



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **69439** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
G01N 33/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2011 12924	(72) Винахідник(и): Кужко Михайло Михайлович (UA), Бутов Дмитро Олександрович (UA), Степаненко Ганна Леонідівна (UA), Гульчук Наталія Михайлівна (UA), Процик Любомир Миронович (UA), Старкова Олена Михайлівна (UA), Бутова Тетяна Сергіївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 03.11.2011	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.04.2012	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2012, Бюл.№ 8	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)
	(74) Представник: Євтушенко Тамара Григорівна, реєстр. №0

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ІНВОЛЮЦІЇ ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування інволюції перебігу туберкульозу легень включає визначення імунологічних показників крові. В пробі сироватки крові визначають: інтерлейкін - 2 (ІЛ-2), інтерлейкін - 8 (ІЛ-8), інтерферон-γ (ІНФ-γ), інтерлейкін - 4 (ІЛ-4) та інтерлейкін - 10 (ІЛ-10) і при цьому при рівні ІЛ-2-29,4 пг/мл, ІЛ-8-17 пг/мл, ІНФ-γ - 102,03 пг/мл та нижче і/або ІЛ-4-12,87 пг/мл, ІЛ-10-39,74 пг/мл та вище перебіг туберкульозу легень прогнозують з швидким темпом інволюції. При концентрації ІЛ-2-29,4 пг/мл, ІЛ-8-17 пг/мл, ІНФ-γ - 102,03 пг/мл та вище і/або ІЛ-4-12,87 пг/мл, ІЛ-10-39,74 та нижче - перебіг туберкульозу легень прогнозують з звичайними та сповільненими темпами інволюції.

U
UA 69439

Корисна модель належить до медицини, а саме до фтизіатрії, і може бути використана для прогнозування інволюції перебігу туберкульозу легень.

Широка розповсюдженість туберкульозу завдає значної економічної шкоди суспільству в результаті високої захворюваності населення, формування у деяких випадках несприятливих варіантів перебігу та кінця захворювання, що виділяє проблему боротьби з ним в розряд найбільш важливих та першорядних. Інволюція специфічного процесу - це зворотний розвиток захворювання у випадку його змін у процесі патогенезу туберкульозу. Саме інволюція туберкульозу характеризує процес одужування хворого від цієї недуги. Даний спосіб може бути використаний в клінічній практиці для прогнозування інволюції перебігу туберкульозу легень на

ранніх стадіях розвитку хвороби, що у свою чергу дасть можливість призначення необхідного обсягу лікувальних заходів та попередити можливі ускладнення від туберкульозу.

На сьогоднішній день є декілька способів прогнозування інволюції перебігу туберкульозу.

Відомий спосіб прогнозування перебігу туберкульозу легень шляхом визначення абсолютної кількості лімфоцитів, рівня Т-лімфоцитів їх субпопуляцій [Хоменко А.Г., Ковальчук Л.В., Мишин В.Ю., Павлюк А.С., Веслова А.В. Повышенный апоптоз иммунокомпетентных клеток как один из возможных механизмов в развитии иммунодефицита у больных остро прогрессирующим туберкулезом. // Пробл. Туберкулеза. - 1996. - № 6. - С. 6-10]. При цьому встановлено, що гострий казеозний розпад легеневої тканини супроводжується лімфопенією, яка поєднується з різким зниженням кількості Т-лімфоцитів та її регуляторних субпопуляцій (CD 4+ та CD 8+ - клітин) і таким чином перебіг туберкульозу характеризується, як гостропрогресуючий. При нормальній або підвищеній кількості лімфоцитів, а саме Т-лімфоцитів, процес прогнозується, як сприятливий. Але цей спосіб стосується лише тяжких форм прогресування туберкульозу.

Відомий спосіб прогнозування перебігу туберкульозу легень, який передбачає визначення у хворого індексу повернення лаважної рідини, що визначається у відсотках, як співвідношення отриманої лаважної рідини до кількості введеної, а також нейтрофільно-макрофагального коефіцієнта, що визначається як співвідношення відносного числа нейтрофілів до числа альвеолярних макрофагів. При величині індексу повернення лаважної рідини, що становить 25 %, і підвищення нейтрофільно-макрофагального коефіцієнта більш рівне 1,0 прогнозують прогресування туберкульозного процесу [Патент № 2319961 С1 RU Бурухина Л.В., Перминова И.В., Ждакаев М.С., Шуригин А.А. Способ прогнозирования течения туберкулеза легких]. Цей спосіб прогнозування перебігу туберкульозу легень травматичний для хворого у зв'язку з тим, що важко взяти лаважну рідину з легенів. Крім того, не завжди вдається отримати достовірний показник перерахованих вище клітин із-за особливості їх міграції у просвіт бронха при туберкульозі легень.

