



УКРАЇНА

(19) UA (11) 16824 (13) U  
(51) МПК (2006)  
G01N 33/48МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ ВІТРИЯНОЇ ВІСПИ

1

2

(21) u200602769

(22) 15.03.2006

(24) 15.08.2006

(46) 15.08.2006, Бюл. №8, 2006р.

(72) Фролов Валерій Митрофанович, Лоскутова  
Ірина Володимирівна(73) Фролов Валерій Митрофанович, Лоскутова  
Ірина Володимирівна

(57) Спосіб прогнозування розвитку тяжкого перебігу вітряної віспи, що включає імунологічний аналіз крові з подальшою інтерпретацією отриманих результатів, який **відрізняється** тим, що вивчають концентрацію прозапального цитокіну - фактора некрозу пухлин (ФНП $\alpha$ ) у сироватці крові і, при рівні ФНП $\alpha$  356нг/мл та більше з вірогідністю 95,56 $\pm$ 2,4%, прогнозують розвиток тяжкого перебігу вітряної віспи.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до способів прогнозування перебігу інфекційних хвороб.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана з суттєвим підвищенням за останні роки рівня захворюваності на вітряну віспу (ВВ) серед підлітків та дорослих молодого віку, в яких захворювання нерідко перебігає більш тяжко, ніж у дітей, що в подальшому сприяє збереженню вторинного імунodefіциту на тлі можливого персистуванню вірусної інфекції в організмі. У зв'язку з цим, необхідно проводити прогнозування ймовірності розвитку тяжкого перебігу ВВ.

Існує спосіб прогнозування розвитку тяжкого перебігу ВВ за даними клінічного обстеження - наявності розповсюдження поліморфного висипу по всій поверхні тіла, включаючи долоні та підшви, при цьому висип супроводжується свербіжем шкіри і наявністю лімфаденопатії та наявністю синдрому інфекційного токсикозу (нездужання, загальна слабкість, анорексія, сильний головний біль) [Детские капельные инфекции у взрослых / Под ред. В.А.Постовита. - СПб: Теза, 1997. - С.28-35]. Однак, при даному способу прогнозування розвитку тяжкого перебігу ВВ його ефективність не перевищує 52 $\pm$ 3%, тобто спосіб недостатньо інформативний.

Відомий також спосіб прогнозування тяжкого перебігу ВВ на підставі лабораторного аналізу крові, а саме ступеню вираженості лейкопенії з відносним лімфоцитозом та з збільшенням кількості паличкоядерних нейтрофілів у периферичній крові, підвищення ШОЕ [Юшук И.Д., Астафьева И.В., Бурчик М.А. Ветряная оспа у взрослых //

Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2000. - №3. - С.35-37]. Однак і цей спосіб також недостатньо ефективний і не забезпечує високої інформативності, яка не перевищує 65 $\pm$ 2%.

Тому був запропонований спосіб прогнозування розвитку тяжкого перебігу ВВ шляхом проведення імунологічного аналізу крові з подальшою інтерпретацією отриманих результатів, що включає вивчення кількісних показників клітинного імунітету - загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), Т-хелперів/індукторів (CD4+), Т-супресорів/кілерів (CD8+) та В-клітин (CD22+) у периферійній крові [Фролов В.М., Петруня А.М. Иммуные нарушения у больных ветряной оспой и их коррекция // Патогенетические основы лечения острых инфекционных заболеваний. - Вып.3. - М.: Медицина, 1994. - С. 123-128]. При зниженні кількості CD3+, CD4+ та CD22+-клітин у крові хворих та імунорегляторного індексу CD4/CD8 прогнозують тяжкий перебіг ВВ в обстеженого хворого. Цей спосіб найбільш інформативний з існуючих і тому обраний в якості прототипу.

До недоліків прототипу відноситься те, що прогнозування потребує використання моноклональних антитіл (МКАТ) класів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, що досить кошовно і не може бути використано у повсякденній практиці інфекційних лікарень. Крім того, для вивчення кількості CD3+, CD4+, CD8+, CD22+-клітин в сучасних умовах використовується досить складне та кошовне обладнання, яке у більшості клінічних лабораторій відсутнє. Тому спосіб прогнозування тяжкого перебігу ВВ потребує подальшого удосконалення та спрощення.

(19) UA (11) 16824 (13) U

Задача винаходу - удосконалення та спрощення існуючого способу прогнозування розвитку тяжкого перебігу ВВ шляхом імунологічного аналізу крові.

Ця задача досягається шляхом аналізу вмісту у сироватці крові хворих на ВВ прозапального цитокіну - фактору некрозу пухлин альфа (ФНП $\alpha$ ), в залежності від концентрації прогнозують ймовірність розвитку тяжкого перебігу ВВ.

