Республика Таджикистан

(19) **TJ** (11) **1349**
(51) **МПК: A61 B 5/00; A61 B 8/00**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

(12) Описание изобретения

К МАЛОМУ ПАТЕНТУ

(21) 2201769
(22) 16.12.2022
(46) Бюл. 192, 2023
(71)(73) Абдуллоева С.Н. (TJ); Мустафокулова Н.И. (TJ); Рузибойзода К.Р. (TJ); Эгамназаров Х.Н. (TJ); Сафаров Б.И. (TJ); Абдуллозода С.М. (TJ)
(72) Абдуллоева С.Н. (TJ); Мустафокулова Н.И. (TJ); Рузибойзода К.Р. (TJ); Эгамназаров Х.Н. (TJ); Сафаров Б.И. (TJ); Абдуллозода С.М. (TJ)

(54) **СПОСОБ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАДИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ**

(56) 1. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Целуйко С.С., Гоборов Н.Д. Множественная миелома. Современные принципы диагностики и лечения // монография. Благовещенск. -2012. – 140 с.

2. Рукавицин О.А., Сидорович Г.И. Множественная миелома и родственные заболевания // - М.: Бином, 2006. - 214 с

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к онкогематологии, и может быть использовано для ранней диагностики и определения стадии множественной миеломы (ММ).

Способ включает определение клинико-лабораторных и функциональных методов значений диагностических показателей. Дополнительно определяют возраст, индекс массы тела, уровень общего белка, скорость оседания эритроцитов, уровень эритроцитов, лецкоцитов, тромбоцитов, липопротеидов высокой плотности, наличие боли в костях, показатели при УЗИ сердца (гипертрофию желудочков) и фракции выброса, уровень артериального давления, скорость клубочковой фильтрации, в качестве прогностического показателя, на основании клинико-лабораторных и

функциональных методов значений диагностических показателей, определяемых по 3-хбалльной шкале (в зависимости от количества баллов устанавливают вероятность развития множественной миеломы и цифрового значения: при сумме баллов от 9 до 10 – цифровое значение приравнивается к 1 баллу, вероятность развития ММ – 70%; от 11 до 14 – цифровое значение приравнивается к 2 баллам, вероятность развития ММ – 90%; от 15 до 17 – цифровое значение – 3 баллам, вероятность- 99%) и по формуле

$$ММ = (ББД \times ОБ) + (Боль \times Рен) + (ЭР \times СОЭ)$$

где: ММ – множественная миелома; ББД - белок Бенса Джонса; ОБ – общий белок; Рен – рентген; ЭР – эритроциты и СОЭ – скорость оседания эритроцитов,

устанавливают раннюю диагностику ММ, затем на основании всех полученных данных определяют стадию множественной миеломы по формуле:

$$ЦЗ\ мм \times \frac{Т + Л + В + ИМТ + Са + ЛПВП + СКФ + От + АД + ФВ + ГТЖС}{11}$$

где: ЦЗ – цифровое значение; Т- тромбоцит; Л – лейкоциты; В – возраст; ИМТ – индекс массы тела; Са – кальций; ЛПВП – липопротеидов высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; От – отеки; АД – артериальное давление; ФВ – фракции выброса; ГТЖС – гипертрофия желудочки сердца и при получении баллов от 1 до 2 – интерпретируется как 1 стадия развития ММ; от 3 до 4 – как 2 стадия, а от 5 до 6 – интерпретируется как 3 стадия развития ММ.

Изобретение относится к медицине, а именно к онкогематологии, и может быть использовано для диагностики и определения стадии множественной миеломы, у лиц с подозреваемым на поражении костного мозга и костной ткани, сопровождающегося проявлением онкогематологической патологией.

Множественная миелома (Миеломная болезнь, генерализованная плазмацитома, болезнь Рустицкого-Кайлера) - самый частый злокачественный В-лимфопролиферативный гемобластоз. По классификации REAL, миелома относится к лимфоидным опухолям низкой степени злокачественности.

Повышенная резорбция костной ткани приводит к развитию у 20-40% больных ММ гиперкальциемии, которая способствует ухудшению концентрационной способности канальцев, ухудшению гломерулярной фильтрации, вызывает повреждение почек и развитие полиурии.