Відомий також спосіб прогнозування перебігу туберкульозу у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень шляхом дослідження периферичної крові хворого, згідно з яким визначають рівень специфічної сенсibiliзації лімфоїдних клітин периферичної крові в реакції бласттрансформації лімфоцитів з туберкуліном (РБТЛ з РРД), коефіцієнт стимуляції мікобактеріями туберкульозу продукції супероксидного аніону моноцитами в тесті з нітросинім тетразолієм (КС НСТ) та коефіцієнт стимуляції мікобактеріями туберкульозу активності мієлопероксидази моноцитів (КС МЛО) та при показниках РБТЛ з РРД - 4,3 % і вище, КС НСТ-тесту - 1,60 у. о. і нижче, КС МЛО - 0,75 у. о. і нижче - прогнозують перебіг туберкульозу легень зі швидким темпом інволюції, а при показниках РБТЛ з РРД - 4,2 % і нижче, КС НСТ-тесту - 1,61 у. о. і вище, КС МПО - 0,76 у. о. і вище - прогнозують перебіг туберкульозу легень зі звичайним та сповільненим темпами інволюції [Патент №53338А UA Кадан Л.П., Чернушенко К.Ф., Петренко В.М., Іванкова О.В. Спосіб прогнозування перебігу туберкульозу у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень].

Даний спосіб прогнозування перебігу туберкульозу у хворих на туберкульоз легень є найбільш близьким до того, що заявляється за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано як прототип.

Основним недоліком відомого способу прогнозування перебігу туберкульозу у хворих на туберкульоз легень є те, що поява приведених імунологічних показників настає в більш пізній час в процесі туберкульозного запалення. Крім того, прототип займає багато часу для його виконання та потребує багато крові для дослідження.

У зв'язку з вищезазначеним, в основу корисної моделі поставлено задачу підвищення точності прогнозування інволюції перебігу туберкульозу легень.

Задачу, яку поставлена в основу корисної моделі вирішують тим, що у відомому способі прогнозування інволюції перебігу туберкульозу легень, який включає визначення імунологічних показників крові, згідно з корисною моделлю, в пробі сироватки крові визначають: інтерлейкін - 2 (ІЛ-2), інтерлейкін - 8 (ІЛ-8), інтерферон- γ (ІНФ- γ), інтерлейкін - 4 (ІЛ-4) та інтерлейкін - 10 (ІЛ-10)

і при цьому при рівні ІЛ-2 - 29,4 пг/мл, ІЛ-8 - 17 пг/мл, ІНФ- γ - 102,03 пг/мл та нижче і/або ІЛ-4 - 12,87 пг/мл, ІЛ-10 - 39,74 пг/мл та вище перебіг туберкульозу легень прогнозують з швидким темпом інволюції, а при концентрації ІЛ-2 - 29,4 пг/мл, ІЛ-8 - 17 пг/мл, ІНФ- γ - 102,03 пг/мл та вище і/або ІЛ-4 - 12,87 пг/мл, ІЛ-10 - 39,74 та нижче - перебіг туберкульозу легень прогнозують з звичайним та сповільненими темпами інволюції.

Технічний ефект корисної моделі обумовлений тим, що цитокіни ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-10 і ІНФ- γ , які належать до медіаторів з прозапальним та протизапальним механізмом дії визначають характер та направленість імунної відповіді організму. Підвищення точності способу досягають за рахунок того, що вище згадані цитокіни є найпершим пусковим фактором запального процесу та з'являються в крові раніше за інші медіатори запалення та різні імунні клітини; визначення цитокінів просте для практичного виконання і не потребує багато крові для дослідження.

Ефективність способу доказали експериментально.

У 95 хворих з туберкульозом легень визначено контрольні показники цитокінів. Під час клініко-лабораторного дослідження визначені оптимальні показники: ІЛ-2 - 29,4 пг/мл, ІЛ-8 - 17 пг/мл, ІНФ- γ - 102,03 пг/мл, ІЛ-4 - 12,87 пг/мл та ІЛ-10 - 39,74 пг/мл.

