



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79262** (13) **U**  
(51) МПК  
**G01N 33/48** (2006.01)  
**G01N 33/52** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

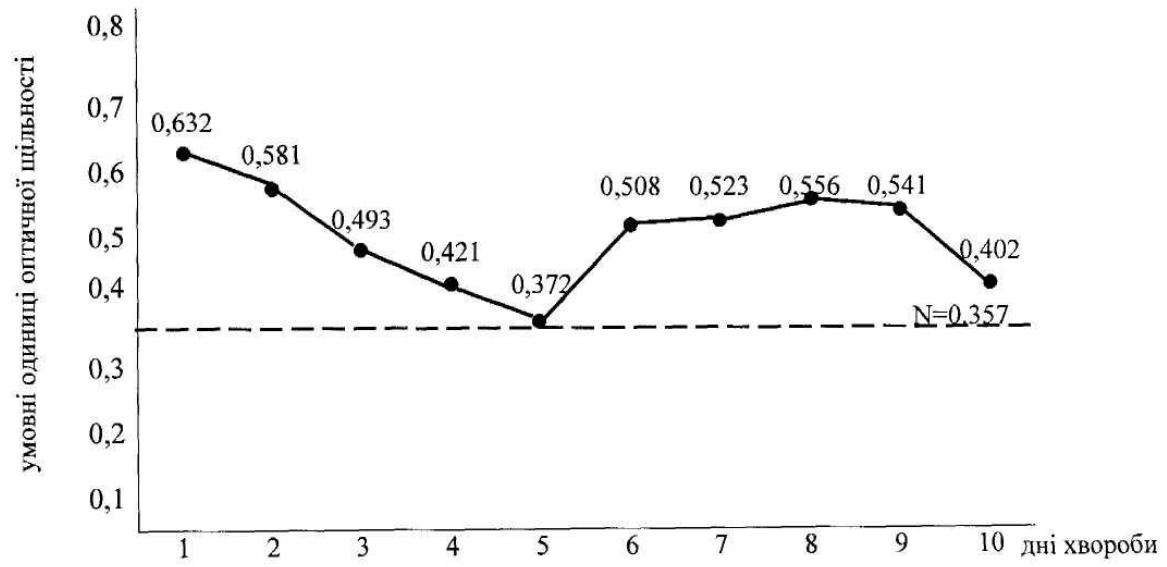
<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2013 02373</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Прокопів Олександра Володимирівна (UA),</b> <b>Мостюк Агнета Іванівна (UA),</b> <b>Кармазіна Галина Миколаївна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>25.02.2013</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.04.2013</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.04.2013, Бюл.№ 7</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Прокопів Олександра Володимирівна,</b> вул. Угорська, 2-а, кв. 31, м. Львів, 79034 (UA), <b>Мостюк Агнета Іванівна,</b> вул. Весняна, ос. буд. 10, м. Львів, 79019 (UA), <b>Кармазіна Галина Миколаївна,</b> вул. Парфановичів, буд. 2-а, кв. 5, м. Львів, 79010 (UA)

**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЦИДИВУЮЧОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ КИШКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ, СПРИЧИНЕНОЇ KL. PNEUMONIAE, У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ**

**(57) Реферат:**

Спосіб прогнозування рецидивуючого перебігу гострої кишкової інфекції у дітей раннього віку включає лабораторні дослідження спектрофотометричним методом. З першого дня захворювання на гостру кишкову інфекцію, спричинену Kl. pneumoniae, в динаміці хвороби щоденно визначають вміст токсичних метаболітів середньої молекулярної маси в ротовій рідині і при констатації чіткого підвищення їх вмісту на тлі позитивної динаміки клінічних проявів хвороби прогнозують в найближчі 2-3 дні рецидивуючий перебіг захворювання.

UA 79262 U



Корисна модель належить до медицини, зокрема до дитячої інфектології, і може використовуватися в прогнозуванні перебігу гострих кишкових інфекцій (ГКІ).

