



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **68842**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2011 12137**

(22) Дата подання заявки: **17.10.2011**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.04.2012**

(46) Публікація відомостей **10.04.2012, Бюл.№ 7**
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Бодня Катерина Ігорівна (UA),
Боброва Оксана Вячеславівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ,
вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176 (UA)**

(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО НАБУТОГО ТОКСОПЛАЗМОЗУ

(57) Реферат:

Спосіб диференційної діагностики перебігу хронічного набутого токсоплазмозу включає визначення у крові рівнів імуноглобулінів класів А, М, G. Вираховують сумарні імуноглобуліни, а також співвідношення IgG до IgA. Виявляють закономірності змін у співвідношенні показників клітинного імунітету, а саме рівень CD3+-лімфоцитів, CD4+-хелперів, вміст CD8+-імуносупресорних клітин. Визначають лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), імунорегуляторний індекс (ІРІ) та функціональний стан ЦНС за даними ЕЕГ. При поєднанні низького рівня (ЛІІ) зі зниженими показниками CD3+-лімфоцитів та низькому імунорегуляторному індексу (ІРІ), підвищеними рівнями сумарних імуноглобулінів та змінами ЕЕГ за дієнцефально-стовбуровим типом діагностують середньоважкий несприятливий перебіг хронічного набутого токсоплазмозу. При відсутності змін в імунному статусі та істотних змін опорних показників в гемограмі діагностують циклічний, субклінічний перебіг захворювання.

UA 68842 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до паразитології, і може бути використана для удосконалення діагностики перебігу хронічного набутого токсоплазмозу, базуючись на вивченні закономірностей змін найбільш інформативних показників імунітету та функціонального стану центральної нервової системи та підвищення ефективності лікування.

Зростаючий протягом останніх років інтерес до проблеми хронічного набутого токсоплазмозу (ХНТ) може бути пов'язаний із його розповсюдженістю (інфікованість населення варіює від 20 до 90 % в різних регіонах світу), тривалим перебігом, що супроводжується частковою або повною втратою працездатності, а також його роллю у формуванні імунodefіцитних станів (Антонов П.В., Цинзерлинг В.А. Современное состояние и проблемы хронических и медленных нейроинфекций // Архив патологии. - 2001. - № 1. - С. 47-51).

У численних публікаціях, що присвячені проблемі токсоплазмозу, до теперішнього часу відсутні достатньо повні уявлення про механізми формування та характер його клінічних проявів.

У числі причин неоднорідності думок може бути вивчення окремих органів та систем при різних формах токсоплазмозу без урахування загальної реакції організму у відповідь на інвазію, стану його резистентності та захисно-приспосувальних реакцій, які у значній мірі визначають взаємини між мікро- та макроорганізмом, що показали дані досліджень (Бодня Е.И. Адаптационная роль стрессорной реакции паразитарной этиологии у человека // Проблемы медицинской науки та освіти. - 2000. - № 4. - С. 53-55).

На теперішній час чітко визначена роль імунного дисбалансу в розвитку реактивації хронічного набутого токсоплазмозу (Бодня Е.И. Закономерности изменений показателей иммунитета и функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) как критерии оценки и прогноза при хроническом приобретенном токсоплазмозе / Е.И. Бодня, Ю.В. Танчук, О.В. Боброва, С.С. Коцына // Епідеміологія, екологія та гігієна: 11-й вип. міжвід. темат. зб. - 2008. - № 1. - С. 12-17.).

Дослідження імунологічних показників в динаміці може бути використано як допоміжні критерії для оцінювання важкості загального стану та природної резистентності організму, а також для обґрунтування імунотимізуючої терапії.

