



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 96483

(13) U

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 08719

(22) Дата подання заявки: 01.08.2014

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: 10.02.2015

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 10.02.2015, Бюл.№ 3

(72) Винахідник(и):

Потейко Петро Іванович (UA),
Шевченко Ольга Станіславівна (UA),
Лебідь Людмила Володимирівна (UA),
Ляшенко Олександр Олексійович (UA),
Овчаренко Ірина Анатоліївна (UA)

(73) Власник(и):

ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ,
вул. Корчагинців, 58, м. Харків, 61176 (UA)

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ МОЖЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНІВ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики можливого перебігу туберкульозу, який здійснюють шляхом дослідження показників крові. Проводять клінічний аналіз крові, за показниками якого розраховують гематологічний індекс інтоксикації за формулою

$$ГІІ = \frac{М + Ю + П + С + Л}{Мо + Л + Е + Б} \times K_L \times K_{ШЗЕ} \times K_{Эр} \times K_{Тр},$$

де:

Мі - мієлоцити (%);

Ю - метамієлоцити (юні нейтрофіли) (%);

П - паличкоядерні нейтрофіли (%);

С - сегментоядерні нейтрофіли (%);

Пл - плазматичні клітини (%);

Мо - моноцити (%);

Л - лімфоцити (%);

Е - еозинофіли (%);

Б - базофіли (%).

K_L - поправочний коефіцієнт на рівень лейкоцитів;

$K_{ШЗЕ}$ - поправочний коефіцієнт на рівень ШЗЕ;

$K_{Эр}$ - поправочний коефіцієнт на рівень еритроцитів;

$K_{Тр}$ - поправочний коефіцієнт на рівень тромбоцитів.

Сприятливий перебіг діагностують у хворих, у яких рівень ГІІ до лікування в межах норми або перевищує норму не більш ніж у 4 рази (до 8,8), а через 3 місяці лікування знижується до норми. Уповільнений перебіг діагностують у хворих, у яких рівень ГІІ до лікування перевищує норму не більше ніж у 7 разів (до 15,4), а через 3 місяці лікування не знижується до норми. Несприятливий перебіг діагностують, якщо у хворих з вперше виявленим туберкульозом рівень ГІІ до лікування перевищує норму більш ніж у 7 разів і залишається значно підвищеним через 3 місяці лікування.

UA 96483 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до фтизіатрії і може бути використана для діагностики можливого перебігу туберкульозу легенів.

Туберкульоз залишається одним з найпоширеніших інфекційних захворювань в Україні. Клінічна картина захворювання визначається синдромом інтоксикації, бронхолегеневими проявами, дихальною недостатністю і порушеннями всіх функціональних систем гомеостазу. Часом саме вираженість інтоксикації у хворих визначає результат виходу захворювання.

Своєчасне прогнозування перебігу туберкульозу у хворих з вперше виявленим туберкульозом легенів дозволяє обґрунтувати вибір адекватного етіотропного і патогенетичного лікування, спрямованого на більш досконале розсмоктування туберкульозного процесу в легенях, і забезпечує при необхідності проведення своєчасної корекції лікувальних заходів.

Відомий спосіб прогнозування перебігу туберкульозу (Патент RU № 2319961), суть якого полягає в тому, що у хворого визначають індекс повернення лаважної рідини, що визначається у відсотках як співвідношення отриманої лаважної рідини до кількості введеної, а також нейтрофільно-макрофагальний коефіцієнт, що визначається як співвідношення відносної кількості нейтрофілів до кількості альвеолярних макрофагів. При величині індексу повернення лаважної рідини, що становить менше або дорівнює 25 %, і підвищення нейтрофільно-макрофагального коефіцієнта більше або рівного 1,0 прогнозують прогресування туберкульозного процесу.

Використання способу дозволяє визначити тяжкість специфічного процесу і дає можливість прогнозувати ефективність лікувальних заходів.

Недоліком даного методу є необхідність проведення інвазивного методу обстеження - фібробронхоскопії трахеобронхіального дерева з забором лаважної рідини з подальшим проведенням додаткового дослідження.

