

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: действует (последнее изменение статуса: 17.09.2020)  
Пошлина: учтена за 7 год с 30.10.2020 по 29.10.2024

(21)(22) Заявка: 2014143439/15, 29.10.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
29.10.2014Приоритет(ы):  
(22) Дата подачи заявки: 29.10.2014

(45) Опубликовано: 10.02.2016 Бюл. № 4

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: RU 2480765 C1, 27.04.2013. RU  
2498311 C2, 10.11.2013. ЛЫСКИНА Г.А.  
Определение уровня прокальцитонина  
крови в педиатрической практике // **Педиатрия**, 4, 2006, с.32-46. ВЕЛЬКОВ В.В.  
Прокальцитонин в диагностике  
критических состояний // **Лабораторная  
медицина**, 10, 2009, с.49-54.Адрес для переписки:  
129226, Москва, пр-т Мира, 171, кв. 19,  
Давиденко Н.Ф.

(72) Автор(ы):

Авербах Михаил Михайлович (RU),  
Овсянкина Елена Сергеевна (RU),  
Панова Людмила Владимировна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное  
научное учреждение "Центральный  
научно-исследовательский институт  
туберкулеза" (RU)

## (54) СПОСОБ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У

## ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к способу оценки эффективности противотуберкулезной химиотерапии у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания. Сущность способа состоит в том, что проводят диагностические исследования после процедуры химиотерапии и путем сравнения результатов диагностических исследований до и после проведения процедуры химиотерапии судят об эффективности процедуры химиотерапии. С помощью пипетки в лунку скрипта наносят 200 мкл плазмы, осуществляют ее инкубацию в течение 30 минут при комнатной температуре и определяют в ней концентрацию прокальцитонина путем сравнения интенсивности окрашивания тестовой линии с окрашенными блоками на карточке сравнения. При концентрации прокальцитонина <0,5 нг/мл, что соответствует отсутствию окрашивания тестовой линии, результат диагностических исследований считают отрицательным. В случае если уровень прокальцитонина до и после проведения процедуры химиотерапии уменьшился, то оценивают эффективный результат лечения с использованием процедуры химиотерапии. Использование заявленного способа позволяет осуществить раннюю диагностику эффективности противотуберкулезной химиотерапии у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания. 1 пр.

Изобретение относится к медицине, в частности к фтизиатрии, и может быть использовано при оценке эффективности противотуберкулезной химиотерапии у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания.

Известен способ [RU 2504787, C1, G01N 33/533, 20.01.2014], заключающийся в исследовании пациента до начала проведения специфической химиотерапии противотуберкулезными препаратами, при котором определяют содержание в крови CD45R0<sup>+</sup> Т-клеток памяти, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>hi и CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>-</sup> регуляторных Т-клеток, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> Т-хелперов, вычисляют значения линейных классификационных функций по уравнениям

$$d_1 = -14,0015 - 0,0626 \cdot x_1 + 0,5181 \cdot x_2 + 2,4285 \cdot x_3 + 0,2255 \cdot x_4,$$

$$d_2 = -22,6954 - 0,1710 \cdot x_1 + 0,6689 \cdot x_2 + 3,1202 \cdot x_3 + 0,3229 \cdot x_4,$$

где  $x_1, x_2, x_3, x_4$  - количество субпопуляций CD45R0<sup>+</sup> Т-клеток памяти,

CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>hi и CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>-</sup> регуляторных Т-клеток, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> Т-хелперов соответственно, и при  $d_1 < d_2$  прогнозируют туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Недостатком способа является относительно узкая область применения, поскольку он не позволяет оценить эффективность процедуры химиотерапии, и относительно низкая оперативность.

Известен также способ [RU 2434582, C1, A61B 10/00, 27.11.2011], включающий проведение клинического, медико-социального и лабораторного исследований пациента при поступлении в стационар, когда в первые 3-5 дней в качестве факторов риска при балльной оценке определяют: бактериовыделение - нет 0 баллов, скудное +1 балл, обильное +2 балла; клиническая форма туберкулеза легких - без распада легочной ткани +1 балл, с распадом +2 балла; распространенность туберкулезного процесса в легких - менее 2 сегментов +1 балл, более 2 сегментов +2 балла; категория больного - впервые выявленный +1 балл, с рецидивом процесса +2 балла, с хроническим течением заболевания +3 балла; контакт с больным туберкулезом - нет 0 баллов, с бактериовыделителем +1 балл, с выделителем лекарственно-устойчивых микобактерий туберкулеза +2 балла; злоупотребление алкоголем - нет 0 баллов, есть +1 балл; социальный статус пациента - работает 0 баллов, не работает +1 балл, пол - мужской +2 балла, женский +1 балл; возраст - 41 год и более 0 баллов, 18-30 лет +1 балл, 31-40 лет +2 балла; табакокурение - нет 0 баллов, есть +1 балл; давность флюорографического обследования - менее 1 года 0 баллов, 2-3 года +1 балл, более 3 лет +2 балла; тип строения фаций сыворотки крови - упорядоченный 0 баллов, депрессивный +1 балл, терминальный +2 балла; совокупность патологических маркеров некробиоза в фации сыворотки крови - серповидные образования, многоярусность фации - нет 0 баллов, есть +1 балл, подсчитывают сумму баллов и при сумме 1-7 баллов вероятность развития лекарственно-устойчивого туберкулеза легких оценивается как низкая, 8-12 - умеренная, 13-19 - высокая.