Найчастіше в сучасній діагностиці токсоплазмозу застосовується імунотимізуючий тест ELISA, який дозволяє визначити антитіла класу JgM, JgA, JgG до T gondii (Т.А. Лукьянова. Серодіагностика токсоплазмоза методом ИФА у детей // Педиатрия, - 1996. - № 45. - С. 30-33). Незважаючи на можливість визначення ранніх маркерів зараження (антитіл JgA і JgM), а також спостереження динаміки антитіл класу JgG, серодіагностику токсоплазмозу утруднюють: 1) тривалий період утримування високого рівня JgG інфікованих, але не хворих, 2) поява неспецифічних антитіл JgM у вагітних жінок, 3/ хибнопозитивні антитіла класу JgM можуть з'являтися у осіб із справжнім ревматоїдним фактором і/або протиядерними антитілами, хибнонегативні - коли антитіла визначають в інактивованій сироватці.

Крім того, на основі одноразового обстеження судити про хворобу, або інфікування неможливо. Обстеження слід проводити в динаміці з обов'язковим визначенням антитіл класу JgG і JgM.

Відсутність обґрунтованих алгоритмів оцінки стану системи «паразит-хазяїн» пристосовувально до хронічного набутого токсоплазмозу обумовлює як гіпо-, так і гіпердіагностику, призначення неадекватної терапії або відмову від неї, що може приводити не тільки до відсутності очікуваного позитивного ефекту, але й до інвалідизації осіб працездатного віку.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу диференційної діагностики перебігу хронічного набутого токсоплазмозу, в якому за рахунок зміни досліджуваних показників, досягається визначення критеріїв оцінки та прогнозу при хронічному набутому токсоплазмозі у стадії загострення на підставі закономірностей змін показників імунітету та функціонального стану центральної нервової системи.

Поставлена задача вирішується в способі диференційної діагностики перебігу хронічного набутого токсоплазмозу шляхом визначення у крові рівнів імунотимізуючих класів А, М, G, згідно з корисною моделлю, вираховують сумарні імунотимізуючі, а також співвідношення IgG до IgA, додатково виявляють закономірності змін у співвідношенні показників клітинного імунітету, а саме рівень CD3+-лімфоцитів, CD4+-хелперів, вміст CD8+-імунотимізуючих клітин, визначають лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), імунотимізуючий індекс (ІПІ) (співвідношення CD4/CD8) та функціональний стан ЦНС за даними ЕЕГ, і при поєднанні низького рівня лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) зі зниженими показниками CD3+-лімфоцитів та низькому імунотимізуючому індексу (ІПІ), підвищеними рівнями сумарних імунотимізуючих та змінами ЕЕГ за дієнцефально-стовбуровим типом, діагностують

середньоважкий несприятливий перебіг хронічного набутого токсоплазмозу, при відсутності змін в імунному статусі та істотних змін опорних показників в гемограмі, діагностують циклічний, субклінічний перебіг захворювання.

Встановлено, що відношення "хазяїн-паразит" та клінічні прояви при хронічному токсоплазмозі залежать від захисно-приспосувальних реакцій та компенсаторних можливостей організму людини.

Підвищення ефективності діагностики перебігу хронічного набутого токсоплазмозу на основі запропонованого способу зумовлене визначенням та врахуванням найбільш інформативних критеріїв, які не потребують значних витрат часу та ресурсів.

Вирахування ЛІІ дозволяє уточнити характер та направленість змін у крові при паразитарній інвазії. Підвищення ЛІІ при низькому рівні еозинофілів свідчить про переважання моноклеарної реакції у відповідь на інвазію.

Як свідчать дослідження, надмірне зниження ЛІІ може свідчити про порушення реактивності організму.

Виходячи з того, що біоелектрична активність головного мозку адекватно відбиває його функціональний стан як у цілому, так і окремих його структур, для оцінювання стану центральної нервової системи (ЦНС) проводили електроенцефалографічне дослідження у всіх стандартних відведеннях із застосуванням функціональних навантажень (світло та трьоххвилинна гіпервентиляція), а також ЕХО-ЕЕГ. Аналізуючи отримані результати, оцінювали не тільки той чи інший показник, а й усі дані у сукупності, що дозволило встановити особливості їх співвідношень у кожного хворого.

Спосіб, що заявляється здійснюють таким чином.