Відомий спосіб прогнозування перебігу туберкульозу у хворих з вперше виявленим туберкульозом легенів (Патент UA № 53338), який заснований на дослідженні периферичної крові. Визначають рівень специфічної сенсibilізації лімфоїдних клітин периферичної крові в реакції бласттрансформації лімфоцитів з туберкуліном (РБТЛ с РРД), коефіцієнт стимуляції мікобактеріями туберкульозу продукції супероксидного аніону моноцитами в тесті з нітросинім тетразолієм (КС НСТ) і коефіцієнт стимуляції мікобактеріями туберкульозу активності мієлопероксидази моноцитів (КС МПО). При показниках РРД-4,3 % і вище, КС НСТ-теста - 1,60 ум.од. і нижче, КС МПО - 0,75 ум.од. і нижче - прогнозують перебіг туберкульозу легенів зі швидкою інволюцією. При показниках РБТЛ с РРД-4,2 % і нижче, КС НСТ-теста - 1,61 ум.од. і вище, КС МПО - 0,76 ум.од. і вище - прогнозують перебіг туберкульозу легень із звичайної або уповільненою інволюцією.

Недоліком даного способу є необхідність проведення додаткових методів дослідження та наявність спеціально навченого персоналу.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу діагностики можливого перебігу туберкульозу, в якому за рахунок використання додаткових показників не тільки білої, але і червоної крові досягається об'єктивізація різних параметрів стану хворого, за рахунок чого підвищується діагностична цінність способу.

Поставлена задача вирішується в способі діагностики можливого перебігу туберкульозу, який здійснюють шляхом дослідження показників крові, згідно з корисною моделлю, проводять клінічний аналіз крові, за показниками якого розраховують гематологічний індекс інтоксикації (ПІ) за формулою:

$$ПІ = \frac{М + Ю + П + С + Л}{М_0 + Л + Е + Б} \times K_L \times K_{шве} \times K_{ер} \times K_{Тр} ,$$

де:

Мі - мієлоцити (%);

Ю - метамієлоцити (юні нейтрофіли) (%);

П - паличкоядерні нейтрофіли (%);

С - сегментоядерні нейтрофіли (%);

Л - плазматичні клітини (%);

М₀ - моноцити (%);

Л - лімфоцити (%);

Е - еозинофіли (%);

Б - базофіли (%).

K_L - поправочний коефіцієнт на рівень лейкоцитів;

K_{СОЗ} - поправочний коефіцієнт на рівень ШЗЕ;

$K_{Эр}$ - поправочний коефіцієнт на рівень еритроцитів;

$K_{Тр}$ - поправочний коефіцієнт на рівень тромбоцитів,

сприятливий перебіг діагностують у хворих, у яких рівень ГІІ до лікування в межах норми або перевищує норму не більш ніж у 4 рази (до 8,8), а через 3 місяці лікування знижується до норми, уповільнений перебіг діагностують у хворих, у яких рівень ГІІ до лікування перевищує норму не більше ніж у 7 разів (до 15,4), а через 3 місяці лікування не знижується до норми, несприятливий перебіг діагностують, якщо у хворих з вперше виявленим туберкульозом рівень ГІІ до лікування перевищує норму більш ніж у 7 разів і залишається значно підвищеним через 3 місяці лікування.

ГІІ є високо інформативним критерієм при визначенні ефективності лікування хворих неспецифічними запальними захворюваннями легень, як етіотропною, детоксикаційною, так і інших методів патогенетичної терапії. Його особливістю є проста формула обчислення і односпрямованість його змін при патології, а також висока чутливість навіть при невеликих деструктивних процесах у легенях. Відзначається сильний кореляційний зв'язок ГІІ з наявністю

порожнин деструкції в легеневій тканині і помірний з мікобактеріовиділенням.

Поправочні коефіцієнти дозволяють враховувати не тільки зміни лейкоцитарної формули, але і рівень ШЗЕ, рівень тромбоцитів і еритроцитів.

Запропонований спосіб здійснюють таким чином.

Всім пацієнтам перед початком лікування, через три місяці та через шість місяців з початку лікування проводять клінічний аналіз крові. Розраховують гематологічний індекс інтоксикації (ГІІ).

Особливістю ГІІ є більш проста формула обчислення і односпрямованість його змін при патології, а також висока чутливість навіть при невеликих деструктивних процесах у легенях, розраховують гематологічний індекс інтоксикації за формулою

$$ГІІ = \frac{Мі + Ю + П + С + Л}{Мо + Л + Е + Б} \times K_L \times K_{ШЗЕ} \times K_{Эр} \times K_{Тр},$$

де:

$Мі$ - мієлоцити (%);

$Ю$ - метамієлоцити (юні нейтрофіли) (%);

$П$ - паличкоядерні нейтрофіли (%);

$С$ - сегментоядерні нейтрофіли (%);

$Л$ - плазматичні клітини (%);

$Мо$ - моноцити (%);

$Л$ - лімфоцити (%);

$Е$ - еозинофіли (%);

$Б$ - базофіли (%).

