



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003112520/15, 28.04.2003

(24) Дата начала действия патента: 28.04.2003

(45) Опубликовано: 27.02.2005 Бюл. № 6

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Медицинские лабораторные технологии и диагностика. Справочник. Медицинские лабораторные технологии. Под ред. проф. А.И.Карпищенко. - СПб., 1999, с.438. RU 2109289 C1, 20.04.1998. RU 2117943 C1, 20.08.1998. LV 12517 A, 20.07.2000. NZ 501911 A, 21.12.2001. EP 0237394 A1, 06.09.1987.

Адрес для переписки:

603005, г.Нижний Новгород, ул. Алексеевская, 1,
НГМА, пат.пов. И.Н.Балишиной

(72) Автор(ы):

Шевченко Е.А. (RU),
Конторщикова К.Н. (RU)

(73) Патентообладатель(ли):

Нижегородская государственная медицинская
академия (RU)

(54) СПОСОБ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно - к лабораторной диагностике, и может использоваться для экспресс-диагностики и дифференциальной диагностики хламидиоза, микоплазмоза и уреаплазмоза. Способ заключается в том, что в крови обследуемого определяют значение глобулина альфа 1, глобулина бета, глобулина гамма и общего билирубина, затем определяют значения показателей диагностики для данного обследуемого (Y_1 , Y_2 , Y_3) с помощью компьютерной программы "Statistica 1.5", введя в компьютер значения X_1 , X_2 , X_3 и X_4 , где X_1 - значение глобулина альфа 1; X_2 - значение глобулина бета; X_3 - значение глобулина гамма; X_4 - значение общего билирубина; полученные значения показателей диагностики для данного конкретного больного (Y_1 , Y_2 , Y_3) сравнивают со средними значениями показателей диагностики (Y_1' , Y_2' ,

Y_3') для различных уrogenитальных инфекций, причем проводят сравнение по знаку и по величине, и по наибольшему совпадению значений показателей диагностики для данного обследуемого со средними значениями показателей диагностики для одного из уrogenитальных заболеваний диагностируют это уrogenитальное заболевание и при этом используют следующие средние значения показателей диагностики: для хламидиоза $Y_1' = -2$, $Y_2' = -0,1$, $Y_3' = -0,2$; для микоплазмоза $Y_1' = 2$, $Y_2' = 0,8$, $Y_3' = -0,04$; для уреаплазмоза $Y_1' = 2$, $Y_2' = -1$, $Y_3' = 0,02$; для здоровых $Y_1' = -2$, $Y_2' = 0,1$, $Y_3' = 0,2$. Технический результат - разработка способа экспресс-диагностики инфекции в начальной стадии и диагностика атипичных форм, которые встречаются при данных заболеваниях, а также дифференциальная диагностика хламидиоза, микоплазмоза, уреаплазмоза. 2 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2003112520/15, 28.04.2003**

(24) Effective date for property rights: **28.04.2003**

(45) Date of publication: **27.02.2005 Bull. 6**

Mail address:

**603005, g.Nizhnij Novgorod, ul. Alekseevskaja, 1,
NGMA, pat.pov. I.N.Balishin**

(72) Inventor(s):

**Shevchenko E.A. (RU),
Kontorshchikova K.N. (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Nizhegorodskaja gosudarstvennaja meditsinskaja
akademija (RU)**

(54) METHOD FOR EXPRESS-DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF UROGENITAL INFECTION

(57) Abstract:

FIELD: medicine, laboratory diagnosis.

SUBSTANCE: method involves determination of the patient blood content of globulin-alpha 1, globulin-beta, globulin-gamma and the total bilirubin content followed by calculation of diagnosis indices for the patient (Y_1 , Y_2 , Y_3) by using the computer program "Statistica 1.5" and introducing values X_1 , X_2 , X_3 and X_4 in computer wherein X_1 means globulin-alpha 1 value; X_2 means globulin-beta value; X_3 means globulin-gamma value; X_4 means total bilirubin value. Obtained values of diagnosis indices for the individual patient (Y_1 , Y_2 , Y_3) are compared with average values of diagnosis indices (Y_1' , Y_2' , Y_3') for different urogenital infections followed by comparison by sign and value. By the maximal

coincidence of diagnosis index values for the individual patient with average diagnosis index values urogenital disease is diagnosed and the following diagnosis index average values are used: for chlamydiosis: $Y_1' = -2$; $Y_2' = -0.1$; $Y_3' = -0.2$; for mycoplasmosis: $Y_1' = 2$; $Y_2' = 0.8$; $Y_3' = -0.04$; for ureaplasmosis: $Y_1' = 2$; $Y_2' = -1$; $Y_3' = 0.02$; for health persons: $Y_1' = -2$; $Y_2' = 0.1$; $Y_3' = 0.2$. Invention provides the development of a method for express-diagnosis of infection at initial stage and diagnosis of atypical forms that occur in these diseases, and differential diagnosis of chlamydiosis, mycoplasmosis and ureaplasmosis. Invention can be used for carrying out the differential diagnosis of chlamydiosis, mycoplasmosis and ureaplasmosis.

