УКРАЇНА **(19) UA** **(11) 114430** **(13) U**

(51) МПК (2017.01)
A61B 10/00
G01N 33/50 (2006.01)
A61N 5/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 09074**
(22) Дата подання заявки: **29.08.2016**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.03.2017**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.03.2017, Бюл.№ 5**

(72) Винахідник(и):
Дужий Ігор Дмитрович (UA),
Олещенко Галина Павлівна (UA),
Гресько Ігор Яремович (UA),
Олещенко Віталій Олександрович (UA)

(73) Власник(и):
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007 (UA)

(54) СПОСІБ ПОПЕРЕДНЬОЇ ВЕРИФІКАЦІЇ СИНДРОМУ ПЛЕВРАЛЬНОГО ВИПОТУ

(57) Реферат:

Спосіб попередньої верифікації синдрому плеврального випоту включає обстеження хворого фізикальними методами для встановлення попереднього діагнозу про наявність плеврального випоту з наступним обстеженням хворого шляхом проведення променевого дослідження для підтвердження діагнозу захворювання. Додатково перед проведенням променевого дослідження або після нього, у хворого визначають рівень нейтрофільної еластази (НЕ) у сироватці крові, для чого здійснюють забір венозної крові у пробірку, яку центрифугують протягом 20 хвилин при 1500 об./хвил., після чого відсмоктують сироватку, розводять її фізіологічним розчином у співвідношенні 1:30 і змішують 0,05 мл розведеної сироватки у термостатованій кюветі при температурі 30±2 °С з буферним розчином, за який використовують 2,8 мл тріс-соляної кислоти та 0,15 мл 1,18 % регідратаційного розчину ВОС. Створену таким чином рідину піддають дослідженню на однопроменевому спектрофотометрі при довжині хвилі 347,5 нм з чотириразовим визначенням щохвилини змін оптичної щільності проби. Далі аналогічно визначають оптичну щільність відносно контрольної проби, де як сироватку крові хворого використовують 0,05 мл фізіологічного розчину, після чого за лінійним ходом реакції вимірюють приріст щільності відносно контрольної проби і далі за формулою $\frac{\Delta \times 0{,}652 \times 30}{1 \times 0{,}05}$, де Δ - максимальний приріст оптичної щільності зразка за 1 хвилину; 0,652 - емпірично виведена константа; 30 - ступінь розведення досліджуваної сироватки; 1 - термін, протягом якого вимірюють приріст оптичної щільності у хвилинах; 0,05 - кількість досліджуваної сироватки у мл, визначають рівень НЕ, згідно з яким і діагностують синдром плеврального випоту, а саме при показниках кількості НЕ від 89 нмоль/хвил. до 111 нмоль/хвил. діагностують у хворого наявність туберкульозного генезу синдрому плеврального випоту, а при показниках кількості НЕ від 123 нмоль/хвил. до 137 нмоль/хвил. і більше - синдром плеврального випоту іншого генезу.

UA 114430 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до фтизіатрії, пульмонології та торакальної фтизіохірургії і може бути використана при проведенні диференціальної діагностики синдрому плеврального випоту (СПВ).

Відомо, що СПВ щорічно трапляється у 1-1,5 мільйона осіб (Magnussen). Причини, що ведуть до його розвитку можуть локалізуватися як у грудній порожнині, так і за її межами. Підраховано, що їхня кількість перевершує 90 захворювань (Дужий І.Д. Труднощі діагностики хвороб плеври / І.Д. Дужий. - Суми: Мрія-1 ТОВ, 2008.-560 с.). У одних хворих СПВ може бути проявом первинного захворювання плеври, у інших - синдромом позаплеврального захворювання. У 60-65 % хворих СПВ має туберкульозну етіологію, у 18-20 % - неопластичну, у 10-12 % - кардіальну, у 6-8 % хворих причиною СПВ можуть бути різноманітні інфекційні, запальні, обмінні, аутоімунні та інші захворювання. Перелічене обґрунтовує нагальну необхідність ранньої верифікації етіології захворювання.

