

**УКРАЇНА****(19) UA (11) 113010 (13) U****(51) МПК (2016.01)****A61B 5/091 (2006.01)****A61B 6/00****G01N 3/50 (2006.01)****A61P 31/06 (2006.01)**

**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 06134	(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: 10.01.2017	пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2017, Бюл.№ 1	

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ**(57) Реферат:**

Спосіб прогнозування ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, при якому досліджують мокротиння на наявність мікобактерій, встановлюють масивність бактеріовиділення. Додатково визначають анамнестичні дані, клінічні, рентгенологічні, бронхологічні, функціональні. За кожен фактор ризику виставляють по одному балу. При термінах проведення останньої флюорографії понад 5 років тому, втраті ваги 5-10 кг, понад 10 кг, наявності бактеріовиділення, позитивних мазку мокротиння і культурі, масивному бактеріовиділенні додатково виставляють по одному балу за кожний із показників. При множинних деструкціях, якщо максимальний розмір деструкцій має розміри 2-3, 3-4, понад 4 см, якщо є кілька деструкцій розмірами понад 2 см, додатково виставляють по одному балу за кожний із показників. Бали додають і за сумою балів визначають ступінь ризику невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, якщо кількість балів складає 0-8, то ризик невдачі лікування мінімальний, 9-13 - ризик середній, 14-23 бали - ризик високий.

UA 113010 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме фтизіатрії, і може бути використаною для прогнозування ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень.

Встановлено, що на ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень негативно впливають стійкість мікобактерій туберкульозу, недоліки організації лікування, пізнє виявлення туберкульозу, безробіття, незадовільні матеріально-побутові умови проживання, зловживання алкоголем, безпритульність, перебування хворих у місцях позбавлення волі, тяжка супутня патологія, погана переносимість протитуберкульозних засобів, медикаментозна алергія. Також відзначають негативний вплив на результати лікування вторинного імунodefіциту, функціональних порушень органів і систем.

У літературі визначали фактори ризику невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень: поширений туберкульоз легень, деструкції із розмірами більше 4 см, множинні деструкції, резистентність до протитуберкульозних засобів, вік старше 40 років, чоловіча стать, прийом протитуберкульозних засобів у минулому, госпіталізація у стаціонар, збереження бактеріовиділення після 2 місяців терапії, пропуски прийому препаратів, погана переносимість ліків тощо.

Але не наводяться способи визначення прогнозу щодо невдачі лікування з урахуванням факторів ризику, що сприяло проведенню власного дослідження і розробки такого способу.

Найближчим аналогом до корисної моделі є спосіб раннього прогнозування ефективності лікування вперше виявлених хворих інфільтративним туберкульозом легень, який полягає у обчисленні прогностичного показника ефективності тримісячної терапії із урахуванням масивності бактеріовиділення. При відсутності або при мізерному бактеріовиділенні обчислюють прогностичний показник за формулою:

$$Y = 0,687 \cdot X_1 - 6,772 \cdot X_2 + 0,058 \cdot X_3 + 32,5,$$

при помірному та масивному бактеріовиділенні - за формулою:

$$Y = 73,5 \cdot X_4 - 4,89 \cdot X_2 + 0,05 \cdot X_3 + 48,94,$$

де X_1 - рівень у сироватці крові альбуміну, X_2 - рівень у сироватці крові гаптоглобіну, X_3 - активність еластази, X_4 - рівень у сироватці крові церулоплазміну.

При значенні $Y > 0$ прогнозують зникнення симптомів інтоксикації та порожнин розпаду, а при $Y < 0$ - зменшення порожнин розпаду та зникнення симптомів інтоксикації. (Патент на изобретение № 2464577 Российская Федерация МПК G01N 33/92 (2006.01). Способ раннего прогнозирования эффективности лечения впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких / О.Т. Титаренко, М.В. Павлова, М.Е. Дьякова [и др.] // Изобретения. Полезные модели. - 20.10.12).

Спільними суттєвими ознаками найближчого аналога і корисної моделі є:

- проведення дослідження мокротиння на наявність мікобактерій,
- встановлення масивності бактеріовиділення.

