



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **52108** (13) **U**  
(51) МПК (2009)  
G01N 33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ГЕПАТИТУ У ДІТЕЙ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ МОНОНУКЛЕОЗІ

1

2

(21) u201002485

(22) 05.03.2010

(24) 10.08.2010

(46) 10.08.2010, Бюл.№ 15, 2010 р.

(72) КУЗНЕЦОВ СЕРГІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ, АН-  
НЕНКОВА ІРИНА ЮРІЇВНА(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ(57) Спосіб прогнозування розвитку гепатиту у ді-  
тей при інфекційному мононуклеозі шляхом дослі-

дження цитокінового статусу, який **відрізняється** тим, що в пробі крові визначають концентрацію прозапального цитокіну-фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та протизапального цитокіну-інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), одержані результати порівнюють з відповідними показниками здорових дітей та при рівні ФНП- $\alpha$  21,88-57,07 пкг/мл, ІЛ-10 1,02-5,17 пкг/мл прогнозують розвиток гепатиту при інфекційному мононуклеозі.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме: до інфекційних хвороб, і може бути використана для прогнозування розвитку гепатиту у дітей при інфекційному мононуклеозі (ІМ) Епштейна-Барр вірусної етіології.

Одним із найбільш частих і характерних проявів ІМ є ураження печінки у вигляді гепатомегалії з ймовірним наступним розвитком гепатиту. На сучасному етапі доведена здатність вірусу Епштейна-Барр до прямого ураження гепатоцитів (Drubber U., Kasper H.U., Krupacz J. et al. The role of Epstein-Barr virus in acute and chronic hepatitis // J. Hepatol. - 2006. - Vol.44. - №5. - P.839-841.).

Основним способом прогнозування розвитку гепатиту при її вірусному ушкодженні є оцінка імунологічної реактивності пацієнта.

Відомо, що адекватність і сила імунних реакцій при ІМ обумовлюють клінічні прояви захворювання і, відповідно, ураження печінки. Тому виявлення закономірностей імунологічної реактивності хворих може бути прогностичним критерієм розвитку гепатиту при ІМ та дозволить вже на ранніх етапах хвороби визначити напрямок відповідних терапевтичних дій.

На сьогоднішній день відомо декілька способів прогнозування розвитку гепатиту при її вірусному ушкодженні.

Так, наприклад, варіант перебігу вірусного гепатиту В прогнозують шляхом дослідження в сироватці крові рівней цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-4. При помірному підвищенні прозапальних цитокінів та цитокінів ІЛ-2 та ІЛ-4, діагностують нормореактивний тип імунної відповіді і прогнозують

гострий та рівний перебіг захворювання з відсутністю затримки одужання, при високих показниках прозапальних цитокінів на фоні низьких значень цитокінів ІЛ-2 та ІЛ-4 діагностують дисоціативний тип та при низьких концентраціях як прозапальних, так і протизапальних цитокінів діагностують гіпореактивний тип і прогнозують затяжний варіант перебігу гепатиту В. (Патент №15844, U, МПК (2006) G01N33/48 Малий В. П., Лядова Т. І. Спосіб прогнозування наслідків гострого вірусного гепатиту В).

Даний спосіб прогнозування розвитку гепатиту є найбільш близьким до того, що заявляється, по технічній суті та результату, який може бути досягнутим, тому його обрано в якості прототипу.

Основним недоліком прототипу є його недостатня точність для дітей, хворих на ІМ.

У зв'язку з вищезазначеним, в основу корисної моделі покладено задачу підвищення точності прогнозування розвитку гепатиту у дітей при ІМ.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі прогнозування розвитку гепатиту у дітей при ІМ шляхом дослідження цитокінового статусу, згідно з корисною моделлю, в пробі крові визначають концентрацію прозапального цитокіну - фактору некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та протизапального цитокіну - інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), одержані результати порівнюють з відповідними показниками здорових дітей та при рівні ФНП- $\alpha$  21,88-57,07 пкг/мл, ІЛ-10 1,02-5,17 пкг/мл прогнозують розвиток гепатиту при ІМ.

Якісні показники імунітету та їх кількісні данні встановлені експериментально.

(19) **UA** (11) **52108** (13) **U**

Технічний ефект корисної моделі обумовлений тим, що формування будь-якого патологічного процесу, варіанту ураження органів і систем багато в чому визначається характером і направленістю імунних реакцій, зокрема, регуляторів та ефекторів імунної системи - цитокінів прозапальної та протизапальної дії. При вивченні кількісного вмісту прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ- $1\beta$  і протизапальних ІЛ-4, ІЛ-10 у дітей, хворих на ІМ, найбільш інформативними були ФНП- $\alpha$  та ІЛ-10. Саме вони визначають розвиток запальної реакції в печінці при ІМ.

