



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **113570**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 06116**

(22) Дата подання заявки: **06.06.2016**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.02.2017**

(46) Публікація відомостей **10.02.2017, Бюл.№ 3**
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Ясінський Роман Миколайович (UA),
Разнатовська Олена Миколаївна (UA)**

(73) Власник(и):

**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035
(UA)**

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ПРИ КО-ІНФЕКЦІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗ/ВІЛ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих на рецидиви туберкульозу легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ включає дослідження мокротиння на наявність мікобактерій, рентгенологічне обстеження органів грудної клітки, визначення в крові рівня CD4⁺-клітин. Додатково визначають наявність синдрому системної запальної відповіді, визначають масивність бактеріовиділення, показники клінічного аналізу крові, гострої фази запалення та протейнограми, фактори ризику прогресування захворювання підраховують у балах і за сумою балів визначають варіант перебігу рецидивів туберкульозу легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, 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 три будь-яких із запропонованих лабораторних показників, а саме: рівень гемоглобіну <110 г/л, кількість лімфоцитів <20 %, гематокрит <35 од., лейкоцитарний індекс інтоксикації >2,0 од., лімфоцитарний індекс <0,25 од., наявність С-реактивного білка, рівні фібрину <9 або >18 г/л, рівні альбуміну <40 %, співвідношення альбуміни/глобуліни <0,7 од, виставляють 1 бал, бали підсумовують, якщо кількість балів складає 1 і більше, то прогнозують несприятливий перебіг рецидиву туберкульозу у хворих на ВІЛ.

UA 113570 U

Корисна модель належить до медицини, а саме фтизіатрії і інфекційних хвороб, і може бути використаною для прогнозування перебігу захворювання у хворих на рецидиви туберкульозу легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

Існує ряд способів прогнозування перебігу захворювання поокремо у хворих на туберкульоз і ВІЛ шляхом визначення предикторів несприятливого перебігу за рахунок інтерпретації деяких рентгенологічних чи лабораторних показників, але вони не дають можливість спрогнозувати перебіг хвороби у ВІЛ-позитивних хворих на рецидиви туберкульозу легень із урахуванням комплексу клініко-рентгенологічних і доступних у загальній лікарській мережі лабораторних даних, що викликало необхідність у розробці нових способів прогнозування перебігу захворювання у хворих на рецидиви туберкульозу при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

Найближчим аналогом за технічною суттю та результатом, що досягається, є спосіб прогнозування ефективності лікування хворих на рецидиви туберкульозу легень, який полягає в проведенні рентгенологічного обстеження органів грудної клітки, дослідженні мокротиння на наявність мікобактерій та оцінці припинення мікобактеріовиділення, регресії вогнищево-інфільтративних змін і загоєння порожнин розпаду у легенях. На початку та наприкінці інтенсивної фази протитуберкульозної терапії методом імуофлюоресценції із застосуванням моноклональних антитіл проводять дослідження кількісного вмісту субпопуляцій лімфоцитів CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+. При збільшенні вмісту CD8+, CD16+ і CD19+ більше ніж 9 %, CD3+ та CD4+ більше ніж 12 % включно від початкових показників після проведеного тримісячного лікування прогнозують позитивний ефект лікування. При відсутності відповідної динаміки відносно початкових показників, прогнозують недостатню ефективність лікування і рекомендують продовжити інтенсивну фазу протитуберкульозної терапії ще протягом 2-х місяців. (Патент на корисну модель № 72395 Україна МПК G01N 33/53 (2006.01). Спосіб прогнозування ефективності лікування хворих на рецидиви туберкульозу легень /М.М. Кужко, Л.М. Процик, Н.М. Гульчук [та ін.] //Промислова власність. - 10.08.12).

