



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35010 (13) U
(51) МПК (2006)
A61B 5/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ СИНДРОМУ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ЯКІ МЕШКАЮТЬ В ЕКОЛОГІЧНО ЗАБРУДНЕНОМУ РЕГІОНІ

1

2

(21) u200805184

(22) 22.04.2008

(24) 26.08.2008

(46) 26.08.2008, Бюл.№ 16, 2008 р.

(72) УДОВІКА НАТАЛІЯ ОЛЕКСІЇВНА, UA, ФРО-
ЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, UA(73) УДОВІКА НАТАЛІЯ ОЛЕКСІЇВНА, UA, ФРО-
ЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, UA

(57) 1. Спосіб діагностики синдрому хронічної втоми у жінок репродуктивного віку, які мешкають в екологічно забрудненому регіоні, що включає з'ясування шляхом опитування наявності неприємного почуття втоми і слабкості понад 6 місяців, які не проходять після тривалого відпочинку, визначення в крові рівня специфічних імунoglobу-

лінів до лімфотропного вірусу Epstein-Barr, який відрізняється тим, що додатково аналізують рівень наступних клітинних показників імунітету: кількості загальної популяції Т-лімфоцитів (CD3+) у крові, субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4+) та Т-супресорів/кілерів (CD8+) з вирахуванням показника імунорегуляторного індексу CD4/CD8, та виходячи зі значень вказаних імунологічних показників діагностують наявність або відсутність синдрому хронічної втоми.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що при рівні CD3+ лімфоцитів 55 % і нижче, CD4+ - 29 % і менше, значенні імунорегуляторного індексу CD4/CD8 1,4 та нижче діагностують з ймовірністю (92±5)% наявності синдрому хронічної втоми.

Корисна модель відноситься до медицини, конкретно до гінекології, а саме до способів діагностики імунodefіцитних синдромів у жінок репродуктивного віку.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана з тим, що в сучасних умовах докiллiя з високим рівнем забруднення повітря, води та ґрунту викидами промислових підприємств, швидкого ритму життя з убiквiтарним використанням останніх досягнень електроніки (мобільний зв'язок, комп'ютерні технології), виразної нестачі часу на активний відпочинок (спортивні ігри на повітрі, вечірні бесіди у багаття, ходіння пішки з милуванням краси природи), у жінок найбільш працездатного віку, який одночасно є репродуктивним і важливим в плані родинно-соціального її становлення, виявлені патологічні стани, цілком пов'язані з дією на організм людини та імунну систему вказаних факторів, серед яких особливого значення займає синдром хронічної втоми (СХВ), та, разом з цим, недосконалістю діагностичних критеріїв даного синдрому.

Відомий спосіб діагностики СХВ у жінок репродуктивного віку, які мешкають в екологічно забрудненому регіоні, з урахуванням наявності неприємного почуття втоми і слабкості протягом понад 6 місяців, які не проходять після тривалого відпочинку (Арцимович Н.Г. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции // Международ-

журнал по иммуно-реабилитации. - 1996. - № 2. - С. 38-44). Однак даний спосіб не враховує патогенетичні механізми виникнення цієї втоми.

Відомий також спосіб діагностики СХВ у жінок репродуктивного віку, який передбачає виявлення активності персистуючої вірусної інфекції, а саме лімфотропного вірусу Epstein-Barr (Синдром хронічної втомленості в практиці сімейної медицини. Повідомлення 2. Інфекційні психоневрологічні розлади чи нейроендокринні дисфункції / Гіріна ОМ., Лемзякова Т.Г., Рудіченко В.М. та ін. // Укр. мед. часопис. - 2000. - №1. - С 5-15). Цей спосіб найбільш ефективний із існуючих і тому обраний в якості прототипу. До недоліків прототипу відноситься те, що у ряді жінок репродуктивного віку, які мешкають в екологічно забрудненому регіоні, не враховується вихідний імунний стан, який, як правило, погіршений і має місце вторинний імунodefіцит, переважно за відносним супресорним варіантом, що у подальшому стає підставою для розвитку та прогресування астенічної симптоматики.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі покладено задачу підвищення ефективності існуючого способу діагностики СХВ у жінок репродуктивного віку, які мешкають в екологічно забрудненому регіоні, шляхом додаткового вивчення клітинних показників імунітету - числа Т- і В-лімфоцитів, а також основних регуляторних субпо-