Поражение почек проявляется в виде парапротеинемического нефроза, протекающего с выраженной протеинурией, наличием гиалиновых, реже зернистых и эпителиальных цилиндров. Часто в моче обнаруживается белок Бенс-Джонса (BJ), выпадающий в осадок при нагревании мочи до 50— 60 °С и растворяющийся при дальнейшем кипячении. При ММ свойственно быстрое развитие недостаточности почек.

В 1975 г. Дьюри /Сальмон (Durie/Salmon) была разработана система стадирования ММ. Эта система сопоставляет главные клинические критерии с массой миеломных клеток. В соответствии с критериями Дьюри-Салмона, ММ подразделяют на три стадии в зависимости от содержания М-белка и клеточной опухолевой массы у больных.

В настоящее время в связи с внедрением в клиническую практику новых рентгенорадиологических методов исследования предложена новая система стадирования ММ по данным позитронно-эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой и магнитно-резонансной томографии (Durie/Salmon PLUS система стадирования).

Прогнозы при множественной миеломе неблагоприятные. Заболевание не имеет радикальных методов лечения. Современные методики позволяют замедлить его прогрессирование и продлить жизнь больного. Сроки жизни зависят от своевременности диагностики и начала лечения [1].

Таким образом, из выше изложенного исходит, что в настоящее время ММ лежит в основе развития ряд заболеваний, наиболее часто приводящих к инвалидизации и высокой смертности населения. Актуальным остаётся вопросы об оптимизации раннего выявления и стадирования, прогнозирования и определения уровня оказания адекватной целенаправленной специализированной медицинской помощи больных данной категории.

Прототипом является способ диагностики стадии ММ предложенной Дюри-Салмон, включающий определении уровень гемоглобина (Hb), кальция (Са), количество парапротеина (М-компонент) (IgG и IgA)в сыворотки крови, выявлении остеолитических очагов при рентгенографии костей, белка Бенс-Джонса в моче и клеточной (опухолевой) массы при морфологическом исследовании костного мозга, а также определении уровня креатинина в сыворотке крови, и выявление выраженности изменений следующих основных показателей множественного миеломы: снижение уровня гемоглобина (ниже 100 г/л), повышение уровня кальция в крови (от нормальных значений), повышение парапротеина (IgG – более 30 г/л и IgA – более 20 г/л), наличие остеолитических очагов (один и более) и белка Бенс-Джонса (более 1 г/сут.), размеров клеточной (опухолевой) массы (от 0,6 кг и более) и повышение уровня креатинина (до 177 ммоль/л и более); при наличии и выраженности изменений указанных основных показателей диагностируют стадии (I, II и III) множественной миеломы [2].

Недостатком способа является то, что данный способ не позволяет определить и диагностировать риска развития ММ. Это обусловлено недостатками способа при выявлении основных показателей для диагностики ММ и тем, что не учитывают комплексно и всесторонно известные дополнительные показатели множественной миеломы, которые необходимы на ранних стадиях диагностировать и определить стадии ММ и в последующим не указаны вероятность развития ММ, на основе которых своевременно выбирать наиболее оптимальное соответствующее комплексное лечение.

Таким образом, известный способ позволяет диагностировать ММ преимущественно у лиц с подозреваемым на поражении костного мозга и костной ткани, сопровождающегося явной онкогематологической патологией.

Цель изобретения -улучшение результатов диагностики и лечения больных с ММ за счёт своевременного, раннего диагностики и определения его стадии.

Поставленная цель достигается путём диагностики и определения стадии ММ на основе имеющихся изменений в клинико-лабораторным и функциональным показателям и их оценка по бальной системе.

Способ осуществляется следующим образом: Определяют диагностические показатели клинико-лабораторными и функциональным методами с последующим расчётом прогностического индекса. У пациента в комплексе определяют следующие диагностические параметры: возраст, весь, рост, индекс массы тела (ИМТ), функции печени (общий белок и кальций), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), общий анализ крови (эритроциты (Э), тромбоциты (Т), лейкоциты (Л)), остеолитических очагов при рентгенографии костей, наличие боли в костях, сердечные

показатели при УЗИ сердца (гипертрофия желудочков) и фракции выброса (ФВ), артериального давления (АД), липидный спектр –липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уровень креатинина, показателей общего анализа мочи – белка Бенса Джонса.