EFFECT: improved method for express-diagnosis.
2 tbl, 4 ex

Предлагаемое изобретение относится к медицине, а именно - к лабораторной диагностике, и может использоваться для экспресс-диагностики и дифференциальной диагностики хламидиоза, микоплазмоза и уреаплазмоза.

Широкая распространенность среди населения хламидиоза, микоплазмоза и уреаплазмоза, их роль в этиопатогенезе ряда акушерских и перинатальных заболеваний требуют продолжить более детальное изучение данной проблемы [3]. Скрининг-обследование на хламидийную и уреаплазменную инфекцию с последующей санацией является одним из резервов снижения заболеваемости [1]. Эффективность существующих методов диагностики неодинакова в зависимости от клинической формы инфекции [5]. Часто эти заболевания скрываются под маской различной терапевтической патологии и остаются невыявленными, поэтому существует потребность в новых, более совершенных методах диагностики данных инфекций.

В литературе мы не встретили способов экспресс-диагностики хламидиоза, микоплазмоза и уреаплазмоза по биохимическим показателям крови [2].

Традиционные, наиболее приемлемые способы диагностики этих заболеваний следующие: ПЦР (полимеразная цепная реакция), ИФА (иммуноферментный анализ), ПИФ (реакция прямой иммунофлюоресценции), бактериологический посев [4].

ПЦР основывается на обнаружении генетического материала, являющегося специфическим для каждого вида микроорганизмов. ИФА основан на реакции антиген - антитело, с помощью определения оптической плотности выявляются антитела к возбудителю. ПИФ также основан на реакции антиген - антитело, диагностикум представляет собой антитела к составляющим клеток возбудителя, меченные флюоресцеином. Бактериологический посев на жидкие диагностические среды основан на способности среды при росте микроорганизма изменять цвет за счет проявления его ферментативной активности.

Так как метод ИФА имеет с предлагаемым изобретением один общий признак (исследование крови), этот способ может считаться наиболее близким по технической сущности.

Все эти методы имеют, наряду с достоинствами, и весьма существенные недостатки. Как правило, они выявляют заболевания в активной или запущенной стадии, когда больные уже плохо поддаются лечению [6]. Кроме того, ИФА, ПИФ и ПЦР могут давать ложноположительные результаты, а бактериологический посев, напротив, не всегда выявляет существующую инфекцию.

Поэтому задачей изобретения является разработка способа экспресс-диагностики инфекции в ее начальной стадии и диагностика атипичных форм, которые часто встречаются при данных заболеваниях, а также дифференциальная диагностика хламидиоза, микоплазмоза, уреаплазмоза.

Поставленная задача в способе экспресс-диагностики и дифференциальной диагностики урогенитальных инфекций достигается тем, что в крови обследуемого определяют значение глобулина альфа 1, глобулина бета, глобулина гамма и общего билирубина, затем определяют значения показателей диагностики для данного обследуемого (Y_1 , Y_2 , Y_3) с помощью компьютерной программы "Statistica 1.5", введя в компьютер значения

X_1 , X_2 , X_3 и X_4 ,

где X_1 - значение глобулина альфа 1;

X_2 - значение глобулина бета;

X_3 - значение глобулина гамма;

X_4 - значение общего билирубина;

полученные значения показателей диагностики для данного конкретного больного (Y_1 , Y_2 , Y_3) сравнивают со средними значениями показателей диагностики (Y_1' , Y_2' , Y_3') для различных урогенитальных инфекций, причем проводят сравнение по знаку и по величине, и по наибольшему совпадению значений показателей диагностики для данного обследуемого со средними значениями показателей диагностики для одного из урогенитальных заболеваний диагностируют это урогенитальное заболевание и при этом

используют следующие средние значения показателей диагностики:

для хламидиоза: $Y_1' = -2$, $Y_2' = -0,1$, $Y_3' = -0,2$;

для микоплазмоза: $Y_1' = 2$, $Y_2' = 0,8$, $Y_3' = -0,04$;

для уреаплазмоза: $Y_1' = 2$, $Y_2' = -1$, $Y_3' = 0,02$;

5 для здоровых: $Y_1' = -2$, $Y_2' = 0,1$, $Y_3' = 0,2$.

