



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 105220

(13) U

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 08395**

(22) Дата подання заявки: **26.08.2015**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.03.2016**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.03.2016, Бюл.№ 5**

(72) Винахідник(и):

**Шальмін Олександр Самуїлович (UA),  
Разнатовська Олена Миколаївна (UA),  
Ясінський Роман Миколайович (UA)**

(73) Власник(и):

**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ,  
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035  
(UA)**

## (54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ СТАНУ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

### (57) Реферат:

Спосіб діагностики порушень стану імунітету у хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень шляхом досліджень периферичної крові. За показниками лейкограми периферичної крові проводять розрахунок комплексу інтегральних гематологічних індексів імунологічної толерантності організму: індекс зрушення лейкоцитів крові (ІЗЛК), індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНЛ), індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів (ІСЛМ), індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІСНМ), лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ІЛГ) та індекс імунореактивності (ІІР). Якщо ІЗЛК вище 1,96, ІСНЛ вище 2,47, ІСЛМ вище 5,34, ІСНМ вище 11,83, а ІЛГ нижче 4,56 та ІІР нижче 13,1, то діагностують переважання гуморальної ланки імунітету на тлі пригнічення клітинної.

UA 105220 U



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме, фтизіатрії, і може бути використаною для діагностики порушень стану імунітету у хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень.

Відомі аналоги є способи діагностики порушень стану імунітету у хворих на деструктивний туберкульоз легень шляхом інтерпретації різних біохімічних показників та імунологічних досліджень, але вони потребують застосування спеціальних складних та дорогих методів, а їх визначення займає занадто тривалий час, що викликало необхідність у розробці нових способів.

Найближчим аналогом до корисної моделі є спосіб, який полягає у тому, що у хворих на деструктивний туберкульоз легень шляхом проведення комплексних біохімічних досліджень периферичної крові визначають імунний статус: аналіз лейкограми з підрахунком загальної кількості лімфоцитів; визначення кількості імунокомпетентних клітин в непрямій реакції поверхневої імуофлюоресценції за допомогою моноклональних антитіл з визначенням антигенів CD3, CD8, CD4; визначення рівня сироваткових імуноглобулінів класів G, A, M, E і сумарних антитіл (Ig G, A, M) до антигенів *Mycobacterium tuberculosis* методом імуноферментного аналізу; визначення алергійної реакції уповільненого типу за допомогою реакції гальмування міграції лейкоцитів (РТМЛ) у капілярних трубках з туберкуліном у якості алергену. (Корж Е.В. Состояние иммунной системы у больных деструктивным туберкулезом легких в период эпидемии / Е.В. Корж, О.А. Трунова, Е.В. Дмитриенко // Укр. пульмонологічний журнал. - 2004. - № 2. С. 35-38).

Спільними суттєвими ознаками найближчого аналога і корисної моделі є такі:  
- дослідження периферичної крові.

Найближчий аналог є недостатньо ефективним, оскільки не дає змоги провести більш ранню та швидку діагностику порушення стану імунітету у хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень, потребує одночасного визначення багатьох показників, займає занадто тривалий час, визначення параметрів діагностики.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалення способу діагностики порушень стану імунітету у хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень шляхом розрахунку за показниками лейкограми периферичної крові комплексу інтегральних гематологічних індексів імунологічної толерантності організму: індекс зрушення лейкоцитів крові (ІЗЛК), індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНЛ), індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів (ІСЛМ), індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІСНМ), лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ІЛГ) та індекс імунореактивності (ІРР), що забезпечить скорочення часу ранньої та швидкої діагностики порушень стану імунітету у хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень, своєчасне застосування імунокоригуючих засобів направлених конкретно на порушену ланку імунної системи, та підвищить ефективність лікування, прискорить одужання хворих, знизить кількість ускладнень та рецидивів, подовжить термін ремісії.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб включає діагностику порушень стану імунітету у хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень шляхом досліджень периферичної крові, згідно з корисною моделлю, за показниками лейкограми периферичної крові проводиться розрахунок комплексу інтегральних гематологічних індексів імунологічної толерантності організму: індекс зрушення лейкоцитів крові (ІЗЛК), індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНЛ), індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів (ІСЛМ), індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІСНМ), лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ІЛГ) та індекс імунореактивності (ІРР), і якщо ІЗЛК вище 1,96, ІСНЛ вище 2,47, ІСЛМ вище 5,34, ІСНМ вище 11,83, а ІЛГ нижче 4,56 та ІРР нижче 13,1, то діагностують переважання гуморальної ланки імунітету на тлі пригнічення клітинної.