Проблема ГКІ у дітей раннього віку заслуговує на особливу увагу з огляду на їх поліетіологічність, у тому числі і спричинення захворювання умовно-патогенними бактеріями (УПБ), значну частоту розвитку тяжких та ускладнених форм хвороби, потенційно небезпечних навіть у плані летального наслідку.

Упродовж останніх десятиріч неухильно розширюється спектр етіологічних чинників ГКІ, включаючи спричинення захворювання УПБ. З-поміж УПБ, як збудників ГКІ, вагоме місце належить бактеріям сімейства *Klebsiella* (КІ.), насамперед різним сероварам виду *Kl. pneumoniae* [1].

Попри умовну патогенність *Kl. pneumoniae*, пошкоджувальну дію цих бактерій переконливо підтверджено даними лабораторних та експериментальних досліджень [2]. Стосовно безпосереднього ураження кишечника чільне місце належить термостабільному ентеротоксину [3], а також адгезивним властивостям *Kl. pneumoniae*, що сприяють колонізації ентероцитів цими бактеріями [4].

Спричинені токсичними субстанціями *Kl. pneumoniae* місцеві зміни на рівні слизової оболонки кишківника та/або інших ділянок організму започатковують послідовний ланцюг розладів як локального, так і системного гомеостазу [5]. Ступінь цих змін істотно посилюється на тлі ексікозу.

Закономірно, що тяжкість перебігу та наслідки ГКІ визначаються інтенсивністю інфекційного токсикозу, ступенем зневоднення, а відтак, розладами системного гомеостазу.

Існуючі на сьогодні способи прогнозування перебігу ГКІ у дітей раннього віку, що базуються на бальній оцінці даних динаміки клінічних симптомів хвороби та змін показників численних лабораторних досліджень, що віддзеркалюють ступінь розладів системного гомеостазу, є трудомісткими та, здебільшого, інвазивними.

Відомий спосіб прогнозування рецидивуючого перебігу ГКІ, який є найближчим аналогом пропонованого нами способу прогнозування ГКІ у дітей раннього віку, базується на оцінці стану локального мікробіоценозу за вмістом *E. coli* у 1,0 г фекалій, а також на визначенні спектрофотометричним методом рівнів вітамінів групи В ( $B_2$ ,  $B_5$ ,  $B_{12}$ ) в сироватці крові, оскільки зміни цих показників опосередковано віддзеркалюють ступінь метаболічної інтоксикації. При реєстрації вмісту *E. coli* в 1,0 г фекалій на рівні 10 і вище, рибофлавіну -  $3,22 \pm 0,8$  мкг/л, нікотинової кислоти -  $12,18 \pm 1,42$  мкг/л, ціанокобаламіну -  $190,6 \pm 11,3$  мкг/л і більше прогнозують гострий циклічний перебіг захворювання без ускладнень, а при показниках вмісту *E. coli* нижче  $10^8$ , а рибофлавіну, нікотинової кислоти, ціанокобаламіну менше, ніж  $3,22 \pm 0,8$ ,  $12,18 \pm 1,42$  та  $190,6 \pm 11,3$  мкг/л відповідно, перебіг захворювання прогнозують як рецидивуючий з можливими ускладненнями [6]. Недоліком цього способу є його інвазивність, зумовлена необхідністю визначення численних біохімічних параметрів, а саме вмісту перелічених вище вітамінів в сироватці крові, яку отримують при венепункції, а також трудомісткістю бактеріологічних досліджень для кількісного визначення вмісту *E. coli* у 1,0 г фекалій. Вищеперелічені складові цього способу прогнозування перебігу ГКІ підтверджують, крім трудомісткості та інвазивності, також його вартісність.