(13) U
(11) 35010
(19) UA

пуляцій Т-клітин з оцінкою імунорегуляторного індексу, в результаті чого досягається більша точність діагностики СХВ, яка підкреслює зв'язок відповідної клінічної симптоматики даного синдрому з імунною дисфункцією, і обґрунтовує необхідність проведення імункорекції у таких жінок з метою досягнення клініко-імунно-логічної ремісії захворювання.

Підставою для цієї пропозиції була вперше встановлена авторами корисної моделі закономірність, яка полягає в тому, що при наявності у жінок репродуктивного віку, які мешкають в екологічно забрудненому регіоні, імунних порушень у вигляді зниження загальної кількості Т-лімфоцитів, дисбалансу Т-хелперів/індукторів і Т-супресорів/кілерів у бік зменшення перших з них, значно частіше зустрічається неопояснювальне почуття втоми і слабкості протягом тривалого часу, які не проходять після достатнього відпочинку, і обумовлюють зрештою зниження якості життя таких пацієнток.

Запропонований спосіб полягає у тому, що жінкам репродуктивного віку, які мешкають в екологічно забрудненому регіоні, для діагностики СХВ додатково до засобів відповідно способу-прототипу визначається низка кількісних показників клітинного імунітету в цитотоксичному тесті з монокло-нальними антитілами класів CD3+ (до загальної популяції Т-лімфоцитів), CD22+ (до загальної популяції В-клітин), CD4+ (до популяції Т-хелперів/індукторів) та CD8+ (до популяції Т-супресорів/кілерів), оцінюється значення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (Th/Ts).

Запропонований спосіб здійснюється таким чином: у жінки репродуктивного віку, яка мешкає в екологічно забрудненому регіоні, з'ясовують шляхом опитування наявність неопояснювального почуття втоми і слабкості протягом понад 6 місяців, які не проходять після тривалого відпочинку, визначають в крові рівень специфічних імунглобулінів до лімфотропного вірусу Epstein-Barr методом імуноферментного аналізу, та додатково вивчають клітинні показники імунітету (вміст Т- та В-лімфоцитів, субпопуляції Т-хелперів/індукторів та Т-супресорів/кілерів) у цитотоксичному тесті із застосуванням моноклональних антитіл класів CD3+ (до загальної популяції Т-лімфоцитів), CD4+ (до

популяції Т-хелперів/індукторів), CD8+ (до популяції Т-супресорів/кілерів), CD22+ (до В-клітин) фірми Ortho Diagnostic Systems Inc (USA), з вираженням імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (Th/Ts).

При розробці запропонованого способу діагностики СХВ у жінок репродуктивного віку, які мешкають в екологічно забрудненому регіоні, нами було обстежено дві групи хворих, які були рандомізовані за віком, особливостями соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу, місцем проживання та соціальним станом, - перша (22 особи), у яких був діагностований СХВ відповідно способу-прототипу, та друга (22 особи), у яких не було такого. Жінки обох груп підлягали клінічному і імунологічному обстеженню.

Поряд із загальноклінічними засобами і стандартними лабораторними методами вивчали клітинні показники імунітету (вміст Т- та В-лімфоцитів, субпопуляції Т-хелперів/індукторів та Т-супресорів/кілерів) у цитотоксичному тесті із застосуванням моноклональних антитіл класів CD3+ (до загальної популяції Т-лімфоцитів), CD4+ (до популяції Т-хелперів/індукторів), CD8+ (до популяції Т-супресорів/кілерів), CD22+ (до В-клітин) фірми Ortho Diagnostic Systems Inc (USA), з вираженням імунорегуляторного індексу CD4/CD8.