Відомі неінвазійні способи верифікації етіології СПВ. Поміж ними спосіб, запропонований (Хоменко О.Г. Современные представления о патогенезе туберкулеза: Лекция // Пробл. туберкулеза.- 1988. - № 9.- С. 57-61), в основі якого, окрім клініко-ренгенологічних методів обстеження, які розраховані в основному на динамічне спостереження, залишаються туберкулінові імунологічні проби. Автор пропонує підшкірну пробу Коха або ж її модифікації. При цьому вивчають ряд клінічних, лабораторних і рентгенологічних показників. При зміні щонайменше семи з них пробу вважають позитивною. Проте відомо, що у 20,0-25,0 % хворих така проба дає від'ємний чи сумнівний результат навіть у хворих з достеменно відомим туберкульозом. Разом з тим проба може бути позитивною за відсутності активного туберкульозу. Описані випадки позитивної проби при таких захворюваннях як ревматизм, неспецифічні захворювання легень (Петренко В.І. Фтизіатрія / В.І. Петренко. - Київ: Медицина, 2015. - 471 с.).

Відома пропозиція (Стогова Н.А., Н.С. Тюхтина. Патент RU "Спосіб діагностики туберкульозного плевриту" № 2175444 G0133/48, A61B 10/00, 27.10.2001) по верифікації СПВ, за якою туберкулінова проба проводиться внутрішньоплевральним введенням 20-50 туберкулінових одиниць. Результат враховується через 48-72 годин, що для ранньої, а тим більше для попередньої верифікації етіології СПВ, забагато. Тим більше, що і у цьому випадку достовірність результату, як і у попередньому способі у значному відсотку випадків не збігається з морфологічними патогномонічними даними.

Найбільш близьким до запропонованої корисної моделі, який ми взяли за прототип, є спосіб діагностики захворювань плеври і верифікації причини СПВ авторів (Дужий І.Д., Близнюк М.Д., Юрченко А.В. Система діагностики захворювань плеври та синдрому плеврального випоту. - Суми. - 2010. - 34 с.), за яким верифікація етіології плеврального випоту виконується у три етапи. На першому етапі встановлюється попередній синдромний діагноз (фізикальними методами), на другому етапі (променевими методами) попередній синдромний діагноз "переводиться" у ймовірний. Третім етапом діагностики захворювання є плевральна пункція, яка ймовірний синдромний діагноз плеврального випоту переводить у достовірний. Ось після цього лікарі первинної чи вторинної ланок надання медичної допомоги направляють хворого до фахівця третинної ланки медичної допомоги, який повинен верифікувати процес.

Недоліком даного способу верифікації захворювання є продовження його терміну щонайменше на три-чотири доби, а інколи і на багато тижнів, що залежить від часу обстеження хворого фахівцем третинної ланки медичної допомоги. Затримка верифікації туберкульозу може сприяти його прогресуванню з поширенням на легені та позалегеневі органи. Поряд із цим можливе інфікування контактних осіб, оскільки туберкульозний плеврит може супроводжуватися бактеріовиділенням. До перелічених вад потрібно додати необґрунтовані фінансово-економічні та морально-психологічні витрати. Отже, даний метод верифікації СПВ, взятий нами за прототип, на сьогоденному етапі розвитку науки є недостатнім.

В основу корисної моделі поставлена задача скоротити термін верифікації етіології процесу саме на попередньому етапі, що дозволить скерувати схему лікування хворого і дасть можливість розпочати випереджувальну лікувальну тактику, перешкоджаючи прогресуванню туберкульозного плевриту. Таким чином, це виключить інфікування контактних осіб, значно скоротить економічні витрати і термін госпіталізації при даному захворюванні, що в свою чергу покращить ефективність самого лікування, а значить і якість життя хворого.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі попередньої верифікації синдрому плеврального випоту, який включає обстеження хворого фізикальними методами для встановлення попереднього діагнозу про наявність плеврального випоту з наступним обстеженням хворого шляхом проведення променевого дослідження для підтвердження діагнозу захворювання, згідно із корисною моделлю, додатково перед проведенням