В качестве прогностического показателя, определяющего диагностику ММ, используют определённые клинико-лабораторные и функциональные методы значений диагностических показателей, которые определяют по определенной трехбалльной шкале (Таблица 1).

Таблица 1

Шкала клинико-лабораторных и функциональных показателей для выявления больных с множественной миеломы

Индикаторы	Параметры	Показатели	Значение	Баллы
ОБЩ	Возраст	Возраст	0-18	0
			18-54	1
			55 и более	2
	Рост	Рост (кг)	-	-
	Вес	Вес (кг)	-	-
	ИМТ (ИМТ = ВЕС / РОСТ*РОСТ)	ИМТ (ИМТ = ВЕС / РОСТ*РОСТ)	18-25	0
			25-30	0
			30,1-39,9	1
			40 и более	2
	Функции печени	Общий белок	68 - 75	0
			86 и более	3
		Кальций	2,0-2,5 ммоль/л	0
			2,6-2,8	1
			2,81 и более	2
	Показатели воспаления	СОЭ	0,0-12,0	0
			12,0-25,0	1
			25,0 и более	2
	Общий анализ кровы	эритроциты	Ж (3,7 - 4,7), м (4,5 - 5,0)	0
			Ж (3,6 - 3,4), м (4,1 - 3,6)	1
			Ж (3,3 - 2,3), м (3,5 - 2,4)	2
		тромбоциты	180 - 320	0
			179 - 170	1
			160 и ниже	2
		лейкоциты	4,0 - 9,0	0
			9,4 - 10,0	1
			10,1 и более	2
	Рентген черепа и грудной клетки и другие кости очаги деструкции	Рентген черепа и грудной клетки и другие кости очаги	норма-отсутствие	0
			единичные	1

		деструкции и бес-причинные перело-мы	множественные	2
	Боли в костях	Боли в костях	норма	0
			ноющие - тер-пимые	1
			нетерпимые - ломающие	2
ССС	Сердечные показатели	УЗИ сердца (ЭХО)	норма	0
			гипертрофия правого желу-дочка	1
			гипертрофия левого желудоч-ка	2
			гипертрофия обоих желудоч-ков	2
		Фракция выброса	60-100%	0
			40-59	1
			20-39	2
	Уровень АД	Уровень АД	менее 130/90	0
			130/90-179/109	1
			180 и более /110 и более	2
	Липидный спектр	ЛПНП	2,6-3,3	0
			3,4-4,0	1
			4,1-4,8	2
			4,9 и более	3
Почки	**Формула Кокрофта - Голта** *** Мужчины (норма 100-150 мл/мин):** $СКФ = \frac{1,23х[(140-возраст\ (годы)х\ масса\ тела\ (кг)]}{креатинин\ крови\ (мкмоль/л)}$ *** Женщины (норма 85-130 мл/мин):** $СКФ = \frac{1,05х[(140-возраст\ (годы)х\ масса\ тела\ (кг)]}{креатинин\ крови\ (мкмоль/л)}$	СКФ	более 90	0
			30-90	1
			менее 30	2
		Креатинин (женщи-ны) мкмол/л	36-98	0
			99-280	1
			281 и более	2
		Креатинин (мужчи-ны) мкмол/л	40-116	0
			117-360	1
			361 и более	2
	Общий анализ мочи	отёки	Есть	0
			Нет	2
		Белок Бенса Джонса	Отрицательный	0
			Положительный	3

По полученному значению, основываясь на разработанную шкалу, устанавливают ранюю диагностику множественной миеломы по разработанному формуле:

$$ММ = (ББД \times ОБ) + (Боль \times Рен) + (ЭР \times СОЭ)$$

Примечание:
ММ – Множественная миелома
ББД - Белок Бенса Джонса
ОБ – Общий белок
Рен – Рентген
ЭР – Эритроциты
СОЭ – Скорость оседания эритроцитов

В зависимости от вычисления суммы баллов устанавливается вероятность развития множественной миеломы и цифрового значения (ЦЗ) для определения стадии множественной миеломы, которая производится на основе результатов разработанной шкале (таблица 2). При получении баллов от 9 до 10 - цифровое значение приравнивается к 1 баллу и с вероятностью развития ММ - 70%; от 11 до 14 - цифровое значение приравнивается к 2 баллам и с вероятностью развития ММ -90%; от 15 до 17 - цифровое - 3 баллам с вероятностью 99%.

