



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **71843** (13) **U**  
(51) МПК  
**G01N 33/48** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	<b>u 2012 01173</b>	(72) Винахідник(и):	Гарюк Григорій Іванович (UA), Кулікова Олена Олександрівна (UA), Зуєтір Самір (UA)
(22) Дата подання заявки:	<b>06.02.2012</b>	(73) Власник(и):	ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ, вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176, Україна (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	<b>25.07.2012</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.07.2012, Бюл.№ 14</b>		

## (54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО ЛАРИНГІТУ У ОСІБ З ПЕРСИСТУЮЧОЮ ГЕРПЕСВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ (ВПГ 1,2 ТИП)

### (57) Реферат:

Спосіб діагностики ступеня тяжкості перебігу загострення хронічного ларингіту у осіб з персистуючою герпесвірусною інфекцією 1, 2 типу включає визначення імунолабораторних показників сироватки крові. Метод імуноферментного аналізу визначають значення гамма-інтерферону, фактор некрозу пухлин, інтерлейкінів ІЛ-1, ІЛ-6 і протизапального ІЛ-4. При підвищенні рівнів усіх визначених цитокінів діагностують тяжкий перебіг загострення хронічного ларингіту, при підвищенні рівня ІЛ-6 сироватки крові більш, ніж у 2 рази на тлі зниження  $\gamma$ -ІФН, ФНП- $\alpha$  і ІЛ-4 діагностують затяжний характер процесу.

UA 71843 U



Корисна модель належить до лабораторної діагностики і може бути використана для оцінки ступеня тяжкості перебігу запальної патології гортані, що виникла у осіб з персистуючою герпесвірусною інфекцією (ГВІ), зокрема вірусу простого герпесу 1, 2 типу (ВПГ 1, 2 типу).

Запальні захворювання верхніх дихальних шляхів (ВДШ) посідають щонайперше місце серед ЛОР-захворювань, а в останні роки встановлена тенденція до зросту їх частоти (за даними різних авторів, від 2,4 до 10,4 % на амбулаторному ЛОР-прийомі) (Чумаков Ф.И. О распространенности и некоторых особенностях хронического гиперпластического ларингита / Ф.И.Чумаков, Г.А. Рогачикова // Вестник оториноларингологии, 2002. - № 2. - С. 31-33).

Велике значення має і запальна патологія гортані, яка призводить до порушення її функції, зокрема, дихальної і голосоутворюючої. Стійкі клінічні прояви порушення функції гортані (дихальної - стенози гортані різного ступеня і голосоутворюючої - афонії і дисфонії) обумовлені багатофакторністю процесів, що впливають на функції цього органу і призводять до переходу у хронічну форму - хронічний ларингіт (ХЛ). Особливо несприятливою формою є хронічний гіперпластичний ларингіт, що розцінюється клініцистами як передракове захворювання.

Доведено, що формуванню хронічного характеру запалення у гортані передують різні патогенні фактори, серед яких найбільш вагомими є професійні шкідливі умови, часті вірусні респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів і імуносупресія різного ґенезу (Самбур М.Б. Характеристика змін імунологічної реактивності у хворих на передракові захворювання верхніх дихальних шляхів / М.Б. Самбур, Д.І. Заболотний, Т.Д. Савченко та ін. // Матеріали XI з'їзду оториноларингологів України. - Судак: ТОВ "Вістка", 2010.- С.361). Доведено, що ХЛ виникає тільки у імуносупресованих осіб, тому визначення найбільш інформативних показників імунного статусу у цих хворих є важливим. Щодо етіологічних чинників, що призводять до загострення ХЛ, то в останні роки у зв'язку з поліпшенням методів вірусологічної діагностики все більшої чинності набувають не тільки респіраторні, а і герпесвіруси, питома вага яких в патогенезі не тільки загострення запального процесу, а і у формуванні імуносупресії загальновідома.

Герпесвірусні інфекції (ГВІ) широко розповсюджені у світі і мають тенденцію до швидкого зростання (Хахалин Н.Н. Герпесвирусные ифекции в амбулаторной практике / Н.Н. Хахалин // Инфекции и антимикробная терапия, 2000. - Т. 2. - № 2. - С. 1-9). У більшості випадків первинне інфікування проходить повітряно-крапельним шляхом. Важливим для герпесвірусів є те, що після первинного інфікування у дитячому віці, людина стає постійним носієм ГВІ, яка може персистувати і активуватися після різних екзо- і ендогених провокуючих факторів. Біологічні властивості ГВІ впливають на перебіг багатьох захворювань людини через їх вплив на індивідуальні особливості імунної відповіді людини. При зниженій імунореактивності організму герпесвіруси частіше являють собою віруси-опортуністи, що призводять до більш важкого, нетипового перебігу основного захворювання (Долгих Т.И. Актуальные оппортунистические инфекции (вопросы эпидемиологии, иммунологии, лабораторной диагностики и профилактики: автореф.дисс. на соискание научной степени д-ра мед.наук: спец. 14.00.38 "Иммунология" / Т.И. Долгих. - Омск: Омская мед. академия, 2000. - 34 с.).