променевого дослідження або після нього, у хворого визначають рівень нейтрофільної еластази (НЕ) у сироватці крові, для чого здійснюють забір венозної крові у пробірку, яку центрифугують протягом 20 хвилин при 1500 об./хвил., після чого відсмоктують сироватку, розводять її фізіологічним розчином у співвідношенні 1:30 і змішують 0,05 мл розведеної сироватки у термостатованій кюветі при температурі 30±2 °С з буферним розчином за який використовують 2,8 мл тріс-соляної кислоти та 0,15 мл 1,18 % регідратаційного розчину ВОС, створену таким чином рідину піддають дослідженню на однопроменевому спектрофотометрі при довжині хвилі 347,5 нм з чотириразовим визначенням щохвилини зміни оптичної щільності проби, далі аналогічно визначають оптичну щільність відносно контрольної проби, де як сироватку крові хворого використовують 0,05 мл фізіологічного розчину, після чого за лінійним ходом реакції вимірюють приріст щільності відносно контрольної проби і далі за формулою $\frac{\Delta \times 0{,}652 \times 30}{1 \times 0{,}05}$, де Δ максимальний приріст оптичної щільності зразка за 1 хвилину; 0,652 - емпірично виведена константа; 30 - ступінь розведення досліджуваної сироватки; 1 - термін, протягом якого вимірюють приріст оптичної щільності у хвилинах; 0,05 - кількість досліджуваної сироватки у мл, визначають рівень НЕ, згідно з яким і діагностують синдром плеврального випоту, а саме при показниках кількості НЕ від 89 нмоль/хвил. До 111 нмоль/хвил. діагностують у хворого наявність туберкульозного ґенезу синдрому плеврального випоту, а при показниках кількості НЕ від 123 нмоль/хвил. до 137 нмоль/хвил. і більше - синдром плеврального випоту іншого ґенезу.

Використання даного способу з усіма його суттєвими ознаками дає можливість значно скоротити тривалість попередньої верифікації СПВ за рахунок можливості керування схемами лікування хворого, тобто госпіталізуванням за призначенням. При цьому своєчасно розпочата специфічна антибактеріальна терапія, сприятиме як скороченню економічних витрат, так і сприятливому перебігу захворювання, що позитивно впливатиме на ефективність самого лікування і як результат на якість життя хворих.

Даний спосіб апробований нами при проведенні диференціальної діагностики у 7 хворих, що дало можливість попередньо верифікувати причину СПВ. У подальшому попередній діагноз було підтверджено шляхом гістоморфологічного дослідження.

Технологічно спосіб здійснюють наступним чином.

Проводиться забір венозної крові у кількості 3 мл шприцем чи голкою у пластикову пробірку. Після центрифугування протягом 20 хв. при 1500 об./хв. відсмоктують сироватку. Змішують 0,05 мл сироватки, розведеної фізіологічним розчином 1:30, у термостатованій кюветі (t=+30 °С) з 2,8 мл тріс-соляної кислоти (HCl) буферу та 0,15 мл 1,18 % розчину ВОС. Після змішування інгредієнтів 4-разово визначають зміну оптичної щільності проби щохвилини на однопроменевому спектрофотометрі при довжині хвилі 347,5 нм. Аналогічно визначають оптичну щільність контрольної проби, де замість розведеної сироватки хворого беруть 0,05 мл фізіологічного розчину. За лінійним ходом реакції вимірюють приріст щільності відносно контрольної проби і вираховують рівень НЕ за формулою:

$\frac{\Delta \times 0{,}652 \times 30}{1 \times 0{,}05}$, де Δ

максимальний приріст оптичної щільності зразка за 1 хвилину;

0,652 - емпірично виведена константа;

30 - ступінь розведення досліджуваної сироватки;

1 - термін, протягом якого вимірюють приріст оптичної щільності у хвилинах;

0,05 - кількість досліджуваної сироватки у мл.

Рівень НЕ вимірювали у нмоль/хв. мл. У здорових людей (контрольної групи) середній рівень НЕ дорівнював 75 нмоль/хв. мл.

При туберкульозному ґенезі СПВ і плевриту рівень НЕ коливався у межах 89 нмоль/хв. - 111 нмоль/хв. мл. При плевритах іншого генезу - 123 нмоль/хв. мл - і більше, що підтверджено патоморфологічно. Тривалість визначення НЕ близько 30 хвилин.