Заявлений спосіб здійснюється шляхом вивчення концентрації ФНП $\alpha$  на імуноферментному аналізаторі за допомогою сертифікованих в Україні тест-систем, наприклад ProCon TNF $\alpha$ , виробництва НПО "Протеиновый контур" (РФ - СПб). Кількісна оцінка результатів проводиться методом побудови каліброваної кривої, що відбиває залежність оптичної щільності від концентрації для стандартного антигену і яка дозволяє порівнювати з ним досліджувані зразки. Дослідження у технічному плані проводяться за методикою виробника.

При розробці корисної моделі було обстежено дві групи хворих з встановленим на підставі клініко-епідеміологічних даних та підтвердженням серологічно діагнозом ВВ з типовим клінічним перебі-

гом хвороби. Першу групу склали 45 хворих, в яких виник тяжкий перебіг ВВ, другу - 45 пацієнтів з середньотяжким перебігом хвороби. В обох групах були хворі від 18 до 35 років, групи були рандомізовані за віком та статтю хворих. В якості контролю використовували 6 зразків сироватки донорів того ж віку, які не мали маркерів інфікування вірусами парентеральних гепатитів, простого герпесу, цитомегаловірусу.

При цьому було встановлено, що у хворих, в яких розвинувся тяжкий перебіг ВВ (перша група) 95,56% значень концентрації ФНП $\alpha$  у сироватці крові знаходилися у межах від 356пг/мл до 532пг/мл, тоді як 100% значень концентрації ФНП $\alpha$  у хворих із середньотяжким перебігом ВВ знаходиться у межах градацій даного признаку від 125пг/мл до 355пг/мл (Таблиця 1).

Таким чином, якщо концентрація ФНП $\alpha$  рівна 356пг/мл, або перевищує цей показник, прогнозують формування тяжкого перебігу ВВ з ймовірністю 95,56% $\pm$ 2,4%.

Таблиця 1

Концентрація ФНП $\alpha$  у сироватці крові обстежених хворих на ВВ (M $\pm$ m)

Градації концентрації ФНП $\alpha$ (пг/мл)	Хворі на ВВ, що були під наглядом	
	Перша група (n=45)	Друга група (n=45)
ФНП- $\alpha$ , норма - 96,0 $\pm$ 4,5пг/мл		
125-182	0	15/33,33
183-240	0	18/40,0
241-299	1/2,2	8/17,78
300-355	1/2,2	4/8,89
356-414	17/37,78	0
415-473	16/35,56	0
474-532	10/22,22	0

Примітка: у чисельнику - абсолютна кількість пацієнтів, у знаменнику - % від загального до числа обстежених хворих у даній групі.

У другій групі хворих, у яких діагностовано середньотяжкий перебіг ВВ, вміст ФНП $\alpha$  менше 356пг/мл відмічені у всіх випадків. Отже, запропонований спосіб прогнозування розвитку тяжкого перебігу ВВ має високий ступень вірогідності (95,56 $\pm$ 2,4%).

Нами було співставлена ефективність запропонованого та існуючого способів прогнозування шляхом одночасного обстеження обох груп хворих, що були під наглядом, за допомогою відомого (спосіб-прототип) та заявленого способів. При цьому було встановлено, що збіг прогнозу з фак-

тичними результатами складає 95,56 $\pm$ 2,4% при використанні заявленого способу та 84,44 $\pm$ 2,3% при застосуванні відомого способу-прототипу. В той же час розбіжності при використанні заявленого способу складає 4,44 $\pm$ 0,5% та відомого способу-прототипу - 15,56 $\pm$ 1,0%. Отже в цілому інформативність заявленого способу на 11,64% перевищує інформативність способу-прототипу (P=0,05), а кількість випадків помилкового прогнозу - в 3,5 рази менш при застосуванні заявленого способу відносно прототипу (P<0,001) (Таблиця 2).

Таблиця 2

Зіставлення інформативності заявленого та існуючого способів прогнозування розвитку тяжкого перебігу ВВ ( $M \pm m$ )

Вивчені показники	Хворі на ВВ (n=45)		P
	Заявлений спосіб	Існуючий спосіб	
Збіг прогнозу з фактичними результатами (абс./%)	$\frac{43}{95,56 \pm 2,4}$	$\frac{38}{84,44 \pm 3,8}$	=0,05
Розбіжність прогнозу (абс./%)	$\frac{2}{4,44 \pm 0,5}$	$\frac{7}{15,56 \pm 1,0}$	<0,001
Інформативність способу (%)	95,56±2,4	84,44±2,3	=0,05

Таким чином, заявлений спосіб має суттєві переваги відносно способу-прототипу, оскільки його інформативність вірогідно більше, ніж способу-прототипу ( $P=0,05$ ), а кількість помилкових результатів суттєво менше ( $P<0,001$ ). Крім того, заявлений спосіб у технічному використанні суттєво простіше, не потребує дефіцитних або коштовних реактивів та обладнання і може бути здійснений в умовах клініко-діагностичних лабораторій лікувально-профілактичних закладів. За підрахунками, виходячи з вартості реактивів та тест-систем для здійснення імунологічного обстеження, аналізу одного хворого при застосуванні заявленого способу в 3,6 рази менш, ніж при використанні способу-прототипу.