Проведені спостереження дозволили встановити, що у жінок репродуктивного віку, які мешкають в екологічно забрудненому регіоні та мають симптоматику СХВ, виявляються суттєві порушення з боку вивчених клітинних показників імунітету. Вони полягають, переважно, у наявності вторинного імунодефіцитного стану за відносним супресорним варіантом, для якого характерні зниження рівня циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+) у середньому до $30,4 \pm 2,8\%$ ($P < 0,01$); імунорегуляторного індексу CD4/CD8 - до $1,48 \pm 0,2$ ($P < 0,01$) на тлі помірно загальної Т-лімфопенії (зниження числа клітин з фенотипом CD3+ у середньому на $25,5 \pm 2,8\%$; $P < 0,01$). У той же час у пацієнток другої групи не виявлені стіль суттєві зсуви з боку вивчених клітинних показників імунітету, а імунорегуляторний індекс Th/Ts, як правило, знаходився у межах норми (таблиця).

Таблиця

Клітинні показники імунітету у жінок репродуктивного віку, які мешкають в екологічно забрудненому регіоні

Клітинні показники імунітету	Перша група, n=22	Друга група, n=22	P
CD3+, % *10 ⁹ /л	59,8±3,2	68,7±2,9	<0,05
	0,89±0,03	1,38±0,07	<0,001
CD4+, % *10 ⁹ /л	30,4±2,8	45,8±2,8	<0,01
	0,46±0,04	0,92±0,09	<0,001
CD8+, % *10 ⁹ /л	20,5±2,2	22,2±2,4	>0,05
	0,31±0,09	0,44±0,02	<0,01
CD4/CD8	1,48±0,2	2,06±0,4	<0,001

В першій групі встановлений взаємозв'язок між ступенем вираженості імунних порушень та клінічних проявів СХВ. Так, при чіткій тенденції протягом 5-6 місяців до зниження імунорегуляторного індексу за рахунок хелперної субпопуляції (Т-лімфоцити з фенотипом CD4) на 35% зростає ризик розвитку втоми і слабкості, які не проходять після достатнього відпочинку. Аналіз показав, що у жінок репродуктивного віку, які мешкають в екологічно забрудненому регіоні, при рівні CD3+лімфоцитів 55% і нижче, CD4+ - 29% і менше, значенні імунорегуляторного індексу Th/Ts 1,4 та нижче, діагностується синдром хронічної втоми (або імунної дисфункції).

Клінічна ефективність запропонованого способу діагностики СХВ у жінок репродуктивного віку, які мешкають в екологічно забрудненому регіоні, може бути підкріплена такими клінічними прикладами його використання.

Приклад 1.

Хвора Б., 32 років, секретар-референт промислового підприємства, мешканка міста, де розташовані шахти, неодноразово зверталася до лікарів різного профілю (терапевта, психіатра, невропатолога, інфекціоніста, гінеколога) зі скаргами на неояснювальне почуття втоми і слабкості протягом понад 8 місяців, які не проходять після тривалого відпочинку. Рік тому розлучилася з чоловіком і вважає, що вказані скарги пов'язані з відсутністю повноцінного статевого життя. З анамнезу встановлено, що на хронічну соматичну патологію не страждає. Але протягом останніх декількох місяців двічі перенесла респіраторну вірусну інфекцію; з'явилися рецидиви генітального герпесу, чого раніше не було. Також скаржиться на ломоту у всьому тілі, безпричинний підйом температури тіла до 37,2°C увечері. Після обстеження суміжними спеціалістами, проведення необхідних лабораторних тестів та інструментальних методів, виключені такі хронічні інфекції, як СНІД, токсоплазмоз, бруцельоз, хроніосепсис, цитомегаловірусна інфекція, а також саркоїдоз, лімфогранулематоз, лімфоми, хронічна променева хвороба, колагенози (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит), церебральний арахноїдит, отруєння важкими металами. Поряд з цим діагноз не встановлений.