Таблица 2.

Определение вероятности развития множественной миеломы и цифровое значение для последующим определении стадии ММ

Баллы	Вероятность развития ММ	Цифровое значение
9-10	70 %	1
11-14	90 %	2
15-17	99 %	3

Затем на основании полученных данных (определение цифрового значения) и данных клинико-лабораторных и функциональных показателям согласно разработанной шкале, в частности данных общего анализа крови (тромбоциты, лейкоциты), возраста, индекса массы тела, уровень кальция и липопротеидов высокой плотности, скорость клубочковой фильтрации, наличие или отсутствие отёка, показателей артериального давления и сердечные показатели при УЗИ сердца (гипертрофия желудочков) и фракции выбросас помощью разработанной формулы определяют стадию множественной миеломы:

$$ЦЗ\ мм \times \frac{Т + Л + В + ИМТ + Са + ЛПВП + СКФ + От + АД + ФВ + ГТЖС}{11}$$

Примечание: ЦЗ – цифровое значение
Т- тромбоцит;
Л – лейкоциты;
В – возраст;
ИМТ – индекс массы тела;
Са – кальций;
ЛПВП – липопротеидов высокой плотности;
СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
От – отёки;
АД – артериальное давление;
ФВ – фракции выброса;
ГТЖС – гипертрофия желудочки сердца

При получении баллов от 1 до 2 – интерпретируется как 1 стадия развития множественной миеломы; от 3 до 4 – как 2 стадия, а от 5 до 6 – интерпретируется как 3 стадия развития множественной миеломы (таблица 3).

Таблица 3.

Определение стадии множественной миеломы

Баллы	Стадии ММ
от 1 до 2	I
от 3 до 4	II
от 5 до 6	III

Таким образом, использование данной формулы позволит больным с ММ получит достоверную целесообразную диагностику и стадии развития ММ, а также позволит разработать профилактические мероприятия с целю минимизации риска возникновения ММ и его связанных осложнений.

Следует также отметить, что прогнозированные выраженности ММ за счёт оценки диагностических показателей позволяют своевременно диагностировать развития других сопутствующих заболева

ний, а также способствуют проведению дальнейшего целенаправленного лечения и тем самым выбрать наиболее оптимальное соответствующее комплексное лечение.

По предложенной методике на сегодняшний день эффективно были обследованы, диагностированы и пролечены более 34больных с ММ.

Положительными сторонами предложенного способа являются:

1.Ранний и своевременный информативный метод диагностики и прогнозирования стадии ММ у людей, относящийся группу риска.

2.Включает в себе комплексно все параметры показателей клинико-лабораторно-инструментальных методов исследования.

3. Своевременно предупреждать о риске развития болезни или осложнённых форм заболеваний и тем самым профилактика вторичных осложнений.

4. Простата проведения метода, даже в районных условиях.

5. Низкие трудовые и временные затраты на лечение.

6. Быстрое восстановление качество жизни больного.

Изложенное выше находит своё подтверждение в следующем клиническом наблюдении. Больной Д. 57 лет. Обращалось в клинику и после осмотра врача онкогематолога и проведения комплекса клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования в результатах получены следующие данные: возраст 57 лет (согласно разработанной шкале составляет 2 балла), индекс массы тела составляет в пределе 38 (2 балла), уровень общего белка – 89 г/л (3 балла), уровень кальция - 2,84 (2 балла), СОЭ – 26 (2 балла), показатели общего анализа крови – эритроциты –3,4x10^{12}/л (2 балла), лейкоциты - 10,5x10^{9}/л (2 балла), тромбоциты –156 (2 балла), при рентгенографии костей имеется 3 остеолитических очагов (2 балла), жалуется на нетерпимые – ломающие боли в костях (2 балла), при УЗИ (ЭХО) – сердца имеется картина гипертрофия левого желудочка (2 балла), фракции выброса – 35% (2 балла), артериальное давление 190 на 110 мм.рт.ст. (2 балла), уровень триглицерида – 5,9 (2 балла) и липопротеидов высокой плотности – 4,5 (2 балла), скорость клубочковой фильтрации 27 (2 балла), уровень креатинина - 367 мкмоль/л, наличие отёков нет (2 балла), белок Бенса-Джнсона обнаружена в моче (3 балла).