Цей спосіб є недостатньо ефективним, тому що для прогнозування необхідне додаткове виконання біохімічних досліджень із визначенням рівнів еластази і церулоплазміну, які не можливо виконати у більшості лабораторіях лікувально-профілактичних заходів; встановлює лише прогноз зникнення симптомів інтоксикації і зникнення або зменшення порожнин розпаду, що не у всіх випадках може свідчити про ефективність або невдачу терапії; не враховуються цілий ряд клініко-рентгенологічних і анамнестичних даних, які у ряді літературних джерел виступають у ролі факторів ризику невдачі лікування.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалення способу прогнозування ризику невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень шляхом визначення додаткових прогностичних даних і підрахунку балів, що забезпечить раннє прогнозування невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та сприятиме раціональному визначенні тактики лікування хворих залежно від прогнозу.

Поставлена задача вирішується тим, що виконують дослідження мокротиння на наявність мікобактерій, встановлюють масивність бактеріовиділення, згідно з корисною моделлю, додатково визначають анамнестичні дані (вік старше 35 років, терміни проведення попередньої флюорографії понад 2 роки тому), клінічні (втрата ваги, задишка, наявність синдрому системної запальної відповіді), рентгенологічні (інфільтрація частки легені із засівом, поширений дисемінований туберкульоз легень, наявність деструкцій), бронхологічні (туберкульоз гортані, трахеї, головних бронхів або часткових бронхів зі стенозом), функціональні (вентиляційна недостатність 2 і 3 ступенів), за кожен фактор ризику виставляють по одному балу, при термінах проведення останньої флюорографії понад 5 років тому, втраті ваги 5-10 кг, понад 10 кг, наявності, додатково виставляють по одному балу за кожний із показників, при множинних деструкціях, якщо максимальний розмір деструкцій має розміри 2-3, 3-4, понад 4 см, якщо є

кілька деструкцій розмірами понад 2 см, додатково виставляють по одному балу за кожний із показників. Бали додають і за сумою балів визначають ступінь ризику невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Якщо кількість балів складає 0-8, то ризик невдачі лікування мінімальний, 9-13 - ризик середній, 14-23 бали - ризик високий.

5 Прогнозування ризику невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень дозволяє встановити ступінь ризику після первинного обстеження пацієнта, що матиме практичне значення, оскільки за літературними даними частка хворих із невдачею лікування серед пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом легень становить 22,6 % і лише 52 % із них успішно завершують курс терапії.

10 Для прогнозування ризику невдачі лікування враховують анамнестичні, клінічні, рентгенологічні, лабораторні, бронхологічні і функціональні показники, які визначаються у будь-якому лікувально-профілактичному закладі вторинного і третинного рівнів надання медичної допомоги.

15 Прогнозування ризику невдачі лікування ґрунтується на комплексній оцінці із урахуванням анамнестичних, клінічних, рентгенологічних, лабораторних, бронхологічних і функціональних даних.

Запропонований спосіб дозволяє виділити групу пацієнтів із високим і середнім ризиком невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень і визначити в подальшому патогенетичні механізми прогресування туберкульозу.

20 Даний спосіб дозволяє спрогнозувати високий і середній ризик невдачі лікування і для підвищення ефективності лікування призначити таким пацієнтам патогенетичну терапію.

Таким чином, сукупність вищезазначених позитивних характеристик дозволить спрогнозувати ризик невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та відібрати групу хворих для призначення патогенетичної терапії.

25 Корисну модель виконують наступним чином.

Хворому на вперше діагностований туберкульоз легень визначають ризик невдачі лікування за оцінкою анамнестичних, клінічних, рентгенологічних, лабораторних, бронхологічних і функціональних показників, бали додають, і за сумою визначають ступінь ризику (табл. 1)

Таблиця 1

Оцінка ризику невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень

Показники	Кількість балів
Вік старше 35 років	1
Попередня флюорографія >2 років тому	1
Попередня флюорографія >5 років тому	+1
Втрата ваги взагалі	1
	+1
	+1
Задихка	1
Синдром системної запальної відповіді ¹	1
Інфільтрація частки із засівом, або легені	1
Дисемінація поширена	1
Туберкульоз гортані, трахеї, головних бронхів або часткових бронхів зі стенозом	1
Наявність бактеріовиділення	1
Позитивний мазок мокротиння	+1
Позитивна культура	+1
Масивне бактеріовиділення ²	+1
Вентиляційна недостатність 2 і 3 ступенів	1

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 $\geq 90/\text{хвилину}$; частота дихальних рухів $\geq 20/\text{хвилину}$; кількість лейкоцитів $\geq 12 \cdot 10^9/\text{л}$ або $\leq 4 \cdot 10^9/\text{л}$, або кількість паличко-ядерних нейтрофілів $\geq 10\%$);

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

Залежно від кількості і розмірів деструкцій виставляють бали, як показано у табл. 2.