Було встановлено, що при рівні ІЛ-2 - 29,4 пг/мл, ІЛ-8 - 17 пг/мл, ІНФ- γ - 102,03 пг/мл та нижче і/або ІЛ-4 - 12,87 пг/мл, ІЛ-10 - 39,74 пг/мл та вище перебіг туберкульозу легень прогнозують з швидким темпом інволюції, при концентрації ІЛ-2 - 29,4 пг/мл, ІЛ-8 - 17 пг/мл, ІНФ- γ - 102,03 пг/мл та вище і/або ІЛ-4 - 12,87 пг/мл, ІЛ-10 - 39,74 та нижче - перебіг туберкульозу легень прогнозують з звичайним та сповільненими темпами інволюції.

Таким чином, визначення показників вмісту цитокінів периферичної крові хворих на туберкульоз легень дозволяє прогнозувати перебіг туберкульозу легень. Використання способу дозволяє прогнозувати інволюцію перебігу специфічного процесу, дає можливість прогнозувати ефективність лікувальних заходів і окремих результатів лікування туберкульозу. Також застосування способу забезпечує проведення своєчасної корекції лікувальних заходів і точне визначення подальшої тактики ведення хворого.

Спосіб виконують таким чином:

Кров хворого у кількості 1 мл забирають за допомогою венопункції натще при прийнятті хворого до стаціонару перед проведенням лікування. Кров беруть у суху пробірку, після згортання центрифугують при 3000 об/хв та відділяють сироватку, яку застосовують для дослідження. Визначення рівня цитокінів проводять імуноферментним методом із застосуванням стандартних наборів реагентів ІЛ-2, ІЛ-8, ІНФ- γ , ІЛ-4 та ІЛ-10 виробництва "Вектор Бест" м. Новосибірськ, Росія. І при рівні ІЛ-2 - 29,4 пг/мл, ІЛ-8 - 17 пг/мл, ІНФ- γ - 102,03 пг/мл та нижче і/або ІЛ-4 - 12,87 пг/мл, ІЛ-10 - 39,74 пг/мл та вище перебіг туберкульозу легень прогнозують з швидким темпом інволюції, а при концентрації ІЛ-2 - 29,4 пг/мл, ІЛ-8 - 17 пг/мл, ІНФ- γ - 102,03 пг/мл та вище і/або ІЛ-4 - 12,87 пг/мл, ІЛ-10 - 39,74 та нижче - перебіг туберкульозу легень прогнозують з звичайним та сповільненими темпами інволюції.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади:

Приклад 1. Хворий Б., 31 рік, госпіталізований з діагнозом: ВДТБ (вперше діагностований туберкульоз) (15.02.2011 р.) верхніх часток легенів (інфільтративний), Дестр+ (наявна деструкція, деструкція є), МБТ+, М+ (позитивний результат дослідження мазка на кислотостійкі бактерії), К+ (позитивний результат культурального дослідження), резист. 0 (резистентність не визначалась), гіст. 0 (гістологічне дослідження не проводили), кат. (категорія) 1, ког. (когорта) 1 (2011р.).

Скарги: загальна слабкість, сухий кашель, підвищення температури тіла до 38,5 °С, задишка при фізичному навантаженні.

Об'єктивно: загальний стан хворого задовільний, температура тіла 37,1 °С. Аускультативно в легенях: під лопаткою з правої сторони сухі, одиночні хрипи.

Дані лабораторних і інструментальних методів обстеження:

У першу добу перебування хворого у стаціонар було проведено дослідження кількісного вмісту цитокінів сироватки крові. Отримано наступні результати: ІЛ-2 - 27,2 пг/мл, ІЛ-8 - 11,58 пг/мл, ІНФ- γ - 52,04 пг/мл, ІЛ-4 - 16,29 пг/мл та ІЛ-10 - 45,25 пг/мл. Перебіг інволюції туберкульозу легень прогнозується як швидкий темп інволюції туберкульозного процесу у хворого.

При дослідженні харкотиння методом мікроскопії та посіву визначаються МБТ.

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітини (ОГК): у зменшених в об'ємі верхніх часток легенів відмічаються вогнищеві тіні різних розмірів та інтенсивності, в верхній правій частці відмічається інфільтрація з порожниною розпаду на верхівки 1,1×1,2 см. Синуси вільні.

Після обстеження хворого, йому було призначено лікування по першій категорії, п'ятикомпонентна терапія.

Після проведеного лікування ми зробили повторне обстеження хворого і виявили:

Хворий не пред'являє скарг, аускультативно в легенях вислуховується жорстке дихання. Т.ч. ліквідація інтоксикаційної та грудної симптоматики відбувалося через місяць, після початку лікування.