Серйозним завданням для фтизіатрів є вибір методів діагностики імунологічних змін, облік неспецифічних і специфічних реакцій, правильне трактування отриманих результатів і визначення критеріїв виявлених змін, характерних для закономірних захисних реакцій і імунодефіцитних станів. Необхідно пам'ятати, що застосовувати імуотропні препарати необхідно лише після ретельного імунологічного дослідження із з'ясуванням конкретно порушеної ланки імунної системи. Призначення імунокоригуючих засобів "на всяк випадок" може призвести до небажаних наслідків.

Використання інтегральних гематологічних індексів дозволяє на самих ранніх стадіях розвитку захворювання, не прибігаючи до спеціальних складних та дорогих методів (імуограми, дослідження цитокінів), оцінити в динаміці різні ланки імунної системи. Так, про стан регуляторних і імунних функцій організму важливу інформацію дає загальний аналіз крові (показники лейкоцитарної формули), який необхідно інтерпретувати як імуограму.

Розрахунок інтегральних гематологічних індексів імунологічної толерантності організму (ГІ ІТО) проводиться наступ чин чиним:

1) індекс зрушення лейкоцитів крові (ІЗЛК) за Н.І. Яблучанським з співавт. (1983) - свідчить про активність запального процесу і порушення імунологічної реактивності, і не залежить від загальної кількості лейкоцитів крові:  $ІЗЛК = \frac{еф + бф + нф \times (с + п + ю + мц)}{мц + лф} = у$  нормі 1,96.

2) індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНЛ) за формулою Угрюмова В.М. (1974) - відображає співвідношення неспецифічного і специфічного захисту:  $ІСНЛ = \frac{п + с}{лф} = у$  нормі 2,47.

3) лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ІЛГ) за Н.І. Яблучанським з співавт. (1983) - дозволяє диференціювати аутоінтоксикацію та інфекційну інтоксикацію.  $ІЛГ = \frac{лф \times 10}{мц + ю + п + с + еф + бф} = у$  нормі 4,56.

4) індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІСНМ) - дозволяє судити про співвідношення компонентів мікрофагально-макрофагальної системи (Мустафина Ж.Г. з співавт., 1999).  $ІСНМ = \frac{п + с}{мц} = у$  нормі 11,83.

5) індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів (ІСЛМ) - відображає взаємовідношення афекторної і ефекторної ланок імунологічного процесу (Мустафина Ж.Г. з співавт., 1999).  $ІСЛМ = \frac{лф}{мц} = у$  нормі 5,34.

6) індекс імунореактивності (ІРР) за Д.О. Ивановым (2002) - відображає функціональний стан імунної системи і ефективність проведеної терапії.  $ІРР = \frac{лф + еф}{мц} = у$  нормі 13,5.

Скорочення: м - мієлоцити, ю - юні нейтрофіли, лф - лімфоцити, мц - моноцити, пл.кл - плазматичні клітини, ю - юні клітини крові, п - паличкоядерні нейтрофіли, с - сегментоядерні нейтрофіли, лф - лімфоцити, еф - еозинофіли, бф - базофільні лейкоцити.

У таблиці представлено ГІ ІТО у хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень до початку лікування (дані отримані в результаті власних досліджень).

