



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92683** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**G01N 33/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2014 03566</b>	(72) Винахідник(и): <b>Шальмін Олександр Самуїлович (UA), Разнатовська Олена Миколаївна (UA), Ясінський Роман Миколайович (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>07.04.2014</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>26.08.2014</b>	(73) Власник(и): <b>ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA)</b>
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>26.08.2014, Бюл.№ 16</b>	

## (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

### (57) Реферат:

Спосіб прогнозування перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень шляхом імунологічних досліджень периферичної крові. У сироватці крові визначають туморнекротичний фактор альфа (TNF- $\alpha$ ) та рівні інтерлейкінів: IL-6, IL-4, IL-2, IL-10. Якщо TNF- $\alpha$  складає 67,9 пг/мл, IL-6-50,3 пг/мл, IL-4-1,5 пг/мл, IL-2-6,7 пг/мл, IL-10-5,3 пг/мл, то прогнозують прогресування захворювання.

UA 92683 U



Корисна модель належить до медицини, а саме фтизіатрії, і може бути використаною для прогнозування перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень.

Існують способи прогнозування перебігу туберкульозу легень зі збереженою чутливістю мікобактерій туберкульозу (МБТ) шляхом інтерпретації різних біохімічних показників, але вони не дають змоги провести, по-перше, прогнозування перебігу саме хіміорезистентного туберкульозу легень, а по-друге, провести більш раннє, точне та швидке прогнозування, що викликало необхідність у розробці нових способів.

Найбільш близьким за технічною суттю та результатом, що досягається, є спосіб, який полягає у тому, що у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень шляхом імунологічних досліджень периферичної крові визначають рівень специфічної сенсibilізації лімфоїдних клітин периферичної крові в реакції бласттрансформації лімфоцитів з туберкуліном, коефіцієнт стимуляції мікобактерії туберкульозу (МБТ) продукції супероксидного аніону моноцитами в тесті з нітросинім тетразолієм та коефіцієнт стимуляції МБТ активності мієлопероксидази моноцитів (Пат. України 53338 А. МПК А61В 10/00, G01N 33/53. Спосіб прогнозування перебігу туберкульозу у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень / Л.П. Кадан, К.Ф. Чернушенко, В.М. Петренко, О.В. Іванкова // Промислова власність. - 2003. - № 1).

Спільними суттєвими ознаками прототипу і корисної моделі, що заявляється, є такі:

- імунологічне дослідження периферичної крові.

Цей спосіб є недостатньо ефективним, тому що:

не дає змоги провести більш раннє, точне та швидке прогнозування перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень, потребує одночасного визначення багатьох показників та коефіцієнтів, займає занадто тривалий час визначення параметрів прогнозування.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу прогнозування перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень шляхом визначення рівнів туморнекротичного фактора альфа (TNF- $\alpha$ ) та інтерлейкінів: 1L-6, IL-4, IL-2, IL-10, що забезпечить скорочення часу раннього, точного і швидкого прогнозування перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень, своєчасне застосування методів корекції виявлених порушень, та підвищить ефективність лікування, прискорить одужання хворих, знизить кількість ускладнень та рецидивів, подовжить термін ремісії.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який включає прогнозування перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень шляхом проведення імунологічних досліджень периферичної крові, новим є те, що у сироватці крові визначають туморнекротичний фактор альфа (TNF- $\alpha$ ) та рівні інтерлейкінів: IL-6, IL-4, IL-2, IL-10, і якщо TNF- $\alpha$  складає 67,9 пг/мл, IL-6-50,3 пг/мл, IL-4-1,5 пг/мл, IL-2-6,7 пг/мл, IL-10-5,3 пг/мл, то прогнозують прогресування захворювання.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у такому.

Розрізняють специфічний захист і неспецифічну резистентність організму, а різке і тривале пригнічення останньої є несприятливою прогностичною ознакою. У визначенні характеру перебігу туберкульозу ключову роль відіграють МБТ, їх біологічні властивості та масивність інвазії. Проте немаловажне значення в розвитку специфічного захворювання мають механізми імунологічної дисрегуляції. Доведено, що ступінь порушень імунологічної реактивності тісно корелює із клініко-рентгенологічними проявами туберкульозу та відображає тяжкість перебігу. За даними літератури, не виключено, що поява і розмноження хіміорезистентних форм МБТ у процесі стандартної хіміотерапії, є наслідком ослаблення імунного статусу організму. На сьогодні багатьма дослідниками доведено, що патологічні відхилення в реакціях імунітету та, у зв'язку з цим, особливості патогенезу багатьох захворювань пов'язані значною мірою з порушенням продукції цитокінів (як прозапальних, так і протизапальних). Туберкульоз належить до інтерлейкін-залежних імунодефіцитів з вираженими змінами в цитокіновій мережі. У нормі цитокіни здійснюють взаємозв'язок між неспецифічною резистентністю організму та специфічним захистом (імунітетом), а також вони є тією системою, яка регулює весь комплекс захисних реакцій організму при проникненні МБТ.