K_L - поправочний коефіцієнт на рівень лейкоцитів;

$K_{ШЗЕ}$ - поправочний коефіцієнт на рівень ШЗЕ;

$K_{Эр}$ - поправочний коефіцієнт на рівень еритроцитів;

$K_{Тр}$ - поправочний коефіцієнт на рівень тромбоцитів.

Сприятливий перебіг діагностують у хворих, у яких рівень ГІІ до лікування був в межах норми або перевищує норму не більш ніж у 4 рази (до 8,8), а через 3 місяці лікування знижується до норми. Уповільнений перебіг діагностують у хворих, у яких рівень ГІІ до лікування перевищує норму не більше ніж у 7 разів (до 15,4), а через 3 місяці лікування не знижується до норми. Несприятливий перебіг діагностують, якщо у хворих з вперше виявленим туберкульозом рівень ГІІ до лікування перевищує норму більш ніж у 7 разів і залишається значно підвищеним через 3 місяці лікування.

Поправочні коефіцієнти були отримані при дослідженні 247 хворих.

При неможливості обчислення поправочних коефіцієнтів їх рівень умовно прирівнюється до 1,0.

Таблиця поправочних коефіцієнтів:

Лейкоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	K_L	ШЗЕ, мм/час	K_{CO_2}	Еритроцити, $\cdot 10^{12}/\text{л}$	K_{Er}	Тромбоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	K_{Tr}
1,0-1,59	6,0	1-15	1	1,0-1,59	5,0	180-320	1
1,6-1,99	5,0	16-20	1,1	1,6-1,99	4,0	160-179	1,4
2,0-2,59	4,0	21-25	1,2	2,0-2,59	3,0	140-159	1,8
2,6-2,99	3,0	26-30	1,3	2,6-2,99	2,0	120-139	2,2
3,0-3,59	2,0	31-35	1,5	3,0-3,59	1,4		
3,6-3,79	1,4	36-40	1,7	3,6-5,5	1		
3,8-3,99	1,2	41-45	1,9				
4,0-8,0	1	46-50	2,1				
8,1-10	1,2	51-55	2,3				
10,1-15	1,6	56-60	2,5				
15,1-20	2,0	61-65	2,7				
20,1-25	3,0	66-70	2,9				
25,1-30	4,0	71-75	3,1				
30,1-35	5,0	76-80	3,3		
...	...	81-85	3,5				