Оскільки визначити імовірність розвитку рецидивуючого перебігу ГКІ, спричинених УПБ, зокрема *Kl. pneumoniae*, за клінічними ознаками надто проблематично, суттєве значення належить пошукам інформативних параклінічних тестів їх прогнозування, що спонукає до розроблення інформативних, простих щодо виконання параклінічних критеріїв прогнозування рецидивуючого перебігу ГКІ.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу прогнозування рецидивуючого перебігу ГКІ у дітей раннього віку шляхом мінімізації кількості лабораторних досліджень та використання маркерів, що віддзеркалюють ступінь розладів системного гомеостазу, властивого різним варіантам перебігу ГКІ, спричинених *Kl. pneumoniae*.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі прогнозування перебігу ГКІ у дітей раннього віку, що включає лабораторні дослідження спектрофотометричним методом, згідно з корисною моделлю, з першого дня захворювання на ГКІ, спричинену *Kl. pneumoniae*, в динаміці хвороби щоденно визначають вміст токсичних метаболітів середньої молекулярної маси (МСМ) в ротовій рідині і при констатації чіткого підвищення їх вмісту на тлі позитивної динаміки клінічних проявів хвороби прогнозують в найближчі 2-3 дні рецидивуючий перебіг захворювання.

Поставлена задача вирішується також тим, що визначення проводять спектрофотометричним методом при довжині хвилі 254 нм.

Запропонований спосіб стосується пацієнтів раннього віку, у яких в силу незрілості механізмів імунного захисту та неспецифічної резистентності організму спостерігається найбільший ризик реалізації інфікування не лише патогенними, але й умовно-патогенними бактеріями, значною є також ймовірність формування затяжного рецидивуючого перебігу хвороби, що визначає необхідність його прогнозування і своєчасного застосування відповідного комплексу корекційних заходів, спрямованих на відновлення системного та локального гомеостазу, сприятливе завершення хвороби.

Гострі кишкові інфекції у дітей раннього віку супроводжуються нагромадженням в біологічних рідинах токсичних МСМ в концентраціях, співзвучних з тяжкістю проявів клінічної симптоматики, що свідчить про неспроможність адаптаційно-компенсаторних можливостей організму забезпечити сталість внутрішнього середовища, а у разі повторного підвищення МСМ в ротовій рідині на тлі чіткої позитивної симптоматики хвороби прогнозують рецидив захворювання протягом найближчих 2-3 днів.

Суть корисної моделі пояснює креслення, де графік відображає динаміку вмісту МСМ у ротовій рідині при середньотяжкій формі ГКІ, спричиненої КІ. рneumoniae, з рецидивом клінічної симптоматики у дитини віком 7 місяців: на осі абсцис - вміст МСМ в ротовій рідині, на осі ординат - тривалість хвороби.

Запропонований спосіб здійснюють таким чином. У хворих на ГКІ, спричинені КІ. рneumoniae, в динаміці хвороби щоденно визначають вміст МСМ в ротовій рідині спектрофотометричним методом. При констатації істотного підвищення вмісту МСМ в ротовій рідині на тлі позитивної динаміки клінічних проявів ГКІ прогнозують розвиток протягом найближчих 2-3 днів клінічно маніфестного рецидиву захворювання.

Лабораторні дослідження здійснені в біохімічній та бактеріологічній лабораторіях Львівської обласної клінічної інфекційної лікарні. Дослідження проведено у 96 хворих дітей на ГКІ, спричинені КІ. рneumoniae. У всіх обстежених етіологічну причетність КІ. рneumoniae до ГКІ, тобто гострого кишкового клебсієльозу (ГКК) підтверджено виділенням збудника хвороби з випорожнень в концентраціях  $10^8$  і більше мікробних тіл в 1,0 г, а також позитивною реакцією аглютинації з автоштамом збудника. У 70 хворих діагностовано середньотяжку, у 26 хворих - тяжку форми ГКК.

Перший етап проведених нами досліджень базувався на результатах паралельного визначення вмісту МСМ в сироватці крові та ротовій рідині при середньотяжкій та тяжкій формах ГКК (отримані дані наведені в Таблиці). Вміст МСМ в біологічних рідинах визначали за методикою Н.І. Габрієляна та ін. [7] при довжинах хвиль 254 нм ( $МСМ_{254}$ ) та 280 нм ( $МСМ_{280}$ ) в умовних одиницях оптичної щільності (ум. од. опт. щільн.).