Наводимо клінічні приклади

Приклад 1.

Хворий В. 36 років звернувся до лікаря зі скаргами на тупий біль у правій половині грудної клітки, задишку, температуру на рівні +37-+39 °С. Два місяці тому повернувся із місць позбавлення волі. При фізикальному дослідженні над правою половиною грудної клітки від кута лопатки донизу голосове дрижання не проводиться, там же перкуторно тупість і різко послаблене дихання. При УЗД справа у задньобокових відділах наявність рідини. При дослідженні крові: лейкоцитоз $8{,}9 \times 10^9$/л, незначний зсув формули крові вліво, ШОЕ 42 мл/год. При дослідженні сироватки крові на НЕ встановлено рівень останньої - 109 нмоль/хв. мл. Через

добу виконана торакоскопія, при якій знайдено дрібні висипання білого кольору до 1-1,5 мм у діаметрі. Виконана плевробіопсія з наступним підтвердженням діагнозу - туберкульоз плеври.

Приклад 2.

Хвора 3. звернулася до лікаря зі скаргами на високу температуру, задишку, покашлювання, пітливість. Контакту з інфекційними хворими не мала. При фізикальному обстеженні тупість зліва нижче від третього ребра, дихання не прослуховується. При плевральній пункції отримано 200 мл каламутної рідини. При клінічному дослідженні крові: кількість лейкоцитів $11,2\times10^9$/л, кількість паличкоядерних лейкоцитів 18 %, ШОЕ 48 мм/год. При дослідженні сироватки крові на НЕ рівень її становив - 148 нмоль/хв. мл. Через добу виконана торакоскопія і плевробіопсія. Цитологічно: нетрофіли 78 %, гістологічно - неспецифічне запалення. Діагноз - неспецифічний плеврит.

Позитивні результати діагностики, які співпали з морфологічним підтвердженням, дозволяють рекомендувати "Спосіб попередньої верифікації синдрому плеврального випоту" для широкого впровадження у лікувально-діагностичну практику.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб попередньої верифікації синдрому плеврального випоту, який включає обстеження хворого фізикальними методами для встановлення попереднього діагнозу про наявність плеврального випоту з наступним обстеженням хворого шляхом проведення променевого дослідження для підтвердження діагнозу захворювання, який **відрізняється** тим, що додатково перед проведенням променевого дослідження або після нього, у хворого визначають рівень нейтрофільної еластази (НЕ) у сироватці крові, для чого здійснюють забір венозної крові у пробірку, яку центрифугують протягом 20 хвилин при 1500 об./хвил. після чого відсмоктують сироватку, розводять її фізіологічним розчином у співвідношенні 1:30 і змішують 0,05 мл розведеної сироватки у термостатованій кюветі при температурі 30±2 °С з буферним розчином, за який використовують 2,8 мл тріс-соляної кислоти та 0,15 мл 1,18 % регідратаційного розчину ВОС, створену таким чином рідину піддають дослідженню на однопроменевому спектрофотометрі при довжині хвилі 347,5 нм з чотириразовим визначенням щохвилини змін оптичної щільності проби, далі аналогічно визначають оптичну щільність відносно контрольної проби, де як сироватку крові хворого використовують 0,05 мл фізіологічного розчину, після чого за лінійним ходом реакції вимірюють приріст щільності відносно контрольної проби і далі за формулою $\frac{\Delta\times0,652\times30}{1\times0,05}$, де Δ - максимальний приріст оптичної щільності зразка за 1 хвилину; 0,652 - емпірично виведена константа; 30 - ступінь розведення досліджуваної сироватки; 1 - термін, протягом якого вимірюють приріст оптичної щільності у хвилинах; 0,05 - кількість досліджуваної сироватки у мл, визначають рівень НЕ, згідно з яким і діагностують синдром плеврального випоту, а саме при показниках кількості НЕ від 89 нмоль/хвил. до 111 нмоль/хвил. діагностують у хворого наявність туберкульозного генезу синдрому плеврального випоту, а при показниках кількості НЕ від 123 нмоль/хвил. до 137 нмоль/хвил. і більше - синдром плеврального випоту іншого генезу.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

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