Визначають значення показників гемограми, імунограми та ЕЕГ, що є об'єктивним відображенням характеру та ступеню порушень захисно-приспосувальних реакцій та резистентності організму у відповідь на інвазію. Саме ці реакції можуть стати патогенетичною основою для розвитку різних функціональних порушень та ушкоджень органів і систем та їх клінічних проявів.

Визначають у крові рівнів імуноглобулінів класів А, М, G, вираховують сумарні імуноглобуліни, а також співвідношення IgG до IgA, додатково виявляють закономірності змін у співвідношенні показників клітинного імунітету, а саме рівень CD3+-лімфоцитів, CD4+-хелперів, вміст CD8+-імуносупресорних клітин, визначають лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), імунорегуляторний індекс (ГРІ) (співвідношення CD4/CD8) та функціональний стан ЦНС за даними ЕЕГ, і при поєднанні низького рівня лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) зі зниженими показниками CD3+-лімфоцитів та низькому імунорегуляторному індексу (ІРІ), підвищеними рівнями сумарних імуноглобулінів та змінами ЕЕГ за дієнцефально-стволовим типом діагностують середньоважкий несприятливий перебіг хронічного набутого токсоплазмозу, при відсутності змін в імунному статусі та істотних змін опорних показників в гемограмі, діагностують циклічний субклінічний перебіг захворювання.

Отже, опорними критеріями, що визначають адаптаційно-компенсаторні можливості організму при ХНТ, є ЛІІ, CD3+, ІРІ, сумарні імуноглобуліни та порушення ЕЕГ за дієнцефально-стволовим типом, які дозволяють із високою вірогідністю робити висновок про важкість захворювання та характер його подальшого перебігу.

Для визначення інформативності лабораторних критеріїв було обстежено в динаміці 143 хворих на ХНТ в стадії реактивації у віці від 17 до 75 років (51 чоловік-35,7 % та 92 жінки-64,3 %), які знаходились на стаціонарному лікуванні в паразитологічному відділенні обласної клінічної інфекційної лікарні міста Харкова, а також лікувались амбулаторно в поліклінічному відділенні. Наявність хронічного набутого токсоплазмозу в хворих, а також відсутність синдромосхідних захворювань (грип, ГРВІ, гепатит, ВІЛ-інфекція та інші) строго верифіковано.

Серед них в основному переважали особи молодого та середнього віку (122 ос. - 85,3 %), і тільки 21 (14,7 %) особа була старшою 51 року. Для оцінки стану імунної системи досліджували такі показники, як визначення у крові рівнів імуноглобулінів класів А, М, G та вираховували сумарні імуноглобуліни, а також співвідношення IgG до IgA. Виходячи з того, що у формуванні реакції організму у відповідь на інфекцію або інвазію важливу роль відіграють лейкоцити, для оцінювання стану периферичної крові при токсоплазмозі ми враховували не просто лейкоцитарну формулу, а визначали зміни співвідношення формених елементів периферичної крові.

Відомо, що лімфокіни, які виробляються Т-лімфоцитами, здійснюють регуляцію нейтрофілів, еозинофілів, моноцитів, активуючи або деградуєючи неспецифічні ефекторні клітини.

Для кількісної оцінки структури та диференціації елементів крові було проведено визначення лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) у 143 хворих на токсоплазмоз та у 40

практично здорових осіб. ЛІІ у здорових осіб складав в середньому $1,25 \pm 0,25$ (межі коливань $0,9-1,3$), у хворих на токсоплазмоз- $1,03 \pm 1,16$ (коливався в межах від $0,019$ до $6,23$).

У межах норми ЛІІ був тільки в 15 (10,5 %) хворих на токсоплазмоз. У 101 (70,6 %) хворих ЛІІ був значно нижчий за норму та коливався в межах від $0,019$ до $0,63$.

5 Підвищення ЛІІ, як правило, спостерігалось частіше при низькому (нижче 3 %) вмісті еозинофілів в периферичній крові та мало місце у 27 (18,9 %) хворих.

При проведенні електроенцефалографії (ЕЕГ) характер біоелектричної активності головного мозку у 133 (93 %) хворих свідчив про порушення функціонального стану ЦНС.