В зависимости от вычисления суммы баллов согласно разработанной формулы для устанавливания вероятность развития множественной миеломы и цифрового значения (ЦЗ) следующее:

ММ= (3 балла×3 балла) +(2 балла×2 балла) +(2 балла×2 балла)

Сумма баллов составляет 17 баллов, при этом цифровое значение приравнивается к 3 и с вероятностью развития ММ – 99%.

Затем на основании полученных данных, т.е. определение цифрового значения, где составляло - 3 с использованием некоторых данных клинико-лабораторных и функциональных показателей с помощью разработанной формулы определяли стадию ММ:

3 х (2балла+2 балла + 2 балла + 2 балла + 2 балла + 2 балла + 2 балла + 2 балла + 2 балла + 2 балла) / 11 = 6 балла.

Результат вычисления баллов с учетом разработанной формулы – 6 баллов, где соответствует к 3 стадии ММ.

После ранней диагностики и определении 3 стадии ММ пациент для проведения адекватной и своевременной специализированной терапии в специализированной отделении, а именно отделении онкогематологии госпитализировано.

Формула изобретения

Способ ранней диагностики и определения стадии множественной миеломы (ММ), включающий определение уровня кальция, выявление остеолитических очагов при рентгенографии костей, белка Бенс-Джонса в моче, определение уровня креатинина в крови и диагностирование множественной миеломы в зависимости от выраженности изменений показателей, *отличаю-щийся тем, что* дополнительно определяют возраст, индекс массы тела, уровень общего белка, скорость оседания эритроцитов, уровень эритро-цитов, лецкоцитов, тромбоцитов, липопротеидов высокой плотности, наличие боли в костях, показатели при УЗИ сердца (гипертрофию желудочков) и фракции выброса, уровень артери-ального давления, скорость клубочковой фильтрации, в качестве прогностического показателя, на основании клинико-лабораторных и функциональ-ных методов значений диагностических показателей, определяемых по трехбалльной шкале в зависимости от количества баллов устанавливают вероятность развития множественной миеломы и цифрового значения: при сумме баллов от 9 до 10 - цифровое значение приравнивается к 1 баллу, вероятность развития ММ - 70%; от 11 до 14 - цифровое значение приравнивается к 2 баллам, вероятность развития ММ - 90%; от 15 до 17 - цифровое значение - 3 баллам, вероятность- 99%) и по формуле

$$ММ = (ББД \times ОБ) + (Боль \times Рен) + (ЭР \times СОЭ)$$

где: ММ - множественная миелома; ББД - белок Бенса Джонса; ОБ - общий белок; Рен - рентген; ЭР - эритроциты и СОЭ - скорость оседания эритроцитов, устанавливают раннюю диагностику ММ, затем на основании всех полученных данных определяют стадию множественной миеломы по формуле:

$$ЦЗ\ мм \times \frac{Т + Л + В + ИМТ + Са + ЛПВП + СКФ + От + АД + ФВ + ГТЖС}{11}$$

где: ЦЗ – цифровое значение; Т- тромбоцит; Л – лейкоциты; В – возраст; ИМТ – индекс массы тела; Са – кальций; ЛПВП – липопротеидов высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; От – отеки; АД – артериальное давление; ФВ –

фракции выброса; ГТЖС – гипертрофия желудочки сердца и при получении баллов от 1 до 2 – интерпретируется как 1 стадия развития ММ; от 3 до 4 – как 2 стадия, а от 5 до 6 – интерпретируется как 3 стадия развития ММ.

Компьютерный набор: Нигораи А.

Заказ Тираж Подписное
Национальный патентно-информационный центр РТ 734042, г. Душанбе, ул. Айни, 14а