Предлагаемый способ был разработан авторами путем математической обработки при помощи метода многофакторного дисперсионного анализа с использованием компьютерной программы "Statistica 1.5" большой выборки биохимических показателей крови здоровых и больных следующими урогенитальными инфекциями: хламидиоз,

10 микоплазмоз и уреаплазмоз.

Всего первоначально изучалось 34 биохимических показателя крови, но было установлено, что информативную ценность для диагностики и дифференциальной диагностики имеют только четыре показателя крови: глобулины альфа 1, глобулины бета, глобулины гамма и общий билирубин. Для каждого из этих четырех показателей

15 проводилось определение коэффициентов многофакторного дисперсионного анализа с использованием трех известных моделей обработки данных этим методом с помощью компьютерной программы "Statistica 1.5".

После обработки большой выборки показателей глобулинов и общего билирубина больных урогенитальными инфекциями были получены количественные значения

20 коэффициентов многофакторного дисперсионного анализа, причем поскольку обработка проводилась по трем известным моделям многофакторного дисперсионного анализа, для каждой модели было получено свое значение коэффициентов. Ниже в таблице 1 приведены значения коэффициентов, полученные после обработки данных. Значения коэффициентов первоначально подсчитывались с точностью до шестого знака, но затем

25 для удобства расчетов значения были округлены. Округленные значения приведены в таблице 1 в скобках.

Таблица 1 Стандартные коэффициенты дискриминантного анализа для экспериментальной выборки			
Показатели	Модель обработки 1	Модель обработки 2	Модель обработки 3
Глобулины альфа 1 (B_1)	-0,96465 (-1)	1,010827(1)	-0,099244 (-0,1)
Глобулины бета (B_2)	-0,585963 (-0,6)	-0,168051 (-0,2)	0,653879 (0,7)
Глобулины гамма (B_3)	-0,581679 (-0,6)	-0,066410 (-0,1)	0,030187(0,03)
Билирубин общий (B_4)	-0,340574 (-0,3)	-0,076411 (-0,1)	-0,895842 (-0,9)

35 Далее с учетом полученных значений коэффициентов многофакторного дисперсионного анализа таблицы 1 при компьютерной обработке результатов анализов крови большой выборки здоровых лиц, а также больных хламидиозом, микоплазмозом и уреаплазмозом были получены средние значения показателей диагностики (Y_1' , Y_2' , Y_3') для каждой группы обследуемых (здоровые, хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз),

40 которые приведены ниже в таблице 2, причем, также, как и в таблице 1, сначала приведены точные значения показателей, а затем, в скобках, округленные (таблица 2)

Таблица 2 Средние значения показателей диагностики (Y_1' , Y_2' , Y_3') для различных заболеваний			
Группа пациентов	Y_1'	Y_2'	Y_3'
Контрольная группа (здоровые)	-1,78066 (-2)	0,11802(0,1)	0,239081 (0,2)
Больные хламидиозом	-2,21248 (-2)	-0,11696 (-0,1)	-0,215267 (-0,2)
Больные микоплазмозом	2,16336(2)	0,84794 (0,8)	-0,041503 (-0,04)
Больные уреаплазмозом	2,21792(2)	-1,02909 (-1)	0,021441 (0,02)

50 Мы проверили точность работы системы и, используя поправку Бонферрони, сузили круг необходимых для этого биохимических исследований.

Далее, используя разработанные нами коэффициенты (таблица 1) и четыре биохимических показателя крови, с помощью стандартного дискриминантного анализа (программа "Statistica 1.5") можно провести экспресс-диагностику и дифференциальную

диагностику вышеперечисленных заболеваний. Для этого коэффициенты (таблица 1) и конкретные биохимические показатели вводятся в компьютер, а полученные после обработки значения сравнивают со средними значениями, представленными в таблице 2.

1. Для экспресс-диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний хламидиозом, микоплазмозом и уреаплазмозом, а также здоровых пациентов достаточно использовать значения четырех биохимических показателей состава крови (представленные в таблице 1).

2. Разработанная система обеспечивает теоретическую точность правильного диагноза не ниже 0,913 на 1%-ом доверительном уровне. Фактическая точность диагностики составила 0,975.

