



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112289** (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 2016 06153	(72) Винахідник(и):	Разнатовська Олена Миколаївна (UA), Ясінський Роман Миколайович (UA)
(22) Дата подання заявки:	06.06.2016	(73) Власник(и):	ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	12.12.2016		пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	12.12.2016, Бюл.№ 23		

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ НЕВДАЧІ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ПРИ КО-ІНФЕКЦІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування ризику невдачі лікування у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ шляхом оцінки клінічного стану пацієнта, показників клінічного аналізу крові, біохімічних параметрів та підрахунку у балах ризику невдачі лікування. Додатково визначають наявність синдрому системної запальної відповіді, поширеність туберкульозу, наявність деструкцій у легенях, визначають масивність бактеріовиділення, гематологічні індекси, кількість CD4⁺-клітин, із біохімічних показників оцінюють рівні С-реактивного білка, фібрину і показники протеїнограми. При цьому, за наявності синдрому системної запальної відповіді, поширений легеневий процес із деструкціями, масивне бактеріовиділення, кількість CD4⁺-клітин < 200 виставляють по 1 балу за кожний, за чотири будь-яких із запропонованих лабораторних показники, а саме: рівень гемоглобіну < 90 г/л, гематокрит < 35 од., індекс ядерного зрушення > 0,3 од., лейкоцитарний індекс інтоксикації > 4,0 од., наявність С-реактивного білка, рівень фібрину < 9 або > 18 г/л, рівень альбуміну < 35 %, співвідношення альбуміні/глобуліни < 0,5 од., рівні γ-глобулінів > 45 %, виставляють 1 бал, бали підсумовують, якщо кількість балів складає 2 і більше, то прогнозують невдачу лікування у хворих на вперше діагностований туберкульоз при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

UA 112289 U

Корисна модель належить до медицини, а саме фтизіатрії і інфекційних хвороб, і може бути використаною для прогнозування невдачі лікування у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

Існують різні способи прогнозування невдачі лікування поокремо у хворих на туберкульоз і ВІЛ шляхом визначення предикторів несприятливого перебігу за допомогою оцінки деяких клінічних, рентгенологічних чи лабораторних показників, але вони не дають можливість спрогнозувати невдачу лікування туберкульозу у ВІЛ-позитивних хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із урахуванням комплексу клініко-рентгенологічних і доступних у загальній лікарській мережі лабораторних даних, що викликало необхідність у розробці нових способів прогнозування ризику невдачі лікування у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

Найбільш близьким за технічною суттю та результатом, що досягається, є спосіб прогнозування ризику невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, який полягає в оцінці деяких клінічних і лабораторних показників на початку лікування та підрахунку за допомогою формули ризику невдачі лікування туберкульозу.

Ризик невдачі лікування визначають за формулою:

$$F=A*0,051+B*0,01+B*0,009+C*0,002+G*0,762-2,08,$$

де А - швидкість осідання еритроцитів, Б - церулоплазмін, В - γ-глутамілтранспептидаза, С - лужна фосфатаза, Г - біль у грудній клітці.

Якщо $F < 1,0935$, то прогнозується вилікування, якщо $F \geq 1,0935$, то прогнозується ризик невдачі лікування (Предикторы неэффективности комплексного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких / И.А. Волчегорский, П.Н. Новоселов, Т.П. Дударова, А.А. Болотов // Терапевтический архив. - 2012. - № 11. - С. 18-25).

Спільними суттєвими ознаками прототипу і корисної моделі, що заявляється, є такі:

- оцінка клінічного стану,
- оцінка показників клінічного аналізу крові і біохімічних параметрів,
- підрахунок ризику невдачі лікування туберкульозу.

Цей спосіб є недостатньо ефективним, тому що

для обчислення ризику невдачі лікування необхідно визначати рівні церулоплазміну, γ-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, які не кожна лабораторія може визначити; не беруться до уваги дані рентгенологічного і бактеріологічного обстеження.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу прогнозування ризику невдачі лікування у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ шляхом визначення додаткових прогностичних даних, що забезпечить більш раціональне визначення тактики лікування хворих залежно від прогнозу ефективності.

