

Винахід відноситься до медицини (але може бути використаний і у ветеринарії) для системної оцінки рівня неспецифічної резистентності живого організму (НРО) як людини, так і тварин із різними захворюваннями (інфекційно-запальними, неінфекційними, онкологічними, ендокринними та ін.).

Відомий спосіб інтегральної оцінки здоров'я людини (див. Патент Російської Федерації №2119768 МПК 6 А 61 В 10/00, опубл. 10.10.98р., Бюл. № 28) шляхом обстеження людини по кожному елементу системи «здоров'я», причому в число елементів цієї системи, крім показників здоров'я, що відображають життєдіяльність людини, включають фактори середовища і суспільства, що впливають на людину (фактори здоров'я), оцінку кожного елемента системи «здоров'я», у тому числі і ПРО, роблять на основі конкретних кількісних критеріїв у фактичних чи умовних (бальних) одиницях виміру, систему «здоров'я» кількісно диференціюють по шістьом рівням здоров'я, далі визначають сумарний рівень здоров'я, потім прогностичне оцінюють динаміку всієї системи «здоров'я» і окремих її елементів, для оцінки рівня неспецифічної резистентності та імунного захисту, здійснюють кількісну оцінку змісту в крові різних популяцій лімфоцитів (Т, В -лімфоцити) і імуноглобулінів (G,M,A).

Відомий також кількісний спосіб комплексної оцінки фізичної працездатності людини, (И.В.Аулик. Определение физической работоспособности человека в клинике и спорте, 2-е изд. — М.: Медицина, 1990, с.17), що оснований на оцінці кількісних характеристик основних фізіологічних систем організму людини без розгляду факторів середовища і суспільства.

Недоліками описаних способів є численність проведених якісно-кількісних оцінок не тільки психофізіологічної функції організму людини, але і факторів навколишнього середовища, практичною складністю їх застосування в умовах клінічної медицини, недостатня оцінка факторів, що відносяться до неспецифічної резистентності й імунного захисту організму.

Найбільш близьким по медичній суті до способу, що заявляється, є спосіб оцінки НРО (В.В.Соколовский. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель ель состояния неспецифической резистентности организма. Учебное пособие, С-Пб, 1996, 30с.), згідно з яким визначають зміст тіолових і дисульфідних груп у досліджуваному субстраті крові і їх тіол-дисульфідне співвідношення (ТДС), після чого визначають рівень НРО.

Основними недоліками цього способу є значні флуктуації ТДС протягом невеликого проміжку часу, великий розкид у показниках ТДС при використанні різних лабораторних методів дослідження, що залежить від виду селективних електродів, що застосовуються, (платиновий, срібний, ртутний та ін.) при використанні методу амперометричного титрування або при інших методах (спектрофотометрія, хроматографія та ін.), а також відсутність розроблених критеріїв кореляції між ступенем зміни ТДС і важкістю патологічного стану. Крім того, не встановлено, яка складова крові (клітинні елементи, сироватка, плазма; білкова, безбілкова частини субстрату і т.п.) чи цільна кров є найбільше придатним субстратом для адекватної оцінки ТДС як критерію рівня НРО.

В основу винаходу покладено завдання такого удосконалення способу оцінки НРО, при якому за рахунок використання як досліджуваного субстрату крові одночасно цільної крові і клітинного концентрату крові, а також багаторазового динамічного моніторингу ТДС забезпечується можливість найбільш точно і якісно визначити конкретний рівень НРО й оцінити ступінь його зміни при різних патологічних станах.

Означене завдання досягається тим, що в способі оцінки рівня неспецифічної резистентності організму, згідно з яким визначають зміст тіолових і дисульфідних груп у досліджуваному субстраті крові і їх тіолдисульфідне співвідношення (ТДС), після чого визначають рівень НРО, згідно винаходу як досліджуваний субстрат крові використовують одночасно цільну кров і клітинний концентрат крові, визначають ТДС у цільній крові і ТДС у клітинному концентраті крові багаторазово в інтервалі часу 30-180 хвилин протягом не менш 24 годин культивування, потім будують графіки залежностей показників ТДС від часу культивування, а НРО визначають по відношенню площі під графіком залежності кривої «ТДС - час культивування» цільної крові до площі під графіком залежності кривої «ТДС - час культивування» у клітинному концентраті крові.

Причинно-наслідковий зв'язок між пропонованою сукупністю ознак і медичними результатами, що досягається при її реалізації, полягає у наступному.