Встановлення ступеня активності запального процесу у гортані з погрозою виникнення ускладнень або загроза малігнізації процесу має величезне значення для своєчасного призначення етіологічної терапії і імуномодельючих засобів для запобігання затяжного характеру запального процесу і переходу його у хронічну рецидивуючу форму.

Найбільш близьким та вибраним за прототип є спосіб прогнозування частоти рецидивів інфекційних захворювань дихальних шляхів і стійкість оздоровлення у дошкільників (Патент РФ № 2169923, 2001р., G01N 33/5)], який можливо використовувати для діагностики ступеня тяжкості перебігу загострення хронічного ларингіту, шляхом оцінки імунолабораторних показників і визначення наявності умовно патогенної мікрофлори в калі, лейкоцитарній формулі крові, рівня імуноглобулінів А, М, G, бактерицидної функції нейтрофілів у периферичній крові за допомогою НСТ-тесту і фагоцитарної активності нейтрофілів.

Недоліком способу є низька практично-прогностична значимість, громіздкість розрахунків, а також відсутність даних про врахування впливу можливої супутньої патології, а саме персистуючої герпесвірусної інфекції.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу діагностики ступеня тяжкості перебігу загострення ХЛ у осіб з персистуючою герпесвірусною інфекцією (ГВІ) (ВПГ 1, 2 тип), в якому за рахунок зміни досліджуваних показників, досягається визначення інформативних критеріїв тяжкості перебігу загострення ХЛ у осіб з персистуючою герпесвірусною інфекцією (ГВІ), ВПГ 1, 2 типу, що дає можливість диференційного призначення терапії різним групам хворих, з загостренням ХЛ у залежності від лабораторних показників (цитокінів), що призводить до підвищення ефективності лікування і запобігає частому

рецидуванню ХЛ і переходу його у більш небезпечну гіперпластичну форму. При цьому також скорочується термін перебування хворого у лікарні.

Поставлена задача вирішується у способі діагностики ступеня тяжкості перебігу загострення ХЛ у осіб з персистуючою герпесвірусною інфекцією (ВПГ 1, 2 тип), який включає визначення імунологічних показників сироватки крові, згідно з корисною моделлю, методом імунферментного аналізу визначають значення гамма-інтерферону ( $\gamma$ -ІФН), фактору некрозу пухлин (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкінів ІЛ-1, ІЛ-6 і протизапального ІЛ-4, при підвищенні рівнів усіх визначених цитокінів діагностують тяжкий перебіг загострення хронічного ларингіту, при підвищенні рівня ІЛ-6 сироватки крові більш, ніж у 2 рази на тлі зниження  $\gamma$ -ІФН, ФНП- $\alpha$  і ІЛ-4 діагностують затяжний характер процесу.

В останні роки вивчення порушень імунітету неможливе без визначення факторів міжклітинної кооперації імунної системи, зокрема "цитокінової мережі". Нами були досліджені різні групи хворих, що відрізнялися клінічним перебігом (хронічний ларингіт з персистенцією ГВІ і без неї). Нетиповий перебіг ХЛ (більш важкий або часто рецидивуючий) мав місце у хворих з встановленою персистенцією ГВІ. Саме у цих хворих мав місце достовірний розбіг вмісту рівня цитокінів сироватки крові. Це дозволило вибрати ці дані як критерії для оцінки тяжкості перебігу загострення хронічного ларингіту у хворих з персистенцією ГВІ або без неї.

Інтерлейкіни - це протеїни, вироблені активованими клітинами імунної системи, що не мають специфічності у відношенні до антигенів і є медіаторами міжклітинної комунікації при імунній відповіді, гемопоезі, запаленні, а також у міжклітинних взаємозв'язках. Досягнення сучасної імунології довели, що дисрегуляція цитокінової системи є невід'ємною складовою частиною усіх аутоімунних і запальних процесів. Спосіб, що заявляється, здійснюють таким чином.

Методом імунферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем "Вектор-Бест" Новосибірськ, "ProCep" Санкт-Петербург в сироватці крові визначають рівень значення  $\gamma$ -ІФН, фактора некрозу пухлин (ФНП- $\alpha$ ), ІЛ-1, ІЛ-6 і протизапального ІЛ-4. Тестування здійснюють на спектрофотометрі: визначають кількісні показники оптичної щільності (ОЩ) на хвилі 492 нм і 450 нм з урахуванням показників контрольних зразків (позитивного і негативного). Персистенцію ГВІ у цих же хворих ми встановлювали імунферментним дослідженням крові на наявність специфічних антигерпетичних IgM і IgG до вірусу простого герпесу 1-го і 2-го типів.