Таблиця 2

Число балів, залежно від кількості і розмірів деструкцій у легенях

Розміри деструкцій	Кількість деструкцій		
	одна	кілька	множинні
До 2 см	1	1	2
2-3 см	2	3	4
3-4 см	3	5	6
>4 см	4	7	8

5 При сумі балів 0-8 встановлюють мінімальний ризик невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, при сумі 9-13 балів - середній ризик, при сумі 14-23 бали - високий ризик.

10 Приклад 1. Пацієнт К., 1988 р.н., госпіталізований у ЗОПТКД 22.11.2012 з діагнозом: Вперше діагностований туберкульоз легень (11.2012) верхньої частки лівої легені (інфільтративний), Дестр-, МБТ+, М-, К+, Резист+(HS), інфільтративний туберкульоз В1В2 зліва без стенозу, Гіст0, Кат 1, Ког 4 (2012). Історія хвороби № 1305. Із анамнезу - раніше на туберкульоз не хворів, останнє флюорографічне обстеження - 2 роки тому, виявлений при зверненні до терапевта зі скаргами, дообстежений, у мокротинні виявлені КСП, госпіталізований у ЗОПТКД. Палить 8 років.

15 При обстеженні: скарги на кашель із харкотинням, зростання температури тіла до 38,0 °С, загальну слабкість, пітливість вночі. Об'єктивно: загальний стан хворого задовільний, вага - 56 кг, зріст - 176 см, температура тіла - 37,3 °С, ЧДР - 16 на хвилину, ЧСС - 78 на хвилину, АТ - 110 і 65 мм рт. ст., шкіра та видимі слизові звичайного забарвлення, над легенями везикулярне дихання, хрипів немає, тони серця ритмічні, живіт безболісний, печінка не виступає з-під краю реберної дуги, фізіологічні відправлення у нормі.

20 Дослідження мокротиння виявило КСП методом Ціля-Нільсена (1+), ПЛР виявила ДНК мікобактерій, стійкі до рифампіцину, при засіві на тверді поживні середовища виявлено мікобактерії, стійкі до Ізоніазиду, Стрептоміцину.

25 Рентгенологічно: у С1С2 лівої легені вогнищево-фокусна інфільтрація. Справа без особливостей. Синуси вільні. Порожнин розпаду не виявлено.

У клінічному аналізі крові: Нв - 148 г/л, Ер - $4,86 \cdot 10^{12}/л$, Ле - $6,9 \cdot 10^9/л$, ШОЕ - 17 мм/год., ю - 0 %, п - 3 %, с - 61 %, е - 2 %, л - 30 %, м - 4 %, гематокрит - 45 од.

30 Пацієнт отримував протитуберкульозні засоби за 4 категорією лікування протягом місяця, після отримання результату ТМЧ продовжував терапію за 1 категорією з урахуванням стійкості. Через 3 місяці лікування у зв'язку з припиненням бактеріовиділення і розсмоктуванням вогнищево-фокусних тіней, повним розсмоктуванням інфільтративного туберкульозу бронхів переведено до підтримуючої фази. Хворий закінчив курс лікування і переведений в категорію 5.1.

35 Сума балів у даному випадку становила «3» (наявність бактеріовиділення, позитивний мазок мокротиння, позитивна культура). Це означало, що ризик невдачі лікування був мінімальним. Хворий успішно закінчив терапію і переведений до категорії 5.1.

40 Приклад 2. Пацієнт В., 1959 р.н., був госпіталізований у ЗОПТКД 10.05.2012 з діагнозом: Вперше діагностований туберкульоз (05.2012) правої легені (інфільтративний), ф. засіву, Дестр+, МБТ+, М+, К+, Резист-, Гіст0, Кат 1, Ког 2 (2012), історія хвороби № 540.

Із анамнезу: на туберкульоз раніше не хворів, останню флюорографію виконував 15 років тому, вважає, що захворів через те, що мав контакт із другом, хворим на туберкульоз. Не палить останні півроку, наркотичні засоби та алкоголь не вживає, не має постійного місця проживання.

