G01N 33/00. Спосіб діагностики форми професійного бронхіту / Костюк І.Ф., Калмиков О.О. - № u200800152; заявл. 03.01.2008; опубл. 25.04.2008, Бюл. № 8.

3. Патент на корисну модель № 91831, Україна, МКВ G01N 33/00. Спосіб диференційної діагностики справжньої поліцитемії і вторинних еритроцитозів / Костюкевич О.М., Клименко С.В., Антомонов М.Ю., Кравченко А.М. - № 201404928; заявл. 08.05.14; опубл. 10.07.14, Бюл. № 13. - 9 с.

4. Рибальська А.П. Аутофлора як чинник інфекційних ускладнень у хворих на гостру лейкемію / Рибальська А.П., Немировська Л.М., Скачкова Н.К. [та ін.] // Український журнал гематології та трансфузіології. - 2003. - № 3. - С. 28-32.

5. Капшитар Ю.Г. Роль бактеріальної транслокації в розвитку гострого пієлонефриту / Капшитар Ю.Г., Сидоренко І.І., Звягольська І.Н. // Вісник Укр. Медич. Стоматологічної академії. - Полтава, 2005. - Т. 5. - № 2. - С. 15-18.

6. Ардатская М.Д. Микробиоценоз кишечника и его роль в развитии и поддержании заболеваний желудочно-кишечного тракта / Ардатская М.Д. // Новости медицины и фармации. - 2010. - № 11-12 (331-332). - С. 10-16.

7. Торопова И.Ю. Клинический мониторинг инфекционных осложнений у больных гемобластозами на фоне программной химиотерапии / Торопова И.Ю., Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А. [и др.] // Гематология и трансфузиология. - 2011. - Т. 56. - № 6. - С. 10-19.

8. Патент на корисну модель № 83407, Україна. Спосіб прогнозування інфекційно-запальних ускладнень у хворих на гостру мієлоїдну лейкемію у період індукції ремісії / Рибальська А.П., Мельник О.А., Немировська Л.М., Скачкова Н.К., Федоровська О.О., Третяк Н.М., Басова О.В.; заявник та патентовласник ДУ "Інститут гематології та трансфузіології НАМН України".
5 U201302663; заявл. 04.03.2013; опубл. 10.09.2013, Бюл. № 17. - 3с.

9. Критерії прогнозування інфекційно-запальних ускладнень у хворих на лімфоїдну лейкемію: методичні рекомендації / Федоровська О.О., Рибальська А.П., Немировська Л.М., Мельник О.А., Скачкова Н.К., Третяк Н.М., Басова О.В. - К.: Знання України, 2012. - 19 с.

10. Гусева С.А. Анемии: принципы диагностики и лечения / Гусева С.А., Вознюк В.П., Дубкова А.Г. - Справочник. - К., 1999. - С. 14.

11. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / Антомонов М.Ю. - К., 2006. - 55 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб ранньої діагностики інфекційно-запальних ускладнень у хворих на гострі та хронічні мієлопроліферативні неоплазії шляхом визначення у периферичній крові кількості лейкоцитів і тромбоцитів, у зіві - стрептококів й ентерококів, який **відрізняється** тим, що діагностику
20 проводять в автоматизованому режимі за формулою:

$$P = \frac{Y_1}{Y_0 + Y_1} \cdot 100 ,$$

де: P - показник наявності ІЗУ (%); Y_0, Y_1 - величини функцій y_0, y_1 за відповідних значень показників кількості лейкоцитів (L), тромбоцитів (Tr), стрептококів (S), ентерококів (E), що їх визначають, відповідно,

• для хворих на ГМЛ: $y_0 = -2,108 + 0,013L + 0,007Tr + 0,295S + 0,599E$;

$y_1 = -2,183 + 0,022L + 0,003Tr + 0,651S + 0,594E$;

• для хворих на ХМЛ: $y_0 = -4,003 - 0,013L + 0,006Tr + 1,542S + 0,863E$;

$y_1 = -4,302 + 0,048L + 0,001Tr + 0,710S + 1,115E$,

та при значенні $P \geq 60,0\%$ констатують наявність інфекційно-запального процесу.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601