Цитокіни втягуються у інфекційно-запальний процес на рівні імунних механізмів і ефекторної ланки, запускаючи послідовний ланцюг реакцій, що проявляється у порушенні мікроциркуляції, виникненні гіпоксії, альвеолярного та інтерстиціального набряку, ушкодженні метаболічної функції органів. Вказані порушення визначають перебіг, тяжкість і результат патологічного процесу.

Встановлено, що однією з головних причин несприятливого перебігу туберкульозу легень є неконтрольована, висока продукція прозапальних цитокінів, з дією яких пов'язують

прогресування специфічного процесу, розвиток бактеріально-токсичного шоку. На сьогодні визначення рівня IL-6 в крові використовують в якості маркера для ранньої оцінки тяжкості багатьох захворювань. При хронічному запаленні TNF- $\alpha$  активує катаболічні процеси, чим і сприяє розвитку кахексії. Дані Сахарової І.А. з співавт. (2006) свідчать про те, що у хворих на

хіміорезистентний туберкульоз легень визначається зниження продукції IL-2, що вказує на пригнічення у цих хворих клітинної імунної відповіді.

Протизапальні цитокіни IL-4 і IL-10 посилюють гуморальний та пригнічують клітинний імунітет за рахунок інгібіції продукції прозапальних цитокінів. Також, вони забезпечують послідовність етапів, збалансованість і можливість завершення імунної відповіді. Порушення їх

продукції, секреції і рецепції приводить до глибоких дефектів антиінфекційного захисту та посилюють пряму пошкоджуючу дію їх токсинів на легеневу тканину.

При цьому при інфекційних ураженнях легень основними прозапальними цитокінами, які визначають імунні реакції є TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, протизапальними цитокінами - IL-4, IL-10. Рівень цих цитокінів відображає специфічні імунні реакції, що може бути використано із прогностичною

(прогресування захворювання) метою у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень.

Спосіб, що пропонується, дозволить підвищити рівень діагностики, скоротити час прогнозу прогресування захворювання, своєчасно застосувати методи корекції виявлених порушень, що підвищить ефективність лікування, прискорить одужання хворих, знизить кількість ускладнень та рецидивів, подовжить термін ремісії.

Спосіб здійснюється таким чином.

У хворих вранці натще беруть кров з кубітальної вени в кількості 10 мл. У подальшому кров центрифугують, відбирають сироватку. Визначення рівнів TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-4, IL-2 та IL-10 проводять методом твердофазного імуоферментного аналізу. Якщо TNF- $\alpha$  складає 67,9 пг/мл, IL-6-50,3 пг/мл, IL-4-1,5 пг/мл, IL-2-6,7 пг/мл, IL-10-5,3 пг/мл, то прогнозують прогресування

захворювання.

Приклад. Хворий Б., 44 роки. Госпіталізований до обласного протитуберкульозного тубдиспансеру з діагнозом: МРТБ в/частки лівої легені (інфільтративний). Дестр+ МБТ+ М+ К+ Резист I (HRS) Резист II (KmEtRb) Кат 4 (РТБ, хт 1-2 ряд). При обстеженні у хворого були виражені інтоксикаційний та легеневий синдроми: субфебрильна температура тіла, пітливість вночі, втрата ваги тіла, періодичний кашель з серозним харкотинням, масивне виділення МБТ, які були резистентні до (HRES); рентгенологічно у верхній частці лівої легені на тлі фіброзно-вогнищевих змін визначались 2 порожнин розпаду до 4,0 см у діаметрі. При дослідженні цитокинового профілю визначалось зростання всіх показників: TNF $\alpha$  до 67,9 пг/мл, IL-6 до 50,3 пг/мл, IL-2 до 6,7 пг/мл, IL-10 до 5,3 пг/мл; IL-4 - 1,5 пг/мл. Хворий отримував стандартну протитуберкульозну хіміотерапію за категорією 4 з урахуванням тесту медикаментозної чутливості у повному обсязі. Переносимість протитуберкульозної хіміотерапії була задовільною. По закінченню інтенсивної фази лікування у хворого продовжувалось бактеріовиділення, а рентгенологічно визначалася негативна динаміка, яка проявлялась полікавернозом лівої легені з множинними зливними вогнищами інфільтрації.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень шляхом імунологічних досліджень периферичної крові, який **відрізняється** тим, що у сироватці крові визначають туморнекротичний фактор альфа (TNF- $\alpha$ ) та рівні інтерлейкінів: IL-6, IL-4, IL-2, IL-10, і якщо TNF- $\alpha$  складає 67,9 пг/мл, IL-6-50,3 пг/мл, IL-4-1,5 пг/мл, IL-2-6,7 пг/мл, IL-10-5,3 пг/мл, то прогнозують прогресування захворювання.

---

Комп'ютерна верстка С. Чулій

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601