При підвищенні рівнів усіх визначених цитокінів діагностують тяжкий перебіг загострення хронічного ларингіту, при підвищенні рівня ІЛ-6 сироватки крові більш, ніж у 2 рази на тлі зниження  $\gamma$ -ІФН, ФНП- $\alpha$  і ІЛ-4 діагностують затяжний характер процесу.

Якщо рівень цитокінів не перевищує рівень цих показників у здорових осіб, захворювання не має тенденції до генералізації і хворі потребують стандартної схеми лікування ларингіту.

Якщо має місце підвищення усіх вищезгаданих інтерлейкінів, реакція імунної системи гіперергічна і потребує включення до комплексу лікування парентерального введення кортикостероїдів для запобігання виникнення ускладнень.

Особливо небезпечний тяжкий перебіг захворювання має у хворих з персистуючою герпесвірусною інфекцією (ГВІ) ВПГ 1, 2 типу, у яких встановлений високий рівень ІЛ-6 у 2 і більше разів на тлі зниженого рівня  $\gamma$ -ІФН і ФНП: це дуже несприятлива ситуація, що сприяє частому рецидуванню процесу або формуванню гіперпластичної форми ХЛ.

Під нашим спостереженням знаходилось 68 хворих із ХЛ у віці від 25 до 58 років, що знаходилися у 2009-2010 р.р. на стаціонарному лікуванні у МКЛ № 30, м. Харкова.

ЛОР-діагноз обстежених хворих встановлювався на підставі класичного ЛОР-огляду з включенням ларингостробоскопії, бактеріологічного, цитологічного дослідження мазків з найбільш уражених ділянок гортані. Усім хворим зроблені клінічні аналізи крові і сечі.

Контрольну групу ставили 20 здорових осіб у віці від 29 до 49 років (що не мали хронічних захворювань і рецидивуючої герпесвірусної інфекції у анамнезі). Діагноз персистуючої герпесвірусної інфекції також встановлювали імунферментним дослідженням крові з використанням тест-систем НПК "Діапроф-Мед" "DIA-HSV 1/2 Ig M" и "DIA-HSV 1/2 Ig G" до специфічних антигерпесвірусних Ig M і Ig G. Тестування також робили на спектрофотометрі АИФ Ц-01С (Росія). Специфічні антигерпесвірусні Ig M виявлені у 18 хворих на ХЛ. Саме у цих хворих мав місце дисбаланс системи інтерлейкінів, де мало підвищенні рівня ІЛ-6 сироватки крові. Особливої уваги, на наш погляд, заслуговує достеменно підвищений рівень ІЛ-6 у хворих на ХЛ з персистуючою герпесвірусною інфекцією ВПГ 1, 2 типів більш, ніж у 2 рази на тлі зниження  $\gamma$ -ІФН, ФНП- $\alpha$  і ІЛ-4.

Таким чином, запропонований спосіб діагностики ступеня тяжкості перебігу загострення хронічного ларингіту у осіб з персистуючою герпесвірусною інфекцією, зокрема вірусу простого герпесу (ВПГ 1, 2 типу), дозволяє визначити інформативні критерії тяжкості перебігу загострення ХЛ у осіб з персистуючою герпесвірусною інфекцією (ГВІ), ВПГ 1, 2 типу, що дає

можливість диференційного призначення терапії різним групам хворих, з загостренням ХЛ у залежності від лабораторних показників (цитокінів), що призводить до підвищення ефективності лікування і запобігає частому рецидуванню ХЛ і переходу його у більш небезпечну гіперпластичну форму.

5

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики ступеня тяжкості перебігу загострення хронічного ларингіту у осіб з персистуючою герпесвірусною інфекцією (ВПГ 1, 2 тип), який включає визначення імунолабораторних показників сироватки крові, який **відрізняється** тим, що методом імуноферментного аналізу визначають значення гамма-інтерферону ( $\gamma$ -ІФН), фактора некрозу пухлин (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкінів ІЛ-1, ІЛ-6 і протизапального ІЛ-4, при підвищенні рівнів усіх визначених цитокінів діагностують тяжкий перебіг загострення хронічного ларингіту, при підвищенні рівня ІЛ-6 сироватки крові більш, ніж у 2 рази на тлі зниження  $\gamma$ -ІФН, ФНП- $\alpha$  і ІЛ-4 діагностують затяжний характер процесу.

10

15

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

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