Осередкової патологічної активності на ЕЕГ не було виявлено в жодного хворого.

10 Зміни ЕЕГ у 76 ± 5 % хворих виражались у вигляді дифузної дизритмії (дифузних порушеннях чередування та просторового розподілу основних ритмів). Найбільш часте ураження гіпоталамічної області та середнього мозку при ХНТ погоджується з відомим тропізмом токсоплазм до клітин ретикулоендотеліальної системи та хоріоїдальної тканини [7, 10, 12]. Окрім того, переважне ураження серединних структур мозку дозволяє припустити, що субфебрилітет при ХНТ обумовлений не тільки та не стільки інтоксикацією, як вважають багато дослідників, а порушенням центральної регуляції. Це підтверджується нашими дослідженнями.

15 У 40 хворих, в яких були відсутні зміни на ЕЕГ, характерні для ураження діенцефально-стовбурових структур, субфебрилітет був відсутнім.

Зміни ЕХО-ЕЕГ, що свідчать про розширення шлуночкових систем мозку та наявність внутрішньочерепної ликворної гіпертензії головного мозку, відмічались у 87,4 % хворих, що складало 125 клінічних спостережень. Відповідно, тільки в 12,7 % хворих (8 спостережень) ЕХО-ЕЕГ була в межах норми.

20 Подальшу тактику лікування планували з урахуванням опорних критеріїв, що визначають адаптаційно-компенсаторні можливості організму та у відповідності до особливостей паразитарної інвазії.

25 Приклад 1. Хворий М., 35 років, (історія хвороби № 2530/386), знаходився на стаціонарному лікуванні в ОКІЛ у відділенні медичної паразитології та тропічних хвороб ХМАПО.

30 При надходженні пред'являв скарги на зниження зору обох очей, тривале підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, суглобові та м'язові болі, головний біль дифузного характеру, загальну слабкість, неефективність амбулаторної терапії. Госпіталізований у відділення паразитології з діагнозом: токсоплазмоз. Для визначення ступеню важкості захворювання та характеру його подальшого перебігу були застосовані запропоновані критерії.

35 - В імунному статусі та гемограмі звертало на себе увагу зниження рівня CD3+-лімфоцитів до 38 % (норма - 40-75 %); зростання вмісту CD8+-імуносупресорних клітин - до 35 % (норма - 28 ± 4 %); зниження рівня CD4+-хелперів до 26 % (норма - 41 ± 4 %) та, відповідно, зниження імунорегуляторного індексу (ІРІ) - 0,74; підвищення рівнів ІgА та ІgG: ІgА - 3,01 мг/мл (норма 1,2-2,6 мг/мл); рівень ІgG - 18,66 мг/мл (норма 7,2-16,2 мг/мл); та, відповідно, підвищення рівня сумарних імуноглобулінів до 23,12 мг/мл (норма <20,6 мг/мл); зниження ЛІІ - 0,54 (норма - 0,9-1,3).

40 - Згідно з даними ЕЕГ, у хворого зареєстрована дифузна дисритмія;
 - Консультація окуліста: хоріоретиніт обох очей;
 - ІФА: anti T.gondii Іg М-позит.: anti T.gondii Іg G-1200 МЕ/мл (методом парних сироваток);
 - ПЛР на ДНК токсоплазми: позитивна;
 - Консультація паразитолога: хронічний набутий токсоплазмоз, стадія загострення,
 45 ускладнений хоріоретинітом обох очей.

Викладене вище свідчить про дисбаланс функціонального резерву імунної системи у даного хворого, що узгоджується з установленою думкою про тісний зв'язок між формами проявлення інфекційного процесу при токсоплазмозі та станом імунітету.

50 Після ретельного обстеження, встановлення даних епідеміологічного анамнезу, основуючись на даних лабораторного обстеження у даного хворого був верифікований хронічний набутий токсоплазмоз, стадія загострення, ускладнений двобічним хоріоретинітом.

Таким чином, отримані дані свідчили про імовірність середньоважкого перебігу захворювання у даному випадку (рецидивуючий перебіг - несприятливий).