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

- проведення дослідження мокротиння на наявність мікобактерій;
 - проведення рентгенологічного обстеження органів грудної клітки з оцінкою наявності деструкцій у легенях;
 - визначення у крові рівнів CD4⁺-клітин.
- Цей спосіб є недостатньо ефективним, оскільки:
- для прогнозування перебігу хвороби необхідно визначати рентгенологічні та лабораторні показники і на початку лікування і в динаміці (через 2 місяці), що потребує часу для визначення ризику прогресування;
 - визначається цілий ряд імунологічних показників, що підвищує вартість дослідження;
 - не береться до уваги клінічний стан хворих.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу прогнозування перебігу захворювання у хворих на рецидиви туберкульозу легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ шляхом визначення додаткових прогностичних даних, що забезпечить більш раціональне визначення тактики лікування хворих залежно від варіанту перебігу захворювання (з ризиком, чи без ризику прогресування).

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб включає дослідження мокротиння на наявність мікобактерій, рентгенологічне обстеження органів грудної клітини з оцінкою наявності деструкцій у легенях, визначення у крові рівня CD4⁺-клітин, в якому згідно з корисною моделлю додатково визначають наявність синдрому системної запальної відповіді, визначають масивність бактеріовиділення, показники клінічного аналізу крові, гострої фази запалення та протеїнограми, фактори ризику прогресування захворювання підраховують у балах і за сумою балів визначають варіант перебігу рецидивів туберкульозу легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ. 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 три будь-яких із запропонованих лабораторних показників виставляють 1 бал, бали підсумовують. Якщо кількість балів складає 1 і більше, то прогнозують несприятливий перебіг рецидиву туберкульозу у хворих на ВІЛ.

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

Визначення ризику прогресування туберкульозу у хворих на рецидиви туберкульозу легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ за бальною оцінкою дозволяє оцінити перебіг хвороби вже після первинного обстеження пацієнта, що має велике практичне значення, оскільки при тяжкому

перебігу хвороби визначається низька ефективність стандартної терапії і висока летальність у перші місяці лікування.

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

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

Запропонований спосіб дозволяє виділити групу пацієнтів із несприятливим прогнозом перебігу захворювання і провести поглиблений аналіз патогенетичних механізмів прогресування патології.

10 Даний спосіб дозволяє спрогнозувати несприятливий перебіг захворювання (ризик прогресування) і призначити таким пацієнтам додаткову терапію з метою підвищення ефективності лікування.

Таким чином, сукупність вищезазначених позитивних характеристик дозволить оцінити перебіг захворювання у пацієнтів із рецидивами туберкульозу легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, спрогнозувати можливість несприятливого перебігу захворювання (ризик прогресування) та відібрати групу хворих для призначення додаткової терапії.

Спосіб здійснюють таким чином.

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

Таблиця

Оцінка факторів ризику прогресування туберкульозу при ВІЛ-ко-інфекції у хворих на рецидиви туберкульозу легень

"Великі критерії" (по 1 балу за кожний)	"Малі критерії" (по показниках крові)
	1 бал при наявності 3-х і більше ознак
Синдром системної запальної відповіді ¹	Гемоглобін <110 г/л
	Кількість лімфоцитів <20 %
Масивне бактеріовиділення ²	Гематокрит <35 од.
	Лейкоцитарний індекс інтоксикації ⁴ >2,0 од.
Поширений легеневий процес ³ , Деструкція +	Лімфоцитарний індекс ⁵ <0,25 од.
	С-реактивний білок +
Кількість CD4 ⁺ -клітин в крові < 200 кл/мкл	9 г/л < фібрин <18 г/л
	Альбумін <40 %
	Альбуміни/Глобуліни <0,7 од.

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 $\geq 12 \cdot 10^9/\text{л}$, 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 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 - Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) визначається за формулою Я.Ф. Кальф-Каліфа зі співавт. (1941):

$$\text{ЛІІ} = ((4 \cdot \text{м} + 3 \cdot \text{ю} + 2 \cdot \text{п} + \text{с}) \cdot (\text{пл.кл.} + 1)) / ((\text{лф} + \text{мц}) \cdot (\text{еф} + 1)), \text{ у нормі } 1,0 - 1,6;$$

5. ⁵ - Лімфоцитарний індекс (ЛІ): $\text{ЛІ} = \text{лф} / \text{нф}$, у нормі 0,4;

де, м - мієлоцити, ю - юні нейтрофіли, лф - лімфоцити, мц - моноцити, пл.кл - плазматичні клітини, ю - юні клітини крові, п - паличкоядерні нейтрофіли, с - сегментоядерні нейтрофіли, лф - лімфоцити, еф - еозинофільні лейкоцити.