5. Можливий спрощений варіант обчислення $\Pi = (\Pi + C) / (Mo + L + E) \times K_L \times K_{ШЗЕ} \times K_{Er} \times K_{Tr}$.
В результаті клінічних аналізів крові 122 здорових осіб були встановлені межі норми Π : від 0,5 до 2,2 од. (в середньому $1,40 \pm 0,036$).
Клінічний приклад 1, (ефективне лікування). Хворий Ш, 42 роки.
Діагноз: ВДТБ (06.03.2012) верхньої частки лівої легені (інфільтративний)
10. Дестр+МБТ+М+К+Резист-Гист0 Кат1 Кор1 (2012).
Об'єм порожнини деструкції - 7 см³. Клінічний аналіз крові перед початком лікування: еритроц. - $3,4 \times 10^{12}/\text{л}$; Hb-131 г/л; л-ти - $9,7 \times 10^9/\text{л}$; е - 3 %, п - 5 %, с - 54 %, л - 36 %, м - 2 %; ШЗЕ - 27 мм/час; тромб. - $270 \times 10^9/\text{л}$; $\Pi = 3,14$, т.е. перевищує норму в 1,5 рази і відповідає тяжкості стану хворого з великим об'ємом деструкції і бактеріовиділенням.
15. Через 3 міс. лікування: МБТ- М- К-, Резист-, об'єм порожнини деструкції - 3,2 см³. Клін. ан. крові: еритроц. - $3,6 \times 10^{12}/\text{л}$; Hb-121 г/л; л-ти - $7,9 \times 10^9/\text{л}$; е - 2 %, п - 3 %, с - 57 %, л - 31 %, м - 7 %; ШЗЕ - 24 мм/час; тромб. - $260 \times 10^9/\text{л}$; $\Pi = 1,8$ од, т.е. через 3 міс. лікування Π став в межах норми.
Через 6 міс. лікування: МБТ- М- К-, Резист-, Дестр-. Клін. ан. крові: еритроц. - $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$; Hb-130 г/л; л-ти - $6,2 \times 10^9/\text{л}$; е - 3 %, п - 2 %, с - 53 %, л - 37 %, м - 5 %; ШЗЕ - 42 мм/час; тромб. - $290 \times 10^9/\text{л}$; $\Pi = 1,22$ од, тобто індекс ще зменшився і залишився у межах норми.
Таким чином, у хворого з вперше діагностованим інфільтративним туберкульозом верхньої частки лівої легені в фазі розпаду з бактеріовиділенням лікування за стандартною схемою виявилось ефективним - бактеріовиділення припинилося на 3-му місяці лікування, порожнина розпаду перестала визначатися на 6-му місяці лікування, Π нормалізувався раніше, ніж закрилася порожнину розпаду, на 3-му місяці лікування.
25. Клінічний приклад 2, (сповільнений перебіг). Хворий Л, 32 роки. Діагноз: ВДТБ (06.03.2012) верхньої частки лівої легені (інфільтративний) Дестр+ МБТ+ М+ К+ Резист- Гист0 Кат1 Кор1 (2006).
30. Об'єм порожнини деструкції - 7,2 см³. Клінічний аналіз крові перед початком лікування: еритроц. - $4,4 \times 10^{12}/\text{л}$; Hb-138 г/л; л-ти - $8,4 \times 10^9/\text{л}$; е - 1 %, п - 1 %, с - 71 %, л - 21 %, м - 6 %; ШЗЕ - 21 мм/год.; тромб. - $280 \times 10^9/\text{л}$; $\Pi = 3,7$, тобто перевищує норму більш ніж в 1,5 рази і відповідає тяжкості стану хворого з великим об'ємом деструкції і бактеріовиділенням. Через 3 місяці лікування: МБТ- М- К-, Резист-, об'єм порожнини деструкції - 0,8 см. Клін. ан. крові: еритроц. - $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$; Hb-134 г/л; л-ти - $5,3 \times 10^9/\text{л}$; е - 8 %, п - 1 %, с - 64 %, л - 21 %, м - 6 %; ШЗЕ - 4 мм/год.; тромб. - $265 \times 10^9/\text{л}$; $\Pi = 1,86$ од, тобто через 3 місяці лікування Π став в межах норми.
35. Через 6 місяців лікування: МБТ- М- К-, Резист-, об'єм порожнини деструкції - 0,4 см³. Клінічний аналіз крові: еритроц. - $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$; Hb-150 г/л; л-ти - $8,2 \times 10^9/\text{л}$; е - 3 %, п - 5 %, с - 63 %, л - 25 %, м - 4 %; ШЗЕ - 32 мм/год.; тромб. - $280 \times 10^9/\text{л}$; $\Pi = 3,83$ од, тобто індекс знову став вище норми.
40. Таким чином, у хворого з вперше діагностованим інфільтративним туберкульозом верхньої частки лівої легені в фазі розпаду з бактеріовиділенням, лікування за стандартною схемою

виявилось ефективним - бактеріовиділення припинилося на 3-му місяці лікування, однак порожнина деструкції, зменшившись в обсязі, продовжувала визначатися на 6-му місяці лікування, рівень ГП на 6-му місяці лікування також був вище норми.

Клінічний приклад 3, (неефективне лікування).

5 Хворий Ж, 44 роки. Діагноз: ВДТБ (13.03.2012) верхньої частки лівої легені (інфільтративний) Дестр+ МБТ+ М+ К+ Резист- Гист0 Кат1 Кор1 (2006).

Об'єм порожнини деструкції - 7 см³. Клінічний аналіз крові перед початком лікування: еритроц. - $3,6 \times 10^{12}/л$; Hb-105 г/л; л-ти - $8,0 \times 10\%$; е - 2 %, б - 1 %, п - 1 %, с - 59 %, л - 31 %, м - 6 %; тромбоц. - $280 \times 10^9\%$; ШЗЕ - 59 мм/час; ГП = 3,75; тобто перевищував норму.

10 Через 3 місяці лікування: МБТ+ М- К+, Резист-, об'єм порожнини деструкції - 3,2 см³. Клініч. аналіз крові: еритроц. - $3,5 \times 10^{12}/л$; Hb-111 г/л; л-ти - $8,3 \times 10\%$; е-2 %, п - 1 %, с - 67 %, л - 26 %, м - 4 %; ШЗЕ - 28 мм/год.; тромбоц. - $220 \times 10^9\%$; ГП = 4,65 од; тобто при триваючому бактеріовиділенні і збереженій деструкції ГП через 3 місяці лікування збільшився. Через 6 місяців лікування: МБТ+ М- К+, Резист-, об'єм порожнини деструкції - 3,2 см³. Клініч. аналіз крові: еритроц. - $3,8 \times 10^{12}/л$; Hb-111 г/л; л-ти - $10,2 \times 10\%$; е - 1 %, п - 1 %, с - 63 %, л - 32 %, м - 3 %; ШЗЕ - 42 мм/год.; тромбоц. - $300 \times 10^9\%$; ГП = 5,40 од; тобто при неефективному лікуванні ГП через 6 міс. лікування залишався