Недостатком этого способа является относительно узкая область применения и относительно низкая объективность, поскольку в нем, хотя и частично, частично используется информация субъективного характера.

Наиболее близким по своей сущности к предложенному является способ прогнозирования результатов лечения больных туберкулезом легких при проведении химиотерапии [RU 2284041, C1, G01N 33/92, 20.09.2006], включающий определение фосфолипидных фракций легочного сурфактанта в бронхоальвеолярных смывах до лечения, когда в общем спектре фосфолипидов определяют долю фосфатидилхолина (ФХ) и долю кардиолипина (КЛ), вычисляют коэффициент фосфатидилхолин/кардиолипин (ФХ/КЛ) и при значении коэффициента ФХ/КЛ ниже 0,5 прогнозируют неблагоприятные результаты лечения.

Недостатком этого способа является относительно узкая область применения, поскольку он может быть использован только для прогнозирования результатов лечения и не позволяет оценить его действительную эффективность, а также относительно низкая оперативность, поскольку определение доли фосфатидилхолина и доли кардиолипина в фосфолипидных фракциях легочного сурфактанта является относительно длительной процедурой.

Задачей, на решение которой направлено изобретение, является расширение области применения при одновременном повышении оперативности.

Требуемый технический результат заключается в расширении области применения при одновременном повышении оперативности.

Поставленная задача решается, а требуемый технический результат достигается тем, что в способе, включающем проведение диагностических исследований перед процедурой химиотерапии, согласно изобретению дополнительно проводят диагностические исследования после процедуры химиотерапии и путем сравнения результатов диагностических исследований судят об эффективности проведения процедуры химиотерапии, причем при диагностических исследованиях с помощью пипетки в лунку стрипа наносят 200 мкл плазмы, осуществляют ее инкубацию в течение 30 минут при комнатной температуре и определяют в ней концентрацию прокальцитонина путем сравнения интенсивности окрашивания тестовой линии с окрашенными блоками на карточке сравнения, при концентрации прокальцитонина <0,5 нг/мл, что соответствует отсутствию окрашивания тестовой линии, результат диагностических исследований считают отрицательным, а при окрашивании тестовой линии в красный цвет, что соответствует концентрации прокальцитонина 0,5 нг/мл и более, по интенсивности окраски тестовой линии определяют концентрацию прокальцитонина по референсному ряду значений до 0,5 нг/мл, от 0,5 до 2 нг/мл, от 2 до 10 нг/мл и от 10 нг/мл и более, при этом об эффективности процедуры химиотерапии судят по изменению уровня концентрации прокальцитонина до и после ее проведения.

Предложенный способ оценки эффективности противотуберкулезной химиотерапии у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания, осуществляется следующим образом.

До и после проведения процедуры химиотерапии проводят диагностические исследования с целью определения концентрации прокальцитонина в плазме крови пациента.

Концентрация прокальцитонина в крови отражает степень активности микобактерий в организме больного. Повышение уровня прокальцитонина выше 0,5 нг/мл свидетельствовало о наличии бактериовыделения.

С помощью пипетки в лунку стрипа наносят 200 мкл плазмы, что соответствует 6 каплям, осуществляют ее инкубацию в течение 30 минут при комнатной температуре и определяют в ней концентрацию прокальцитонина путем сравнения интенсивности окрашивания тестовой линии с окрашенными блоками на карточке сравнения, при этом при концентрации прокальцитонина <0,5 нг/мл, что соответствует отсутствию окрашивания тестовой линии, результат диагностических исследований считают отрицательным, а при окрашивании тестовой линии в красный цвет, что соответствует концентрации прокальцитонина 0,5 нг/мл и более, по интенсивности окраски тестовой линии определяют концентрацию прокальцитонина по референсному ряду значений до 0,5 нг/мл, от 0,5 до 2 нг/мл, от 2 до 10 нг/мл и от 10 нг/мл и более.

Об эффективности процедуры химиотерапии судят по изменению уровня концентрации прокальцитонина до и после ее проведения.

Если уровень прокальцитонина уменьшился, то это соответствует эффективному результату лечения с использованием химиотерапии (уровень эффективности определяется и степенью уменьшения), в противном случае не эффективному.