Ан. крові: Hb 128 г/л, Ер - $3,3 \cdot 10^{12}$ /л, Л - $3,8 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ - 8 мм/год. Ан.сечі - питома вага 1012, білку та цукру немає, Л - 2-4 у полі зору, епітелій - 2-3 у полі зору. Вагінальний мазок - Л - 10-15 в полі зору, флора кокова, палички Додерлейна. У крові знайдені низькі титри імуноглобуліну G до лімфотропного вірусу Epstein-Barr. Дані пацієнтка була спрямована до лікаря-імунолога. Дані імунологічного обстеження: рівень СБЗ+клітин - 52% ($0,73 \cdot 10^9$ /л), CD4+ - 28% ($0,39 \cdot 10^9$ /л), CD8+ - 20% ($0,8 \cdot 10^9$ /л), значення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 - 1,4. Отже, має місце зниження рівня хелперної субпопуляції Т-лімфоцитів, імунорегуляторного індексу на фоні загальної Т-лімфопенії. При цьому дані імунограми знаходяться у межах прогностично значущих. Таким чином,

хворій Б. встановлено діагноз синдрому хронічної втоми (або імунної дисфункції). У подальшому пацієнтці була проведена імунореабілітація, внаслідок чого значно покращився загальний стан, зникла хронічна втома, відновилася працездатність.

Приклад 2.

Хвора О., 29 років, інженер промислового підприємства, мешканка міста, де розташований металургійний комбінат, звернулася зі скаргами на неояснювальне почуття втоми і слабкості протягом одного року, які не проходять після тривалого відпочинку. Протягом 1,5 років періодично відмічає субфебрилітет, м'язові болі, ломоту у тілі, нудоту, порушення сну. Останнім часом з'явилися рецидиви лабіального герпесу, ангіни. Лікується самостійно, бо немає часу звернутися до лікаря. Але ж поява втоми, яка не пройшла навіть після відпустки на курорті, примусила звернутися до лікаря. Свій стан з'ясовує наслідками постійної напруги між співробітниками на роботі. Була обстежена, після чого виключені СНІД, токсоплазмоз, бруцельоз, хроніосепсис, цитомегаловірусна інфекція, а також саркоїдоз, лімфогранулематоз, лімфоми, хронічна променева хвороба, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, арахноїдит, отруєння важкими металами.

Ан. крові: Hb 112 г/л, Ер - $3,8 \cdot 10^{12}$ /л, Л - $3,7 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ - 5 мм/год. Ан.сечі - питома вага 1008, білку та цукру немає, Л - 2-4 у полі зору, епітелій - 2-3 у полі зору. Вагінальний мазок - Л - 6-8 у полі зору, палички Додерлейна. У крові знайдені низькі титри імуноглобуліну G до лімфотропного вірусу Epstein-Barr. Дані імунологічного обстеження: рівень CD3+клітин - 50% ($0,8 \cdot 10^{10}$), CD4+ - 28% ($0,45 \cdot 10^{10}$), CD8+ - 20% ($0,3 \cdot 10^{10}$), значення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 - 1,4. Отже, має місце зниження рівня хелперної субпопуляції Т-лімфоцитів, імунорегуляторного індексу на фоні загальної Т-лімфопенії. При цьому дані імунограми знаходяться у межах прогностично значущих. Хворій О. встановлено діагноз синдрому хронічної втоми (або імунної дисфункції). У подальшому пацієнтці була проведена імунореабілітація, внаслідок чого значно покращився загальний стан, зникла хронічна втома, відновилася працездатність.

Таким чином, отримані дані свідчать про клінічну ефективність та перспективність використання запропонованого способу діагностики СХВ у жінок репродуктивного віку, які мешкають в екологічно забрудненому регіоні. Запропоновані тести діагностики доступні для лікарів та пацієнток зі зниженням якості життя внаслідок СХВ. Діагностика даного синдрому у жінок репродуктивного віку дозволяє вчасно розпочинати лікування, умовний економічний ефект від чого складає 185 грн. на одну хвору завдяки можливості патогенетичного впливу, внаслідок чого скоріше досягається одужання.

Це дозволяє рекомендувати запропонований спосіб діагностики СХВ у жінок до використання в жіночих консультаціях та поліклініках.