більш ніж в 2 рази вище норми.
Таким чином, у хворого з вперше діагностованим інфільтративним туберкульозом верхньої частки лівої легені в фазі розпаду з бактеріовиділенням, лікування за стандартною схемою виявилось неефективним - бактеріовиділення тривало на 3-му та 6-му місяцях лікування, порожнина розпаду до 3-го місяця лікування зменшилася в обсязі і зберігалася на 6-му, ГП протягом 6 місяців був закономірно вище норми.

20 При ефективному лікуванні (припинення мікобактеріовиділення і закриття порожнини деструкції на різних термінах основного курсу 6-місячної хіміотерапії) початковий рівень ГП був підвищений в середньому у 3,8 рази по відношенню до середніх нормальних показників у здорових осіб ($<0,001$), достовірно знижувався до 3 місяця і нормалізувався на 6 місяці лікування.

У групі хворих з уповільненою динамікою процесу (припинення мікобактеріовиділення до кінця основного курсу 6-місячної хіміотерапії із залишковими порожнинами деструкції) ГП був підвищений в середньому в 6,8 рази по відношенню до середніх нормальних показників у здорових осіб ($<0,001$), достовірно знижувався до 3 і 6 місяців лікування ($<0,001$), але не нормалізувався і залишався підвищеним в середньому в 2,5 рази на 6 місяці лікування. У групі хворих з неефективним лікуванням (збереження мікобактеріовиділення і порожнини деструкції в легеневій тканині до кінця основного курсу 6-місячної хіміотерапії) ГП до початку лікування був підвищений в середньому в 7,3 рази відносно до середніх нормальних показників у здорових осіб ($<0,001$), мав достовірну тенденцію до зниження на 3 та 6 місяців лікування ($<0,02$), але не нормалізувався і залишався значно підвищеним у середньому в 4,5 рази на 6 місяці лікування. Відзначається сильна кореляційна зв'язок ГП з наявністю порожнини деструкції в легеневій тканині ($r=0,62$; $n=274$) і помірна з мікобактеріовиділенням ($r=0,44$; $n=274$).

40 Оцінка вираженості ендогенної інтоксикації у хворих зі специфічним інфекційним захворюванням легень за допомогою доступного і високо інформативного тесту - гематологічного індексу інтоксикації - дозволить лікарям загальної практики сімейної медицини адекватно орієнтуватися в тяжкості стану хворих і своєчасно вирішувати питання про місце проведення лікування та обсяг необхідної медичної допомоги.

45

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики можливого перебігу туберкульозу, який здійснюють шляхом дослідження показників крові, який **відрізняється** тим, що проводять клінічний аналіз крові, за показниками якого розраховують гематологічний індекс інтоксикації за формулою

$$50 \quad ГП = \frac{М + Ю + П + С + л}{Мо + Л + Е + Б} \times K_L \times K_{шве} \times K_{ер} \times K_{Тр},$$

де:

Мі - міелоцити (%);

Ю - метаміелоцити (юні нейтрофіли) (%);

55 П - паличкоядерні нейтрофіли (%);

С - сегментоядерні нейтрофіли (%);

Пл - плазматичні клітини (%);

Мо - моноцити (%);

Л - лімфоцити (%);
 Е - еозинофіли (%);
 Б - базофіли (%).
 K_L - поправочний коефіцієнт на рівень лейкоцитів;

- 5 $K_{ШЗЕ}$ - поправочний коефіцієнт на рівень ШЗЕ;
 $K_{Эр}$ - поправочний коефіцієнт на рівень еритроцитів;
 $K_{Тр}$ - поправочний коефіцієнт на рівень тромбоцитів,

- сприятливий перебіг діагностують у хворих, у яких рівень ГІІ до лікування в межах норми або перевищує норму не більш ніж у 4 рази (до 8,8), а через 3 місяці лікування знижується до норми,
 10 уповільнений перебіг діагностують у хворих, у яких рівень ГІІ до лікування перевищує норму не більше ніж у 7 разів (до 15,4), а через 3 місяці лікування не знижується до норми,
 несприятливий перебіг діагностують, якщо у хворих з вперше виявленим туберкульозом рівень ГІІ до лікування перевищує норму більш ніж в 7 разів і залишається значно підвищеним через 3
 15 місяці лікування.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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