Принципова спільність закономірностей змін показників вмісту МСМ в сироватці крові та ротовій рідині забезпечила можливість визначення ступеня тяжкості та варіанту перебігу ГКК за вмістом МСМ в ротовій рідині, не вдаючись до інвазійного методу отримання сироватки крові. Відтак, ротову рідину можна вважати альтернативним, рівнозначним щодо інформативності об'єктом дослідження для оцінки ступеня розладів системного гомеостазу при ГКК у дітей раннього віку. Вищевикладеним можна аргументувати можливість прогнозування на доклінічному етапі рецидивуючого перебігу ГКК за вмістом МСМ в ротовій рідині.

Таблиця

Вміст  $МСМ_{254}$  та  $МСМ_{280}$  в сироватці крові та ротовій рідині при ГКК залежно від ступеня тяжкості хвороби

Клінічні форми ГКК	Біологічна рідина; МСМ, ум. од. опт. щільн $M \pm m$			
	Сироватка крові		Ротова рідина	
	$МСМ_{254}$	$МСМ_{280}$	$МСМ_{254}$	$МСМ_{280}$
Середньо-тяжка, n=70	$0,326 \pm 0,008^{**}$	$0,281 \pm 0,006^*$	$0,632 \pm 0,02^{**}$	$0,536 \pm 0,004^*$
Тяжка, n=26	$0,385 \pm 0,009^{**}$	$0,319 \pm 0,02^{***}$	$0,754 \pm 0,05^{**}$	$0,612 \pm 0,03^{***}$
Здорові діти, n=20	$0,197 \pm 0,007$	$0,169 \pm 0,006$	$0,358 \pm 0,009$	$0,301 \pm 0,02$

Примітки:

\* - відмінності вірогідні порівняно з показниками здорових дітей;

\*\* - відмінності вірогідні між показниками вмісту  $МСМ_{254}$  та  $МСМ_{280}$  в досліджуваних біологічних рідинах;

\*\*\* - відмінності вірогідні між показниками при середньотяжкій та тяжкій формах хвороби.

Дані Таблиці підтверджують пряму залежність між ступенем підвищення вмісту МСМ в досліджуваних біологічних рідинах та тяжкістю клінічної форми ГКК. Середні значення вмісту МСМ як в сироватці крові, так і ротовій рідині при тяжкій формі ГКК вірогідно більші від відповідних показників хворих на середньотяжку форму хвороби. Констатовано принципову спільність закономірностей підвищення вмісту МСМ при різних довжинах хвиль, а саме 254 нм та 280 нм. Водночас, при співставленні середніх значень підвищеного вмісту МСМ<sub>254</sub> та МСМ<sub>280</sub> як в сироватці крові, так і ротовій рідині, виявлено більш істотне підвищення вмісту МСМ при довжині хвилі 254 нм ( $p < 0,05$ ), що дає змогу обмежитись визначенням вмісту МСМ в ротовій рідині власне при цій довжині хвилі і в подальшому не вказувати довжину хвилі, при якій проведено відповідне дослідження.

Прогнозування рецидивуючого перебігу ГКК за підвищенням вмісту МСМ в ротовій рідині на тлі позитивної динаміки клінічної симптоматики проявів хвороби підтверджувалося даними, наведеними на рисунку, які відобразили підвищення МСМ в ротовій рідині на тлі проявів початкового інфекційного токсикозу, властивого середньотяжкій формі ГКК, наступне поступове зниження їх вмісту на тлі позитивної динаміки клінічних проявів хвороби та чітке підвищення вмісту МСМ в ротовій рідині, неспівзвучне з позитивною динамікою клінічних проявів хвороби, що на 2 дні випереджувало відновлення клінічного симптомокомплексу, тобто рецидиву ГКК.

Серед варіантів змін вмісту МСМ в ротовій рідині, що свідчать про тяжкість клінічних форм ГКК та відображають подальшу динаміку захворювання, інформативним тестом прогнозування рецидивуючого перебігу ГКК аргументовано можна вважати повторне підвищення вмісту МСМ на тлі позитивної динаміки клінічних проявів хвороби.

Підвищення вмісту МСМ в ротовій рідині на тлі чіткої позитивної динаміки клінічних проявів ГКІ, спричиненої КІ. рneumoniae, - параклінічний тест прогнозування рецидивуючого перебігу хвороби.