Поставлена задача вирішується тим, що оцінюють клінічний стан пацієнта, показники клінічного аналізу крові, біохімічні параметри, підраховують у балах ризик невдачі лікування, новим є те, що додатково визначають наявність синдрому системної запальної відповіді, поширеність туберкульозу, наявність деструкцій у легенях, визначають масивність бактеріовиділення, гематологічні індекси, кількість $CD4^+$ -клітин, із біохімічних показників оцінюють рівні С-реактивного білка, фібрину і показники протейнограми. При цьому, за наявності синдрому системної запальної відповіді, поширений легеневи процес із деструкціями, масивне бактеріовиділення, кількість $CD4^+$ -клітин < 200 виставляють по 1 балу за кожний, за чотири будь-яких із запропонованих лабораторних показники виставляють 1 бал, бали підсумовують. Якщо кількість балів складає 2 і більше, то прогнозують невдачу лікування у хворих на вперше діагностований туберкульоз при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у такому.

Визначення ризику невдачі лікування туберкульозу у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ за бальною оцінкою дозволяє спрогнозувати невдачу терапії вже після первинного обстеження пацієнта, що має практичне значення, оскільки у хворих із ризиком невдачі лікування висока летальність у перші місяці терапії.

Враховуються клінічні, рентгенологічні і лабораторні показники, визначення яких можливе на будь-якому етапі надання медичної допомоги хворому.

Даний спосіб зумовлює комплексну оцінку стану хворого за клінічними, рентгенологічними, мікробіологічними, імунологічними і лабораторними показниками.

Запропонований спосіб дозволяє виділити групу пацієнтів із ризиком невдачі лікування і провести поглиблений аналіз патогенетичних механізмів прогресування патології.

Даний спосіб дозволяє спрогнозувати невдачу лікування і призначити таким пацієнтам додаткову терапію з метою підвищення ефективності лікування.

Таким чином, сукупність вищезазначених позитивних характеристик дозволить оцінити ризик невдачі лікування у пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ і відібрати групу хворих для призначення додаткової терапії.

Спосіб здійснюють таким чином.

Хворому на вперше діагностований туберкульоз легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ визначають "великі" (по клінічних, рентгенологічних, бактеріологічних і імунологічних показниках) і "малі" критерії (по лабораторних показниках).

Таблиця 1

Оцінка факторів ризику невдачі лікування туберкульозу
при ВІЛ-ко-інфекції у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень

“Великі критерії” (по 1 балу за кожний)	“Малі критерії” (по показниках крові)
	1 бал при наявності 4-х і більше ознак
Синдром системної запальної відповіді ¹	Гемоглобін < 90 г/л
	Гематокрит < 35 од.
Масивне бактеріовиділення ²	Індекс ядерного зрушення ⁴ > 0,3 од.
	Лейкоцитарний індекс інтоксикації ⁵ > 4,0 од.
Поширений легеневий процес ³ , Деструкція +	С-реактивний білок +
	9 г/л < фібрин < 18 г/л
Кількість CD4 ⁺ -клітин в крові < 200 кл/мкл	Альбумін < 35 %
	Альбуміни/Глобуліни < 0,5 од.
	γ-глобуліни > 45 %

Примітки:

1. ¹ - Синдром системної запальної відповіді встановлюється за наявності 2 і більше критеріїв за R. Bone et al., 1992 (температура тіла $\geq 38^\circ\text{C}$, або $\leq 36^\circ\text{C}$; частота серцевих скорочень ≥ 90 /хвилину; частота дихальних рухів ≥ 20 /хвилину; кількість лейкоцитів $\geq 12 \cdot 10^9$ /л, або $\leq 4 \cdot 10^9$ /л, або кількість паличко-ядерних нейтрофілів $\geq 10\%$);

2. ² - Масивне бактеріовиділення діагностують при виявленні при мікроскопії за Цілем-Нільсеном 10 і більше кислото-стійких паличок у кожному полі зору, або при виявленні 100 і більше колоній мікобактерій туберкульозу при засіві на поживні середовища;

3. ³ - Поширений легеневий процес при ураженні 2 сегментів легень і більше;

4. ⁴ - Індекс ядерного зрушення (ІЯЗ) = $(m+y+n)/c$;

5. ⁵ - Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) визначається за формулою Я.Ф. Кальф-Каліфа зі співавт. (1941):

$$ЛІІ = ((4 \cdot m + 3 \cdot y + 2 \cdot n + c) \cdot (пл.кл. + 1)) / ((лф + мц) \cdot (еф + 1))$$
, у нормі 1,0-1,6;

де, m - мієлоцити, y - юні нейтрофіли, лф - лімфоцити, мц - моноцити, пл.кл - плазматичні клітини, ю - юні клітини крові, n - паличкоядерні нейтрофіли, c - сегментоядерні нейтрофіли, лф - лімфоцити, еф - еозинофільні лейкоцити.