Таблиця

ГІ ІТО у хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень до початку лікування

ГІ ІТО	Хворі на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень (n=250)	Норма
ІЗЛК	6,4±0,4*	1,96±0,03
ІСНЛ	3,1±0,1*	2,47±0,02
ІЛГ	3,9±0,1*	4,50±0,02
ІСНМ	16,3±0,8*	11,83±0,03
ІСЛМ	6,9±0,4*	5,34±0,02
ІРР	7,6±0,5*	13,1±0,2

Примітка. \* - статистично значима відмінність (P<0,05).

Туберкульоз відносять до інтерлейкін-залежних імунодефіцитів з вираженими змінами в цитокиновій мережі, у результаті чого порушується кількісний баланс регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів. Від цитокинів залежить за яким шляхом імунна система людини реагуватиме на проникнення МБТ: з перевагою антитіл (гуморальної) або з перевагою клітинних реакцій.

Цитокіни - це ендogenousні медіатори, які регулюють інтенсивність і тривалість імунозапальної відповіді при багатьох захворюваннях. Нормальний вміст цитокинів підсилює резистентність організму до інфекцій. Стимуляторами їх утворення можуть бути різні подразники, а дія самих цитокинів неспецифічна. У теперішній час описано більше 300 різноманітних цитокинів, які утворюють самостійну систему регуляції імунної системи. Вони забезпечують послідовність та завершеність імунної відповіді. Кожний цитокін має певну спрямованість дії; дефект одного компенсується наявністю інших, які виконують подібну функцію, чим визначається збалансованість цитокинового спектра.

При туберкульозі головна роль належить у першу чергу макрофагам та лімфоцитам. Імунорегуляторні можливості макрофагів реалізуються шляхом продукції і секреції цитокинів, та за допомогою експресії на клітинній мембрані рецепторів для цитокинів. Тому цитокіни модулюють властивості і активність макрофагів, а макрофаги контролюють роботу цитокинової мережі.

До макрофагальних цитокинів відносять клітини субпопуляції Т-хелперів 1-го типу (Th1), які продукують прозапальні цитокіни - IL-2, IL-6, TNF-α та беруть участь в неспецифічному ланцюгу протитуберкульозного захисту організму. Вони є медіаторами запалення та деструкції тканин,

посилюють клітинний та інгібують гуморальний імунітет. Встановлено, що однієї з головних причин несприятливого перебігу туберкульозу легенів (неконтрольована, висока продукція прозапальних цитокінів, з дією яких пов'язують прогресування специфічного процесу, розвиток бактеріально-токсичного шоку.

5 Клітини субпопуляції Т-хелперів 2-го типу (Th2) - протизапальні цитокіни IL-4 та IL-10 посилюють гуморальний та пригнічують клітинний імунітет за рахунок інгібіції продукції прозапальних цитокінів. Вони забезпечують послідовність етапів, збалансованість і можливість завершення імунної відповіді. Порушення їх продукції, секреції і рецепції приводить до дефектів антиінфекційного захисту та посилюють пошкоджуючу дію їх токсинів на легеневу тканину.

10 За даними кореляційного аналізу встановлена залежність практично всіх ПІ ІТО з протизапальними цитокінами (IL-10 та IL-4), що підтвердило переважання гуморальної відповіді на тлі пригнічення клітинної. Встановлено статистично значимі прямі кореляційні зв'язки між IL-4 та ІСНЛ ( $r=0,441$ ,  $P<0,02$ ); між TNF- $\alpha$  та ІСНМ ( $r=0,440$ ,  $P<0,02$ ), ІСЛМ ( $r=0,418$ ,  $P<0,03$ ), ІРР ( $r=0,568$ ,  $P<0,002$ ), ІЗЛК ( $r=0,570$ ,  $P<0,01$ ) та ІСНЛ ( $r=0,506$ ,  $P<0,02$ ); між IL-10 та ІСЛМ ( $r=0,574$ ,  $P<0,002$ ) та ІРР ( $r=0,525$ ,  $P<0,005$ ); між IL-6 та ІЗЛК ( $r=0,516$ ,  $P<0,02$ ) та ІСНЛ ( $r=0,479$ ,  $P<0,03$ ); між IL-10 та ІЗЛК ( $r=0,514$ ,  $P<0,02$ ), ІСЛМ ( $r=0,511$ ,  $P<0,03$ ) та ІРР ( $r=0,696$ ,  $P<0,001$ ).