40 Кожен "великий" критерій оцінюють в 1 бал, при наявності 3-х і більше "малих" критеріїв виставляють 1 бал (таблиця). Бали підсумовують. При наявності 1-5 балів (тобто достатньо 1 балу із 5 можливих) встановлюється несприятливий перебіг захворювання у хворих на рецидиви туберкульозу при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із ризиком прогресування.

Приклад 1.

Пацієнт Т., 1964 р.н., госпіталізований у ЗОПТКД 07.05.2012 з діагнозом: Рецидив туберкульозу легень (05.2012) верхньої частки правої легені (інфільтративний), ф. засіву, Дестр+, МБТ+, М+, К-, Резист0, Гіст0, Кат 2, Ког 2 (2012). Історія хвороби № 520. Із анамнезу - хворів на туберкульоз 3 роки тому у місцях позбавлення волі, був вилікуваний і переведений у категорію 5.1. Палить, у минулому споживач ін'єкційних наркотичних засобів, 25 років тому травма брюшної порожнини, 2 роки тому виявлено ВІЛ, вже 2 місяці отримував антиретровірусну терапію.

При обстеженні: скарги на кашель із харкотинням, біль в животі спастичного характеру, зростання температури тіла до 37,6 °С, загальну слабкість, зниження апетиту, підвищену пітливість вночі, втрату ваги до 10 кг за останні 6 місяців. Об'єктивно: загальний стан хворого середнього ступеня тяжкості, вага - 45 кг, зріст - 166 см, температура тіла - 37,2 °С, ЧДР - 18 на хвилину, ЧСС - 80 на хвилину, АТ-90 і 60 мм рт. ст., шкіра та видимі слизові бліді, над легеньми жорстке дихання, хрипів немає, тони серця приглушені, ритмічні, живіт болісний по серединній лінії, печінка виступає на 1 см з-під краю реберної дуги, фізіологічні відправлення у нормі.

Дослідження мокротиння виявило КСП методом Ціля-Нільсена (1+), при засіві на тверді поживні середовища мікобактерії не виявлено (негативний результат).

Рентгенологічно: у верхній частці справа поліморфні, у тому числі малоінтенсивні вогнищево-фокусні тіні з мілкими (до 0,5 см) порожнинами розпаду. Зліва у верхній частці "свіжі" вогнища відсіву. Корені структурні.

Кількість CD4⁺-клітин 77.

У клінічному аналізі крові: Нв - 94 г/л, Ер - $3,3 \cdot 10^{12}$ /л, Ле - $5,1 \cdot 10^9$ %, ШОЕ - 13 мм/год., ю - 0 %, п - 6 %, с - 59 %, е - 1 %, л - 30 %, м - 4 %, гематокрит - 30 од. Гематологічні індекси: ЛПІ - 7,25, ЛІ - 0,08.

У показниках гострої фази запалення: сіроглікоїди - 18,9 од., СРБ - 2+, ревматоїдний фактор - негативний, АСЛО - негативний, фібрин - 13 г/л.

У протеїнограмі: альбумін - 38 %, Альбуміни/глобуліни - 0,6 од., γ-глобуліни - 30,4 %.

Пацієнт отримував антиретровірусну терапію та протитуберкульозні засоби за 2 категорією лікування.

У хворого через 2 місяці 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 - 3 бали (2 "великих" критерію по 1 балу: поширений легеневий процес із деструкціями рентгенологічно, кількість CD4⁺-клітин менша 200, 7 із 9 "малих" критеріїв: гемоглобін <110 г/л, гематокрит < 35 од., ЛПІ >2,0 од., ЛІ <0,25 од., С-реактивний білок +, альбумін <40 % та Альбуміни/Глобуліни <0,7 од., тобто ще 1 бал). Це означає, що перебіг хвороби буде із ризиком прогресування. В результаті, навіть на тлі повноцінної етіотропної терапії наступила смерть пацієнта.