45 Об'єктивно: скарги на частий кашель із слизисто-гнійним харкотинням, задишку при фізичному навантаженні, підвищення температури тіла до 38,5 °С, загальну слабкість, зниження апетиту, пітливість вночі, втрату ваги до 4 кг за останні 2 місяці. Загальний стан середнього ступеня тяжкості, вага - 60 кг, зріст - 167 см, температура тіла - 37,0 °С, ЧДР - 20 на хвилину, ЧСС - 92 на хвилину, АТ - 140 і 85 мм рт. ст., над легенями жорстке дихання, сухі і вологі хрипи справа, тони серця ритмічні, живіт безболісний, м'який, фізіологічні відправлення у нормі.

Рентгенологічно: справа у верхній частці і в С6 вогнищево-фокусна інфільтрація з порожнинами розпаду до 3,5 см, у деяких із них - рівні рідини. Зліва - поліморфні вогнища відсіву. Корені інфільтровані.

У мокротинні за Цілем-Нільсеном - виявлені кислото-стійкі палички (3+), засівом на тверді середовища виявлено мікобактерії (2+колонії), чутливі до протитуберкульозних засобів.

У клінічному аналізі крові: Нв - 132 г/л, Ер - $4,3 \cdot 10^{12}$ /л, Ле - $7,1 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ - 18 мм/год., ю - 0 %, п - 5 %, с - 67 %, е - 2 %, л - 22 %, м - 4 %, гематокрит - 43 од.

Бронхологічно - двосторонній дифузний гнійний ендобронхіт 2 ст.

Пацієнт отримував протитуберкульозні засоби за 1 категорією лікування. Через 3 місяці лікування зберігається субфебрильна температура тіла, кашель із мокротинням, не відбулося конверсії мазку і засіву мокротиння, рентгенологічно динаміка відсутня, збільшуються розміри порожнин розпаду. У зв'язку із цим у хворого встановлено Неефективно лікований туберкульоз і переведено до 2 категорії. Припинення бактеріовиділення відбулося через 9 міс від початку терапії, за 1 рік лікування порожнини розпаду зменшилися з 3,5 до 1,5 см, зменшилися розміри фокусних тіней на рентгенограмі, клінічно відбулося покращення. Пацієнта виписано через 1 рік. Продовжував лікуватися у підтримуючій фазі амбулаторно.

Таким чином, у хворого була сума балів «17»: вік старше 35 років (+1 бал), терміни проведення останньої флюорографії понад 5 років тому (+2 бали), втрата ваги (+1 бал), задишка (+1 бал), наявність синдрому системної запальної відповіді (+1 бал), інфільтрація легень із засівом (+1 бал), наявність масивного бактеріовиділення (+4 бали), множинні деструкції у легенях із максимальними розмірами понад 3 см (+6 балів).

У хворого був високий ризик невдачі лікування вперше діагностованого туберкульозу легень. В результаті, на тлі стандартної терапії встановлено неефективно лікований туберкульоз і переведено до 2 категорії. Окрім того, сумарно інтенсивна фаза становила 270 доз. Відзначалася повільна динаміка.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, при якому досліджують мокротиння на наявність мікобактерій, встановлюють масивність бактеріовиділення, який **відрізняється** тим, що додатково визначають анамнестичні дані (вік старше 35 років, терміни проведення попередньої флюорографії понад 2 роки тому), клінічні (втрата ваги, задишка, наявність синдрому системної запальної відповіді), рентгенологічні (інфільтрація частки легень із засівом, поширений дисемінований туберкульоз легень, наявність деструкцій), бронхологічні (туберкульоз гортані, трахеї, головних бронхів або часткових бронхів зі стенозом), функціональні (вентиляційна недостатність 2 і 3 ступенів), за кожен фактор ризику виставляють по одному балу, при термінах проведення останньої флюорографії понад 5 років тому, втраті ваги 5-10 кг, понад 10 кг, наявності бактеріовиділення, позитивних мазку мокротиння і культурі, масивному бактеріовиділенні додатково виставляють по одному балу за кожний із показників, при множинних деструкціях, якщо максимальний розмір деструкцій має розміри 2-3, 3-4, понад 4 см, якщо є кілька деструкцій розмірами понад 2 см, додатково виставляють по одному балу за кожний із показників, бали додають і за сумою балів визначають ступінь ризику невдачі лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, якщо кількість балів складає 0-8, то ризик невдачі лікування мінімальний, 9-13 - ризик середній, 14-23 бали - ризик високий.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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