15 Корисна модель дозволить підвищити рівень діагностики, скоротити час діагностики порушень етапу імунітету з визначенням її ланки, своєчасно застосувати імунокоригуючі засоби направлених конкретно на порушену ланку імунної системи, що підвищить ефективність лікування, прискорить одужання хворих, знизить кількість ускладнень та рецидивів, подовжить термін ремісії. Крім цього, спосіб не потребує значних фінансових витрат.

Корисну модель виконують наступним чином.

25 За показниками лейкограми загального аналізу периферичної крові проводиться розрахунок комплексу інтегральних гематологічних індексів імунологічної толерантності організму ІЗЛК, ІСНЛ, ІСЛМ, ІСНМ, ІЛГ та ІРР, і якщо ІЗЛК вище 1,96, ІСНЛ вище 2,47, ІСЛМ вище 5,34, ІСНМ вище 11,83, а ІЛГ нижче 4,56 та ІРР нижче 13,1, то діагностують переважання гуморальної ланки імунітету на тлі пригнічення клітинної.

30 Приклад. Хворий М., 47 років, був прийнятий до обласного протитуберкульозного тубдиспансеру з діагнозом: МРТБ (30.12.2013) в/частки правої легені (інф). Дестр+МБТ+М+К+Резист І (HRS) Резист ІІ (KmEtOfx) Кат 4 (РТБ хт 1 ряд) Ког 4 (2013). 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 (HRSKmEtOfx); рентгенологічно у верхній частці правої легені на тлі змішаного пневмофіброзу визначались багаточисленні вогнищеві, одиничні фокуси, в одному із яких - деструкція до 1,0 см у діаметрі; у нижній частці правої легені вогнища засіву з нечіткими контурами; на верхівці лівої легені щільні вогнища. Проведено розрахунок за показниками лейкограми периферичної крові інтегральних гематологічних індексів імунологічної толерантності організму: ІЗЛК - 2,55, ІСНЛ - 2,82, ІСЛМ - 5,75, ІСНМ - 16,25, ІЛГ - 3,28 та ІРР - 6,0. Заключення: у хворого визначається порушення стану імунітету з переважанням гуморальної ланки на тлі пригнічення клітинної. Хворому на тлі стандартної протитуберкульозної хіміотерапії за категорією 4 з урахуванням тесту медикаментозної чутливості призначено імуномодулятор глютамін-цистиніл-гліцин динатрію. Переносимість протитуберкульозної хіміотерапії та імуномодулятора була задовільною. У результаті проведеного лікування у хворого бактеріовиділення припинилось через 2 місяці, а порожнина розпаду загоїлась через 4 місяці. Загострень хіміорезистентного туберкульозу легень в підтримуючій фазі хіміотерапії не визначалося.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

50 Спосіб діагностики порушень стану імунітету у хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень шляхом досліджень периферичної крові, який **відрізняється** тим, що за показниками лейкограми периферичної крові проводять розрахунок комплексу інтегральних гематологічних індексів імунологічної толерантності організму: індекс зрушення лейкоцитів крові (ІЗЛК), індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНЛ), індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів (ІСЛМ), індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів (ІСНМ), лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ІЛГ) та індекс імунореактивності (ІІР), і якщо ІЗЛК вище 1,96, ІСНЛ вище 2,47, ІСЛМ вище 5,34, ІСНМ вище 11,83, а ІЛГ нижче 4,56 та ІІР нижче 13,1, то діагностують переважання гуморальної ланки імунітету на тлі пригнічення клітинної.

---

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

---

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

---

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