Численними експериментальними і клінічними дослідженнями показано, що динамічна тіол-дисульфідна система має найважливіше значення в регуляції окислювально-відновної рівноваги в клітинах і тканинах організму людини; з нею пов'язані біохімічні механізми практично усіх фізіологічних процесів, у тому числі клітинного ділення і росту, інтенсивності метаболізму і ферментативної активності, регуляції проникності біологічних мембран, м'язового скорочення, функціонування гормональних і нейрорецепторів, а також функціонування різноманітних ланцюгів імунної системи і неспецифічного захисту організму. У клініко-експериментальних дослідженнях у людей і тварин флуктуації ТДС мали чіткий зв'язок як із розвитком фізіологічної адаптації до ушкоджуючих факторів, що ушкоджують, (шум, вібрація, лазерне й електромагнітне випромінювання, токсичні речовини, стрес), так і в динаміці патологічних процесів (черепно-мозкова травма і стовбурні ваго-інсулярні пароксизми, ішемічна хвороба серця та інфаркт міокарда, токсикози вагітності і септичні стани). Установлено, що визначення ТДС у крові людей і тварин може застосовуватися для виявлення предпатологічних станів, ранньої діагностики захворювань, а також моніторингу in vivo стану неспецифічної резистентності макроорганізму і прогнозу протікання захворювання. Лабораторні методи визначення змісту тіолових і дисульфідних груп включають амперометричне титрування з нітратом срібла, спектрофотометричний метод із реактивом Елмана, хроматографію та ін. Субстратом для дослідження можуть служити кров і інші біологічні рідини і тканини, але найбільш часто ТДС визначається в крові чи її компонентах (клітинна фракція, плазма). Однак через дуже високу нестійкість і чутливість показника ТДС до впливів власних біоритмів організму і факторів навколишнього середовища (температура, природний фон сонячного випромінювання, електромагнітного колювання, радіоактивного випромінювання та ін.) і, унаслідок цього, погане відтворення показника ТДС, виникає потреба в розробці більш стабільного та інформативного показника рівня НРО. Ним може служити, на нашу думку, показник відношення ТДС, який визначається одночасно в цільній крові і клітинному концентраті крові протягом визначеного проміжку часу, повторно на протязі даного проміжку часу. Відомо, що клітини крові на мікрорівні відображають стан основних біохімічних процесів і неспецифічної резистентності на рівні макроорганізму. Позаклітинна частина крові включає в себе систему морфо-функціональних гуморальних механізмів адаптації і вона в значній мірі може відображати динамічний вплив факторів зовнішнього середовища. Пропоноване співвідношення динаміки ТДС у цільній крові по відношенню до ТДС клітинного концентрату крові здатне, на нашу думку, більш повно і якісно відбивати адаптаційні можливості,

рівень гомеостазу і неспецифічної резистентності макроорганізму з обліком цієї структурної двокомпонентної системи крові, наслідком чого і є підвищення інформативності оцінки стану НРО.

Застосування пропонованого способу включає наступну послідовність дій, реалізовану в приведених нижче конкретних прикладах реалізації пропонованого способу.

У пацієнта вранці натще робили забір крові з ліктьової вени в обсязі 3,0мл, змішували її з антикоагулянтом 5% розчином цитрату натрію. Потім цитратну кров розділяли в 2 пробірки на рівні частини (по 1,5мл у кожній), після чого пробірки з кров'ю ставили в термостат (при 37°C) на 1 годину для осідання клітинної маси. Після осідання клітин крові в одній з них обережно забирали надосадкову рідку частину і клітинний концентрат, що залишився, використовували для подальшого дослідження (контрольна проба). Одночасно використовували цільну кров з іншої пробірки, що служила основною пробою для дослідження. Методом амперометричного титрування з нітратом срібла визначали одночасно вихідне ТДС у лизаті цільної крові й у лизаті клітинного концентрату крові. Потім обидві пробірки з кров'ю культивували в термостаті, а через 30 хвилин, 1 годину, 3 години і 24 години культивування повторно визначали ТДС в основній і контрольній пробі. Після цього будували 2 графіка залежності ТДС від часу культивування (основної і контрольної проби крові) і проводили обчислення показника відношення площ під графіками як коефіцієнта ТДС (КТДС):

$$\text{КТДС} = \frac{\text{«ТДС х час культивування» у КР}}{\text{«ТДС х час культивування» у КК}},$$

де КР - кров, КК - клітинний концентрат крові.

Таке дослідження проведено в 352 пацієнтів. Отримані результати показали, що показник КТДС має високу кореляцію ($r=0,91$) з оцінкою клінічного стану пацієнта або динамікою плинності захворювання. Крім того, даний показник має високу відтворюваність і не залежить від методу його визначення (амперометричне титрування з нітратом срібла, у тому числі на різних селективних електродах, або при спектрофотометричному методі). Установлено, що в практично здорових людей (донорів крові) показник КТДС знаходиться в межах 1,0-0,9 (умовних одиниць), а серед контингенту пацієнтів, що досліджувались, з різними захворюваннями зміну показників КТДС можна розділити на 6 категорій (3 ступеня з двома варіантами кожна - А і Б) паралельно зі зміною загального стану хворих, а також результатів їх клінічного, лабораторного, функціонального методів обстеження (табл.1): зниження КТДС - I А ступеню (0,89 - 0,80), - I Б ступеню (0,79 - 0,70), - II А ступеню (0,69 - 0,60), - II Б ступеню (0,59 - 0,50), - III А ступеню (0,49 - 0,40), III Б ступеню (0,39 - 0,30)

Приклад 1.