Визначення цитокінів просте для практичного виконання (при наявності необхідних навичок та апаратури) та потребує незначної кількості крові пацієнта.

Спосіб виконують таким чином:

Кров дитини у кількості 1мл забирають за допомогою венепункції натще при надходженні хворого до стаціонару перед проведенням лікування, визначають рівень цитокінів імуноферментним методом із застосуванням стандартних наборів реагентів ProCon TNF- $\alpha$ , ProCon IL-10, одержані результати порівнюють з контрольними показниками інтерлейкінів у дітей: ФНП- $\alpha$   $3,94 \pm 1,37$  пкг/мл та ІЛ-10  $9,38 \pm 1,59$  пкг/мл.

При рівні ФНП- $\alpha$  21,88-57,07 пкг/мл та ІЛ-10 1,02-5,17 пкг/мл у сироватці крові дітей в гострому періоді ІМ прогнозували розвиток гепатиту.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади:

Руди М., 16 років, і/х № 9785, поступив до стаціонару на 9 добу хвороби зі скаргами на тривалу лихоманку до  $38,8^{\circ}\text{C}$ , біль у горлі, утруднене носове дихання, збільшення шийних лімфатичних вузлів, одутловатість лиця, пастозність повік. Захворів гостро, коли підвищилася температура тіла, з'явився біль у горлі. З шостої доби хвороби амбулаторно діагностовано фолікулярну ангіну, отримувач цефазолін та фенкарол. Стан хворого поступово погіршувався, з'явилася виражена лімфаденопатія, у зв'язку з чим госпіталізований до ОДІКЛ. На підставі клініко-лабораторного дослідження діагностовано інфекційний мононуклеоз, обумовлений вірусом Епштейна-Барр, ангінозно-залозисту форму середньої важкості. Отримувач лікування: цефтриаксон, фенкарол, гівалекс, крап-

лі в ніс, анальгін, лімфоміазот, фуцис, гевіран, силібор, пробіотики, дієта. У першу добу перебування дитини у стаціонарі було проведено дослідження кількісного вмісту цитокінів сироватки крові. Отримано наступні результати: ФНП- $\alpha$  31,48 пкг/мл, ІЛ-10 3,79 пкг/мл, на підставі чого прогнозували розвиток гепатиту. При проведенні УЗД було виявлено гепато- та спленомегалію, гепатоспленит, при дослідженні функціональних проб печінки - підвищення рівня трансаміназ. Хворий виписаний з покращенням загального стану через 14 діб для подальшого диспансерного нагляду зі збереженими явищами гепатосплениту при УЗД та підвищеним рівнем трансаміназ, менш вираженим в динаміці.

Каменев О., 17 років, і/х №5778, поступив до стаціонару на 19 добу хвороби зі скаргами на тривалу лихоманку до  $39,0^{\circ}\text{C}$ , біль у горлі, збільшення лімфатичних вузлів, утруднене носове дихання. Захворів гостро, коли підвищилася температура тіла, з'явився біль у горлі. На восьму добу діагностовано фолікулярну ангіну, з приводу чого отримувач грамокс. На тлі тривалої лихоманки спостерігалось збільшення лімфатичних вузлів, у зв'язку з чим госпіталізований у стаціонар. На підставі клініко-лабораторного дослідження діагностовано інфекційний мононуклеоз, обумовлений вірусом Епштейна-Барр, ангінозно-залозисту форму середньої важкості. Отримувач лікування: медаксон, фенкарол, гівалекс, анальгін, фуцис, пробіотики, дієта. У першу добу перебування хворого у стаціонарі було проведено дослідження кількісного вмісту цитокінів сироватки крові. Отримано наступні результати: ФНП- $\alpha$  5,58 пкг/мл, ІЛ-10 16,97 пкг/мл. При проведенні УЗД було реєстровано лише паренхіматозну реакцію печінки без її збільшення, а функціональні проби печінки виявилися в межах фізіологічних норм. Хворий виписаний з одужанням для подальшого диспансерного нагляду без суттєвих ультразвукових змін печінки.

Таким чином, визначення показників вмісту цитокінів периферійної крові хворих вже на ранніх стадіях захворювання дозволяє прогнозувати розвиток гепатиту при ІМ та вирішувати терапевтичну тактику ведення хворих.