Приклад 2.

Пацієнт К, 1983 р.н., був госпіталізований у ЗОПТКД 13.08.2012 з діагнозом: Рецидив туберкульозу легень (08.2012) верхньої частки правої легені (інфільтративний), Дестр-, МБТ+, М+, К+, Резист-, Гіст0, Кат 2, Ког 3 (2012), історія хвороби № 859.

Із анамнезу: хворів на туберкульоз легень 8 років тому, рецидив туберкульозу був 5 років тому, вилікувався, переведений до категорії 5.1. Палить, наркотичні засоби та алкоголь не вживає. ВІЛ виявлено при обстеженні у клініці ЗОПТКД, антиретровірусні засоби не приймав раніше.

Об'єктивно: скарг немає, загальний стан задовільний, вага - 71 кг, зріст - 180 см, температура тіла - 37,2 °С, ЧДР - 14 на хвилину, ЧСС - 72 на хвилину, АТ-120 і 80 мм рт. ст., над легеньми везикулярне дихання, хрипів немає, тони серця ритмічні, живіт безболісний, м'який, фізіологічні відправлення у нормі.

Рентгенологічно: справа у верхній частці мало інтенсивні не чисельні вогнища, одиничний мілкий фокус однорідної структури, зліва - щільні вогнища, корені тяжисті.

У мокротинні за Цілем-Нільсеном - виявлені кислото-стійкі палички (1+), засівом на тверді середовища виявлено мікобактерії (15 колоній), чутливі до протитуберкульозних засобів.

Кількість CD4⁺-клітин 358.

У клінічному аналізі крові: Нв - 147 г/л, Ер - $4,7 \cdot 10^{12}$ /л, Ле - $5,3 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ - 4 мм/год., ю - 0 %, п - 3 %, с - 55 %, е - 0 %, л - 34 %, м - 8 %, гематокрит - 47 од. Гематологічні індекси: ЛПІ - 0,54, ЛІ - 0,76.

У показниках гострої фази запалення: сіроглікоїди - 5,69 од., СРБ - негативний, ревматоїдний фактор - негативний, АСЛО - негативний, фібрин - 12 г/л.

У протеїнограмі: альбумін - 63,9 %, Альбуміни/глобуліни - 1,77 од., γ-глобуліни - 13,7 %.

Пацієнт отримувала антиретровірусну терапію та протитуберкульозні засоби за 2 категорією лікування.

На тлі стандартної етіотропної терапії через 3 місяці лікування припинено бактеріовиділення, рентгенологічно розсмоктувалися патологічні тіні.

5 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, не було жодного "малого" критерію.

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

10

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування перебігу захворювання у хворих на рецидиви туберкульозу легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, що включає дослідження мокротиння на наявність мікобактерій, рентгенологічне обстеження органів грудної клітки, визначення в крові рівня CD4⁺-клітин, який **відрізняється** тим, що додатково визначають наявність синдрому системної запальної відповіді, визначають масивність бактеріовиділення, показники клінічного аналізу крові, гострої фази запалення та протеїнограми, фактори ризику прогресування захворювання підраховують у балах і за сумою балів визначають варіант перебігу рецидивів туберкульозу легень при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, при цьому, за наявності синдрому системної запальної відповіді, поширений легеневи процес із деструкціями, масивне баткеріовиділення, кількість CD4⁺-клітин <200 виставляють по 1 балу за кожний, за три будь-яких із запропонованих лабораторних показників, а саме: рівень гемоглобіну <110 г/л, кількість лімфоцитів <20 %, гематокрит <35 од., лейкоцитарний індекс інтоксикації >2,0 од., лімфоцитарний індекс <0,25 од., наявність С-реактивного білка, рівні фібрину <9 або >18 г/л, рівні альбуміну <40 %, співвідношення альбуміні/глобуліни <0,7 од, виставляють 1 бал, бали підсумовують, якщо кількість балів складає 1 і більше, то прогнозують несприятливий перебіг рецидиву туберкульозу у хворих на ВІЛ.

15

20

25

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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