Кожен "великий" критерій оцінюють в 1 бал, при наявності 3-х і більше "малих" критеріїв виставляють 1 бал (таблиця 1). Бали підсумовують. При наявності 2-5 балів (тобто достатньо 2 балів із 5 можливих) прогнозується ризик невдачі лікування туберкульозу у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

Приклад 1. Пацієнт К., 1976 р.н., госпіталізований у ЗОПТКД 21.06.2013 з діагнозом: Вперше діагностований туберкульоз (21.06.2013) легень (дисемінований), ф. інфільтрації, Дестр-, МБТ+, М+, К0, ПЗТБ: менінгоенцефаліт, Резист0, Гіст0, Кат 1, Ког 2 (2013). В20.0 4 кл. ст. Орофарингеальний кандидоз. Хронічний вірусний гепатит "С". Історія хвороби № 690. Із анамнезу - раніше на туберкульоз не хворів. Лікувався з приводу хронічного гепатиту "С", після виписки госпіталізований у "Центр СНІД", при дообстеженні у харкотинні виявлені КСП, у зв'язку із чим був госпіталізований у ЗОПТКД. Шкідливих звичок не має, у місцях позбавлення волі не знаходився. ВІЛ виявлено у 2004 році, Антиретровірусну терапію раніше не отримував.

При обстеженні: скарги на загальну слабкість, головний біль. Об'єктивно: загальний стан хворого важкого ступеня тяжкості, сопор, вага - 51 кг, зріст - 176 см, температура тіла - $36,6^\circ\text{C}$, ЧДР - 16 на хвилину, ЧСС - 92 на хвилину, АТ-90 і 60 мм рт ст., ригідність потиличних м'язів +6 см, позитивні симптоми Керніга, Брудзинського, шкіра та видимі слизові бліді, сирнистий наліт на язичку, над легеньми жорстке дихання, розсіяні сухі хрипи, тони серця приглушені, ритмічні,

живіт безболісний, печінка виступає на 4 см з-під краю реберної дуги, фізіологічні відправлення у нормі.

Дослідження мокротиння виявило КСП методом Ціля-Нільсена (3+).

Рентгенологічно: у легенях, більше у верхніх частках, з обох сторін вогнищеві і дрібно-фокусні тіні малої інтенсивності. Корені малоструктурні. Синуси вільні

Кількість CD4⁺-клітин 44.

У клінічному аналізі крові: Нв - 99 г/л, Ер - $3,1 \cdot 10^{12}$ /л, Ле - $7,5 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ - 50 мм/год., ю - 0 %, п - 10 %, с - 76 %, е - 0 %, л - 10 %, м - 4 %, гематокрит - 29 од. Гематологічні індекси: ЛП - 6,86, ІЯЗ - 0,13.

У показниках гострої фази запалення: СРБ +++, фібрин - 7 г/л.

Пацієнт отримував антиретровірусну терапію та протитуберкульозні засоби за 1 категорією лікування, додатково патогенетичні і симптоматичні засоби.

У хворого через 1 місяць від початку лікування зростали явища поліорганної недостатності і наступила біологічна смерть.

Таким чином, на початку лікування за способом, який пропонується, встановлено, що у даного пацієнта сума балів складала - 4 бали (3 "великих" критерії по 1 балу: наявність синдрому системної запальної відповіді, масивне бактеріовиділення, кількість CD4⁺-клітин менша 200, 4 із 9 "малих" критеріїв: гематокрит < 35 од., ЛП > 4,0 од., С-реактивний білок +, фібрин < 9 г/л, тобто ще 1 бал). Це означає, що прогнозовано ризик невдачі лікування. В результаті, навіть на тлі повноцінної етіотропної, патогенетичної і симптоматичної терапії наступила смерть пацієнта.

Приклад 2. Пацієнт Д, 1960 р.н., був госпіталізований у ЗОПТКД 13.06.2013 з діагнозом: Вперше діагностований туберкульоз (06.2013) легень (дисемінований), ф. інфільтрації, Дестр-, МБТ+, М-, МГ+, Риф-, К0, Резист0, двосторонній ексудативний плеврит, Гіст0, Кат 1, Ког 2 (2013), В20.0 4 кл. ст. історія хвороби № 669.