Предлагаемый способ осуществляют следующим образом. У обследуемого для проведения анализа берут кровь из вены. В крови определяют значение глобулина альфа (X_1), глобулина бета (X_2), глобулина гамма (X_3) и общего билирубина (X_4). Затем определяют значения показателей диагностики (Y_1, Y_2, Y_3) для данного конкретного больного при помощи компьютерной программы "Statistica 1.5" (США).

Затем полученные значения показателей диагностики для данного конкретного больного (Y_1, Y_2, Y_3) сравнивают со средними значениями показателей диагностики (Y_1', Y_2', Y_3') для здоровых лиц и для больных различными урогенитальными инфекциями и при этом используют следующие средние значения показателей:

для хламидиоза: $Y_1' = -2, Y_2' = -0,1, Y_3' = -0,2$;
 для микоплазмоза: $Y_1' = 2, Y_2' = 0,8, Y_3' = -0,04$;
 для уреаплазмоза: $Y_1' = 2, Y_2' = -1, Y_3' = 0,02$;
 для здоровых: $Y_1' = -2, Y_2' = 0,1, Y_3' = 0,2$.

Сравнение показателей Y_1, Y_2, Y_3 со средними показателями Y_1', Y_2', Y_3' проводят по знаку и по величине. При этом, как правило, по сравнению Y_1 с Y_1' предполагают возможность двух состояний и затем одно из них исключают после сравнения Y_2 с Y_2' и Y_3 с Y_3' (в такой последовательности проводят дифференциальную диагностику).

Примеры конкретного исполнения даны в виде выписок из историй болезни.

Пример 1.

Пациентка М., 26 лет, выписка из карты №1. Обратилась к врачу-терапевту с жалобами на боли в суставах. При обследовании содержание общего билирубина составило 8,6 мкмоль/л, процентное содержание глобулинов альфа 1-2%, бета - 10,9%, гамма - 18,2%.

Для определения значений показателей диагностики для данной конкретной больной (т.е. Y_1, Y_2, Y_3) использовали компьютерную программу "Statistica 1.5";

в результате были получены следующие значения:

$Y_1 = -3$ (точно: -3,05447)
 $Y_2 = -2$ (точно: -2,12643)
 $Y_3 = -0,2$ (точно: -0,22242)

Далее провели сравнение значений Y_1 с Y_1', Y_2 с Y_2' и Y_3 с Y_3' с использованием данных таблицы 2 настоящей заявки для каждого возможного состояния.

В результате сравнения полученных данных со средними значениями из таблицы 2 мы отнесли данную пациентку к группе больных хламидиозом. Так, по данным сравнения Y_1 с Y_1' эта пациентка может быть отнесена к контрольной группе или хламидиозу (совпадение по знаку "-"), а по данным сравнения Y_2 с Y_2' и Y_3 с Y_3' она не может принадлежать к контрольной группе (имеет отрицательное значение), а у здоровых и Y_2', Y_3' положительны (т.е. несовпадение по знаку). Далее результаты нашего исследования были подтверждены методами ПЦР, ПИФ и ИФА.

Пример 2.

Пациент К., 27 лет, выписка из карты №8. Обратился к врачу с целью профилактического обследования. При исследовании биохимических показателей крови получены следующие значения: содержание общего билирубина 20,4 мкмоль/л, глобулинов альфа 1-2,7%, бета 12,9% и гамма 17,0%. После обработки данных по определению Y_1, Y_2, Y_3 были получены следующие результаты:

Результаты анализа	Y ₁	Y ₂	Y ₃
Пациент 2	2,19004(2)	-1,03276 (-1)	0,05153(0,05)

В результате сравнения полученных данных со средними значениями из таблицы 2, мы спрогнозировали у пациента уреоплазмоз. Так как по данным сравнения Y₁ с Y₁' мы можем исключить принадлежность к контрольной группе и хламидиозу (так как в контрольной группе и при хламидиозе Y₁' отрицательны), а по данным сравнения Y₂ с Y₂' и Y₃ с Y₃' не может быть отнесен к микоплазмозу (так как при микоплазмозе Y₃' отрицательна, а Y₂' положительна, т.е. несовпадение по знаку). Результаты нашего исследования были подтверждены ИФА, ПИФ и бактериологическим посевом.

Пример 3.