Диапазоны референсного ряда стандартизованы при разработке экспресс-теста с учетом контрастности окраски тестовой линии и диапазона концентраций у основной доли больных. Каждому диапазону соответствует полоса определенной интенсивности окраски, что удобно для диагностики. Чем выше интенсивность, тем активней инфекция. В описанном ниже исследовании у всех 14 пациентов с ПКТ диапазон был от 0,5 до 2 нг/мл.

С целью изучения значимости определения уровня прокальцитонина для оценки эффективности химиотерапии у больных деструктивным туберкулезом легких проведено когортное проспективное исследование в группе из 38 детей и подростков в возрасте от 3 до 17 лет. Из 38 больных у 3 диагностирована казеозная пневмония, у 21 - инфильтративный туберкулез, у 6 - диссеминированный туберкулез, у 8 - фиброзно-кавернозный туберкулез.

Для определения концентрации прокальцитонина в плазме крови использован полуколичественный иммунохроматографический метод экспресс-диагностики. В диагностический набор входит одна тестовая стрип-полоска и одна пипетка. С помощью пипетки в лунку стрипа наносили 200 мкл (6 капель) плазмы. Время инкубации 30 минут при комнатной температуре. Через 30 минут определяли концентрацию прокальцитонина в образце путем сравнения интенсивности окрашивания тестовой линии с окрашенными блоками на карточке сравнения. При концентрации прокальцитонина <0,5 нг/мл (отсутствие опытной полосы на плашке) результат считали отрицательным. При концентрации 0,5 нг/мл и более опытная полоска принимала красный цвет, при этом интенсивность окраски прямо пропорциональна концентрации прокальцитонина (референсный ряд значений: до 0,5 нг/мл, от 0,5 до 2 нг/мл, от 2 до 10 нг/мл, 10 нг/мл и более).

Изучение уровня прокальцитонина у больных деструктивным туберкулезом легких показало, что из 38 больных у 14 (36,8%) тест на прокальцитонин дал положительный результат (в диапазоне от 0,5 до 2,0 нг/мл), у 24 (63,2%) - отрицательный.

У всех больных с положительным тестом на прокальцитонин (14 чел.) до начала химиотерапии был изучен его уровень через 1 мес, 2 мес и 3 мес проведения противотуберкулезной химиотерапии.

У 7-ми человек из 14-ти больных отмечено снижение уровня ПКТ ниже 0,5 нг/мл через 1 мес химиотерапии, что совпало со сроком прекращения бактериовыделения и в последующем у пациентов отмечалось положительная динамика процесса.

У 4-х из 14-ти больных уровень прокальцитонина сохранялся повышенным через 2 мес химиотерапии и снизился до нормальных характеристик через 3 мес, что также совпало с прекращением бактериовыделения, однако характеризовалось замедленной положительной динамикой течения туберкулезного процесса.

У 3-х из 14-ти больных уровень прокальцитонина сохранялся повышенным в течение всего срока наблюдения, у больных этой группы отмечено прогрессирующее течение туберкулезного процесса с сохранением бактериовыделения.

Таким образом, снижение уровня прокальцитонина у больных туберкулезом органов дыхания служит наиболее ранним тестом, позволяющим оценить эффективность химиотерапии и прогноза заболевания.

В предложенном способе достигается требуемый технический результат, заключающийся в расширении области применения при одновременном повышении оперативности, поскольку обеспечивается не только прогнозу лечения, но и его реально достигнутые результаты, а сам процесс диагностики по длительности занимает чуть более 30 минут, что подтверждает высокую оперативность предложенного способа.

## Формула изобретения

Способ оценки эффективности противотуберкулезной химиотерапии у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания, включающий проведение диагностических исследований перед процедурой химиотерапии, отличающийся тем, что дополнительно проводят диагностические исследования после процедуры химиотерапии и путем сравнения результатов диагностических исследований до и после проведения процедуры химиотерапии судят об эффективности проведения процедуры химиотерапии, причем при диагностических исследованиях с помощью пипетки в лунку стрипа наносят 200 мкл плазмы, осуществляют ее инкубацию в течение 30 минут при комнатной температуре и определяют в ней концентрацию прокальцитонина путем сравнения интенсивности окрашивания тестовой линии с окрашенными блоками на карточке сравнения, при этом при концентрации прокальцитонина <0,5 нг/мл, что соответствует отсутствию окрашивания тестовой линии, результат диагностических исследований считают отрицательным, а при окрашивании тестовой линии в красный цвет, что соответствует концентрации прокальцитонина 0,5 нг/мл и более, по интенсивности окраски тестовой линии определяют концентрацию прокальцитонина по референсному ряду значений до 0,5 нг/мл, от 0,5 до 2 нг/мл, от 2 до 10 нг/мл и от 10 нг/мл и более, при этом если по результатам диагностических исследований уровень прокальцитонина до и после проведения процедуры химиотерапии уменьшился, то это соответствует эффективному результату лечения с использованием процедуры химиотерапии.