55 Зміни основних параметрів імунного статусу є показанням для проведення імункорегуючої терапії, що оправдана патогенетично.

Виписаний з покращенням під нагляд інфекціоніста, офтальмолога за місцем проживання.

Приклад 2. Хворий І. (історія хвороби № 1117/139), 18 років, студент 1 курсу Національної юридичної академії, знаходився на стаціонарному лікуванні в ОКІЛ у відділенні медичної паразитології та тропічних хвороб ХМАПО з приводу хронічного набутого токсоплазмозу.

При надходженні пред'являв скарги на тривале підвищення температури тіла, ближче до вечора до 37,6 °C протягом 1 року, відчуття «закладеності» носу, загальну слабкість, стомлюваність.

- Консультація окуліста: патології з боку органу зору немає;
- Консультація гематолога: даних за захворювання крові немає;
- Кров на ВІЛ: негативна;
- ІФА: 400 МЕ/мл (методом парних сироваток);
- ПЛР на ДНК токсоплазми: позитивна.
- Консультація паразитолога: хронічний набутий токсоплазмоз, стадія загострення.

В імунному статусі та гемограмі істотних змін опорних показників не виявлено: рівень CD3+-лімфоцитів складав 41 % (норма - 40-75 %); вміст CD8+-імуносупресорних клітин - 20 % (норма - 28+4 %); рівень CD4+-хелперів - 39 % (норма - 41+4 %), відповідно, імунорегуляторний індекс (ІРІ)-1,95; ЛІІ - 0,97 (норма - 0,9-1,3); рівень ІgА - 2,74 мг/мл (норма 1,2-2,6 мг/мл); рівень ІgG - 18,66 мг/мл (норма 7,2-16,2 мг/мл). Зміни на ЕЕГ та ЕХО-ЕЕГ були відсутні.

Після ретельного обстеження, встановлення даних епідеміологічного анамнезу, основуючись на даних лабораторного обстеження у хворого був верифікований хронічний набутий токсоплазмоз, стадія загострення, циклічний перебіг захворювання

В наведеному клінічному прикладі спостерігався стертий субклінічний перебіг захворювання, який проявився синдромом інтоксикації (загальною слабкістю, стомлюваністю, тривалим субфебрилітетом).

Обстеження згідно з запропонованим нами алгоритмом корисної моделі свідчило про імовірність субклінічного перебігу захворювання у даному випадку.

Проведена адекватна комплексна етіотропна та патогенетична терапія привела до одужання.

Використання запропонованих критеріїв дозволяє підвищити інформативність обстеження та ефективність лікування хворих на ХНТ шляхом визначення опорних критеріїв, що характеризують адаптаційно-компенсаторні можливості організму.

Таким чином, запропонований спосіб діагностики може бути використаний лікарями як досяжний алгоритм, що базується на загальноновживаних доступних методах і не потребує значних матеріальних витрат та великої кількості допоміжних досліджень.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб диференційної діагностики перебігу хронічного набутого токсоплазмозу шляхом визначення у крові рівнів імуноглобулінів класів А, М, G, який **відрізняється** тим, що вираховують сумарні імуноглобуліни, а також співвідношення ІgG до ІgА, додатково виявляють закономірності змін у співвідношенні показників клітинного імунітету, а саме рівень CD3+-лімфоцитів, CD4+-хелперів, вміст CD8+-імуносупресорних клітин, визначають лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), імунорегуляторний індекс (ІРІ) (співвідношення CD4/CD8) та функціональний стан ЦНС за даними ЕЕГ, і при поєднанні низького рівня лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) зі зниженими показниками CD3+-лімфоцитів та низькому імунорегуляторному індексу (ІРІ), підвищеними рівнями сумарних імуноглобулінів та змінами ЕЕГ за дієнцефально-стовбуровим типом, діагностують середньоважкий несприятливий перебіг хронічного набутого токсоплазмозу, при відсутності змін в імунному статусі та істотних змін опорних показників в гемограмі діагностують циклічний, субклінічний перебіг захворювання.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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