Із анамнезу: раніше на туберкульоз не хворів, попереднє рентгенологічне обстеження було більше 20 років тому. Виявлено при зверненні до лікаря терапевта у зв'язку із рецидивуючими пневмоніями, при лікуванні у терапевтичному відділенні виявлено ВІЛ, переведено до "Центру СНІДу", пацієнта дообстежено, госпіталізовано до ЗОПТКД. Палить, наркотичні засоби та алкоголь не вживає. Антиретровірусні засоби не приймав раніше.

Об'єктивно: скарги на кашель, переважно уночі, задишку у спокої, підвищення температури тіла до 39,0 °С, втрату ваги понад 30 кг за останній рік. Загальний стан середнього ступеня тяжкості, вага - 49 кг, зріст - 174 см, температура тіла - 37,0 °С, ЧДР - 18 на хвилину, ЧСС - 76 на хвилину, АТ-120 і 80 мм рт ст., над легенями жорстке дихання, хрипів немає, тони серця ритмічні, приглушені, живіт безболісний, м'який, фізіологічні відправлення у нормі.

Рентгенологічно: по всіх легеневих полях поліморфна дисемінація однорідної структури. Корені інфільтровані. В обох плевральних порожнинах невелика кількість рідини.

У мокротинні за Цілем-Нільсеном - не виявлено кислото-стійких паличок (негативний), засів на тверді середовища проріс. ПЛР виявлено ДНК мікобактерій туберкульозу, чутливі до Рифампіцину.

Кількість CD4⁺-клітин 226.

У клінічному аналізі крові: Нв - 88 г/л, Ер - $2,89 \cdot 10^{12}$ /л, Ле - $3,5 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ - 63 мм/год., ю - 0 %, п - 6 %, с - 56 %, е - 0 %, л - 36 %, м - 2 %. Гематологічні індекси: ЛП - 1,8, ІЯЗ - 0,11.

У показниках гострої фази запалення: сіроглікоїди - 3,76 од., СРБ - +++, ревматоїдний фактор - ++, АСЛО - негативний, фібрин - 18 г/л.

У протеїнограмі: альбумін - 37,2 %, Альбуміни/глобуліни - 0,59 од., γ-глобуліни - 44,5 %.

Пацієнт отримував антиретровірусну терапію та протитуберкульозні засоби за 1 категорією лікування.

На тлі стандартної етіотропної терапії через 3 місяці лікування припинено бактеріовиділення, рентгенологічно розсмоктувалися патологічні тіні, рідини у плевральних порожнинах не було, хворий набрав у масі 11 кг, клінічно через 2 місяці стан пацієнта нормалізувався.

Таким чином, у хворого була сума балів 0 (нуль): не було масивного бактеріовиділення, не було поширеного легеневого процесу із деструкцією, кількість CD4⁺-клітин склала більше 200, не було синдрому системної запальної відповіді, було лише 2 "малих" критерія (гемоглобін менше 90 г/л, наявність СРБ).

У хворого не було ризику прогресування хвороби. В результаті, на тлі стандартної терапії відзначено позитивну динаміку.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Спосіб прогнозування ризику невдачі лікування у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ шляхом оцінки клінічного стану пацієнта, показників клінічного аналізу крові, біохімічних параметрів та підрахунку у балах ризику невдачі лікування, який **відрізняється** тим, що додатково визначають наявність синдрому системної запальної відповіді, поширеність туберкульозу, наявність деструкцій у легенях, визначають масивність бактеріовиділення, гематологічні індекси, кількість $CD4^+$ -клітин, із біохімічних показників оцінюють рівні С-реактивного білка, фібрину і показники протеїнограми, при цьому, за наявності синдрому системної запальної відповіді, поширений легеневий процес із деструкціями, масивне бактеріовиділення, кількість $CD4^+$ -клітин < 200 виставляють по 1 балу за кожний, за чотири будь-яких із запропонованих лабораторних показники, а саме: рівень гемоглобіну < 90 г/л, гематокрит < 35 од., індекс ядерного зрушення $> 0,3$ од., лейкоцитарний індекс інтоксикації $> 4,0$ од., наявність С-реактивного білка, рівень фібрину < 9 або > 18 г/л, рівень альбуміну < 35 %, співвідношення альбуміни/глобуліни $< 0,5$ од., рівні γ -глобулінів > 45 %, виставляють 1 бал, бали підсумовують, якщо кількість балів складає 2 і більше, то прогнозують невдачу лікування у хворих на вперше діагностований туберкульоз при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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