Джерела інформації:

1. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология: Учебник. - М.: ООО "Медицинское информационное агенство", 2001.-736 с.

2. Воюшин К.Е. Секретируемые белоксодержащие антигены Klebsiella pneumoniae в системе адаптивного иммунитета / К.Е. Воюшин, А.В. Тришин, Ф.В. Доненко // ЖМЭИ.-2006. - № 1. - С. 51-56.

3. Ananthan Raju S. Enterotoxigenicity of Klebsiella pneumoniae associated with childhood gastroenteritis in Mangras, India / S. Raju Ananthan, S. Alavandi //J. infect Dis.-1999.-52 (1). -P.16-17.

4. Тришин А.В. Протеазная активность Klebsiella pneumoniae различной вирулентности / А.В. Тришин, М.Ю. Жданович, Л.В. Саватеева // ЖМЭИ.-2004. - № 4. -С. 7-11.

5. Красноголовец В.Н. Клебсиеллезные инфекции / В.Н. Красноголовец, Б.С. Киселева //М.: Медицина, 1996.-256 с.

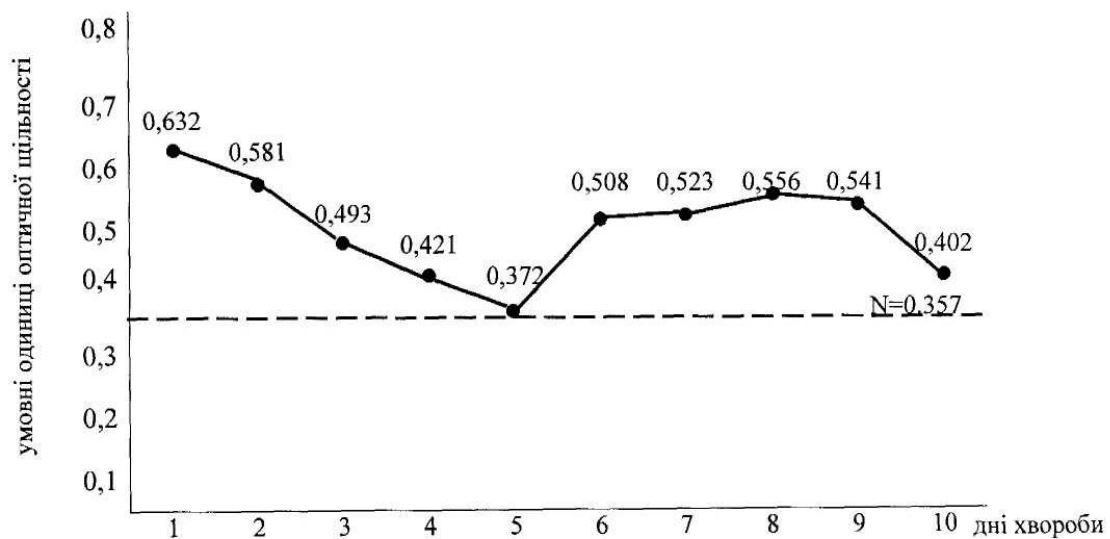
6. Патент України на корисну модель №46200, МПК GO IN 33/00; опубл.10.12.2009.

7. Габриэлян Н.И. Скрининговый метод определения уровня средних молекул /Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лабораторное дело.-1984. -№3.-0.30-31.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб прогнозування рецидивуючого перебігу гострої кишкової інфекції у дітей раннього віку, що включає лабораторні дослідження спектрофотометричним методом, який **відрізняється** тим, що з першого дня захворювання на гостру кишкову інфекцію, спричинену КІ. рneumoniae, в динаміці хвороби щоденно визначають вміст токсичних метаболітів середньої молекулярної маси в ротовій рідині і при констатації чіткого підвищення їх вмісту на тлі позитивної динаміки клінічних проявів хвороби прогнозують в найближчі 2-3 дні рецидивуючий перебіг захворювання.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що визначення проводять спектрофотометричним методом при довжині хвилі 254 нм.




---

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

---

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