Хвора С., 67 років. У жовтні 2002р. у КЛ №17 м. Києва встановлено діагноз: аденокарцинома верхньої і середньої частково правої легені з метастазами в лімфовузлах межистіння і верхню долі ліві легені, метастатичний ексудативний правосторонній плеврит (з наявністю злоякісних клітин у ексудаті); IV стадія, IV клінічна група. Загальний стан пацієнтки оцінювалося як середньої важкості, КТДС=0,78 (зниження I Б ступеня, тобто зниження помірне).

Потім хвора одержувала хіміо-імунотерапію (цикл поліхіміотерапії чергувався з наступною імунотерапією) щомісяця всього 4 курси, ефект лікування оцінений як «стабілізація хвороби»; при цьому показники КТДС (щомісяця) коливалися приблизно на одному рівні: 0,72 (зниження I Б ступеня) - у листопаді 2002р., 0,70 - у грудні 2002р., 0,76 - у січні 2003р. Потім наступило погіршення стану з клініко-рентгенологічними ознаками прогресування пухлинного процесу в легенях, КТДС = 0,42 (лютий 2003р., зниження III А ступеня, тобто зниження різке виражене). Однак за допомогою чергового курсу хіміо-імунотерапії, проведеної за індивідуальним вибором лікарських препаратів (за методикою попереднього скринінга з кров'ю *in vitro*) удалося досягти часткової регресії пухлини і метастазів, показник КТДС знову підвищився до 0,71 (березень 2003р., зниження I Б ступеня), а потім у квітні 2003р. КТДС=0,77 (спостерігається подальша регресія пухлини). У травні 2003р після 6-го курсу хіміо-імунотерапії стан пацієнтки був середньо тяжким, спостерігалася стабілізація пухлинної хвороби, КТДС=0,61 (зниження II А ступеня, тобто зниження значне на фоні помірної анемії, Hb=98г/л). Після гемостимулюючої терапії (препарати заліза, рекомбінантний еритропоєтин, вітамін С, вітаміни групи В, фолієва кислота) загальний стан і показники кровоутворення покращилися (Hb крові=22г/л), показник КТДС (червень 2003р.) склав 0,73 (зниження I Б ступеня, тобто помірне зниження). У пацієнтки досягнута ремісія пухлинної хвороби з частковою регресією аденокарциноми в обох легенях і лімфовузлах межистіння, з повною ліквідацією метастатичного ексудативного плевриту; загальний стан хворої оцінюється як відносно задовільний, якість життя - добра.

Приклад 2. Пацієнтка Т., 70 років. У жовтні 2002р. у КЛ №17 м. Києва діагностовано рак середньої долі правої легені з метастазами в ліву легеню, IV стадія, IV клінічна група. Загальний стан хворої оцінювався як середньої важкості, КТДС=0,75 (зниження I Б ступеня, тобто зниження помірне). Потім у жовтні - грудні 2002р. пацієнтка щомісяця одержувала 3 курси (1-й, 2-й, 3-й курси) індивідуалізованої (на основі скринінгу лікарських препаратів по крові *in vitro*) хіміо-імунотерапії, стан хворої був стабільним, відносно задовільним, спостерігалася часткова регресія пухлини в легенях. Показники КТДС також знаходилися на одному рівні: 0,87 (зниження I А ступеня, тобто легке зниження) - у листопаді, 0,85 (зниження I А ступеня) - у грудні 2002р. У січні - березні 2003р. хвора продовжувала одержувати індивідуалізовану хіміо-імунотерапію (4-й, 5-й, 6-й курси), під впливом якої пухлинна хвороба стабілізувалася, загальний стан пацієнтки був відносно задовільним. Показники КТДС за цей час також знаходилися на стабільному рівні: 0,87 (зниження I А ступеня, січень 2003р.), 0,81 (зниження I А ступеня, лютий 2003р.), 0,86 (зниження I А ступеня, березень 2003р.). У квітні 2003р. у пацієнтки спостерігалася загострення ішемічної хвороби серця з екстрасистолічною аритмією. Загальний стан хворої страждав незначно, залишалося відносно задовільним, КТДС=0,78 (зниження I Б ступеня, зниження помірне, квітень 2003р.). Пацієнтка одержувала кардіологічне лікування з позитивною клінічною й ЕКГ- динамікою, КТДС=0,82, тобто зниження незначне. В даний час хвора знаходиться в задовільному стані вдома, пухлинна хвороба стабілізувалася, якість життя - добра.