5 При дослідженні харкотиння методом мікроскопії та посіву не визначаються МБТ.

Рентгенологічне дослідження ОГК: у зрівнянні з даними при госпіталізації відмічається часткове розсмоктування інфільтрації. Значно розсмокталася, ущільнилися осередкові та міжфокусні тіні, порожнина розпаду не визначається.

10 Хворий виписаний з діагнозом: ВДТБ (15.02.2011р.) верхніх часток легенів (інфільтративний), Дестр- (немає деструкції), МБТ-, М- (негативний результат дослідження мазка на кислотостійкі бактерії), К- (негативний результат культурального дослідження), резист. 0 (резистентність не визначалась), гіст. 0, кат. 1, ког. 1 (2011р.). Йому рекомендоване амбулаторне лікування протягом 4 міс.

Приклад №2.

15 Хворий Я., 31 рік, госпіталізований з діагнозом: ВДТБ (10.03.2011р.) верхніх часток легенів (інфільтративний), Дестр+, МБТ+, М+, К+, резист. 0, гіст. 0, кат. 1, ког. 1 (2011р.).

Скарги: загальна слабкість, зниження ваги тіла на 2 кг за два тижні.

Об'єктивно: загальний стан хворого задовільний, температура тіла 37,6 °С. Аускультативно в легенях: жорстке дихання. Хрипів не має.

20 Дані лабораторних і інструментальних методів обстеження:

У першу добу перебування хворого у стаціонарі було проведено дослідження кількісного вмісту цитокінів сироватки крові. Отримано наступні результати: ІЛ-2 - 36,92 пг/мл, ІЛ-8 - 29,27 пг/мл, ІНФ-γ - 116,56 пг/мл, ІЛ-4 - 7,61 пг/мл та ІЛ-10 - 38,51 пг/мл. Перебіг інволюції туберкульозу легень прогнозується як звичайний та сповільнений темпам інволюції туберкульозного процесу у хворого.

25 При дослідженні харкотиння методом мікроскопії та посіву визначаються МБТ.

Рентгенологічне дослідження ОГК: у верхній частці правої легені у S₁₊₂ вогнищеві тіні та інфільтрат 1,5×1,1 см і 1,5×1,1 см, в проекції верхньої частки лівої легені S₁ фокусна тінь 2,5×2,0 см з малими порожнинами розпаду. Серце у нормі.

30 Після обстеження хворого, йому було призначено лікування по першій категорії, п'ятикомпонентна терапія.

Після проведеного лікування ми зробили повторне обстеження хворого і виявили:

Скарги хворого залишились ті ж самі і, крім того, з'явилася задишка змішаного характеру та постійно на вечір підвищується температура до 37,5 °С. Об'єктивний статус без змін.

35 При дослідженні харкотиння методом мікроскопії та посіву визначаються МБТ.

Рентгенологічне дослідження ОГК: у легенях без динаміки, а у лівій легені з'явилося збагачення легеневого рисунку. Серце у нормі.

40 Діагноз: ВДТБ (10.03.2011р.) верхніх часток легенів (інфільтративний), Дестр+, МБТ+, М+, К+, резист. 0, гіст. 0, кат. 1, ког. 1 (2011р.). У хворого спостерігається сповільнена інволюція туберкульозного процесу, йому рекомендовано продовжити лікування у ХОПТД № 1 зі зміною схеми лікування.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

45 Спосіб прогнозування інволюції перебігу туберкульозу легень, що включає визначення імунологічних показників крові, який **відрізняється** тим, що в пробі сироватки крові визначають: інтерлейкін - 2 (ІЛ-2), інтерлейкін - 8 (ІЛ-8), інтерферон-γ (ІНФ-γ), інтерлейкін - 4 (ІЛ-4) та інтерлейкін - 10 (ІЛ-10) і при цьому при рівні ІЛ-2-29,4 пг/мл, ІЛ-8-17 пг/мл, ІНФ-γ - 102,03 пг/мл та нижче і/або ІЛ-4-12,87 пг/мл, ІЛ-10-39,74 пг/мл та вище перебіг туберкульозу легень прогнозують з швидким темпом інволюції, а при концентрації ІЛ-2-29,4 пг/мл, ІЛ-8-17 пг/мл, ІНФ-γ - 102,03 пг/мл та вище і/або ІЛ-4-12,87 пг/мл, ІЛ-10-39,74 та нижче - перебіг туберкульозу легень прогнозують з звичайними та сповільненими темпами інволюції.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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

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