Больная Ф., 33 года, выписка из карты №4. Обратилась к врачу с жалобами на аллергические реакции. Наряду с другими анализами было проведено биохимическое исследование крови. В результате исследования были получены следующие значения биохимических показателей крови: содержание общего билирубина 20 мкмоль/л, глобулинов альфа 1-7,5%, бета 15,2%, гамма 9,0%. После обработки данных с помощью нашей системы были получены следующие результаты:

Результаты анализа	Y ₁	Y ₂	Y ₃
Пациент 3	2,03285 (2)	1,68617(1,7)	-0,16208 (-0,2)

В результате сравнения полученных данных со средними значениями из таблицы 2, мы диагностировали у пациентки микоплазмоз. Так как по данным сравнения Y₁ с Y₁' эта пациентка может быть отнесена к микоплазмозу или уреоплазмозу, а по данным сравнения Y₂ с Y₂' и Y₃ с Y₃' мы исключили уреоплазмоз. Этот результат подтвержден ПЦР, ПИФ и бактериологическим посевом.

Пример 4.

Пациент А., 32 года, выписка из карты №5. При обследовании содержание общего билирубина составило 17,0 мкмоль/л, процентное содержание глобулинов альфа 1-2,4%, бета 8,9%, гамма 15,6%. После обработки данных с помощью нашей системы были получены следующие результаты:

Результаты анализа	Y ₁	Y ₂	Y ₃
Пациент 4	-1,31743 (-1,3)	0,57285 (0,8)	1,97344(2)

В результате сравнения полученных данных со средними значениями из таблицы 2, мы диагностировали, что пациент 4 относится к группе практически здоровых лиц. Так как по данным сравнения Y₁ с Y₁' этот пациент может быть отнесен к контрольной группе или хламидиозу, а по данным сравнения Y₂ с Y₂' и Y₃ с Y₃' он не может быть отнесен к хламидиозу.

Были обследованы 40 больных хламидиозом, 40 больных микоплазмозом, 40 больных уреоплазмозом и 40 практически здоровых лиц.

Точность совпадения диагноза составила: 0,975 на 1% -ом доверительном уровне.

Источники информации:

1. Адашкевич В.П. Заболевания, передаваемые половым путем. - 2-е изд., испр. и доп. - Витебск: Изд-во Витебского медицинского института, 1997. - 310 с.

2. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. - Элиста: АПП Джангар, 1998. - 250 с.

3. Малинина Э.В. Сравнительная оценка различных методов диагностики и терапии урогенитального хламидиоза у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Москва, 1997. - 22 с.

4. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Справочник. Медицинские лабораторные технологии./Под ред. проф. А.И. Карпищенко. - С.-Петербург: Интермедика, 1999. - 656 с.

5. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. - М.: Медицина, 2000. - 544 с.

6. Плахотная Г.А., Ильина И.Н. Микоплазменная и хламидийная инфекция уrogenитального тракта./Вопросы диагностики и лечения // Клиническая фармакология и терапия. - 1996. - №4. - С.34 - 39.

Формула изобретения

Способ экспресс-диагностики и дифференциальной диагностики уrogenитальных инфекций, включающий исследование крови, отличающийся тем, что в крови обследуемого определяют значение глобулина альфа 1, глобулина бета, глобулина гамма и общего билирубина, затем определяют значения показателей диагностики для данного обследуемого (Y_1 , Y_2 , Y_3) с помощью компьютерной программы "Statistica 1.5", введя в компьютер значения X_1 , X_2 , X_3 и X_4 , где

X_1 - значение глобулина альфа 1;

X_2 - значение глобулина бета;

X_3 - значение глобулина гамма;

X_4 - значение общего билирубина;

полученные значения показателей диагностики для данного конкретного больного (Y_1 , Y_2 , Y_3) сравнивают со средними значениями показателей диагностики (Y_1' , Y_2' , Y_3') для различных уrogenитальных инфекций, причем проводят сравнение по знаку и по величине, и по наибольшему совпадению значений показателей диагностики для данного обследуемого со средними значениями показателей диагностики для одного из уrogenитальных заболеваний диагностируют это уrogenитальное заболевание и при этом используют следующие средние значения показателей диагностики:

для хламидиоза: $Y_1' = -2$, $Y_2' = -0,1$, $Y_3' = -0,2$;

для микоплазмоза: $Y_1' = 2$, $Y_2' = 0,8$, $Y_3' = -0,04$;

для уреаплазмоза: $Y_1' = 2$, $Y_2' = -1$, $Y_3' = 0,02$;

для здоровых: $Y_1' = -2$, $Y_2' = 0,1$, $Y_3' = 0,2$.