Надаємо конкретні приклади використання заявленого способу.

#### Приклад 1

Хвора Р., 20 років, знаходилася в інфекційному відділенні з діагнозом "Вітряна віспа" з 14 до 27 липня 2004р. (13л/д). При надходженні до стаціонару пред'являла скарги на наявність висипу на шкіряних покриттях, свербіж шкіри, головний біль, загальна слабкість, підвищення загальної температури тіла до  $39,7^{\circ}\text{C}$ , нездужання, зниження апетиту. Захворіла гостро 13 липня, коли підвищилася температура тіла, з'явилися елементи висипу, свербіння шкіри. 14 липня з'явилися підсипування на шкірі тулуба. Госпіталізована на другу добу захворювання.

Епіданамнез: в санаторії-профілакторії, де в той період перебувала хвора, виник на той час спалах захворювання на ВВ; при цьому пацієнтка відмічала щільний контакт з такими хворими (знаходилася в одній кімнаті з захворюлою).

Об'єктивно: загальний стан хворої тяжкий, температура тіла  $39,0^{\circ}\text{C}$ , пульс 96уд/хв. На волосяній частині голови, на шкірі тулуба, кінцівок, обличчі рясний папульозно-везикулярний висип. На слизовій оболонці рота - афти. Відмічається збільшення задньошийних лімфатичних вузлів, при пальпації вони чутливі. Серце - тони приглушені, ритмічні; в легенях дихання везикулярне, хрипів немає.

Аналіз крові клінічний від 15.07. - Ер. -  $3,2 \times 10^{12}/\text{л}$ ; Hb - 116г/л; Л -  $4,1 \times 10^9/\text{л}$ , е - 1%, п - 6%, с - 50%, л - 37%, м - 6%; ШОЕ - 19мм/год. Аналіз сечі - без патології. При дослідженні методом ІФА у перший день перебування в стаціонарі концент-

рація ФНП $\alpha$  у сироватці крові - 396,3пг/мл. Заключення: у зв'язку з підвищенням концентрації ФНП $\alpha$  в 4,1 рази відносно показника норми прогнозовано тяжкий перебіг ВВ.

Клінічний нагляд за хворою у подальшому дозволив підтвердити прогноз: ВВ в неї мала тяжкий перебіг, що потребувало відповідного лікування.

#### Приклад 2

Хворий К., 19 років, студент університету, знаходилася в інфекційному відділенні з діагнозом "Вітряна віспа" з 22 січня до 1 лютого 2004р. (10л/д).

При вступі до інфекційного відділення пред'являв скарги на наявність масивного висипу на всій поверхні шкіри, підвищення температури тіла, виражений головний біль, слабкість, нездужання, зниження апетиту. Захворів гостро 21 січня, коли підвищилася температура тіла, з'явилися папульозні елементи висипу, їх свербіння, загальна слабкість, нездужання, головний біль. Госпіталізований на другий день захворювання.

Епіданамнез: зі слів хворого за останній місяць у гуртожитку університету було реєстровано окремі випадки захворювання на ВВ, з цими хворими мав безпосередній контакт.

Об'єктивно: при надходженні стан середньотяжкий, відмічається везикулярні елементи висипу із вдавленнями у середині, розташовані на всій поверхні тулуба, кінцівок, обличчі. Виявлені окремі елементи на повіках. Температура тіла  $38,6^{\circ}\text{C}$ , пульс 120уд/хв; тони серця ритмічні, приглушені, тахікардія, короткий систолічний шум на верхівці. В легенях дихання при аускультатії жорстке, хрипів немає. Живіт м'який, при пальпації болісність відсутня.

Аналіз крові від 22.01. - Ер. -  $3,2 \times 10^{12}/\text{л}$ ; Hb 126г/л; Л -  $4,2 \times 10^9/\text{л}$ , е - 1%, п - 6%, с - 50%, л - 37%, м - 6%; ШОЕ - 16мм/год. Аналіз сечі - без патології. При імунологічному аналізі за методом ІФА концентрація ФНП- $\alpha$  у сироватці крові - 214,2пг/мл. Заключення: підвищення рівня ФНП $\alpha$  у крові в 2,2 рази відносно норми, що є підставою для прогнозування середньотяжкого перебігу ВВ.

Під впливом проведеного лікування стан хворого швидко поліпшився і пацієнт виписаний додому в задовільному стані.

Таким чином, наведені дані свідчать про ефективність заявленого способу прогнозування розвитку тяжкого перебігу ВВ та його досить високу

інформативність, яка переважає інформативність способу-прототипу та відповідає потребам практичної медицини.

Оскільки спосіб технічно простий він може бути рекомендований для поширеного використання

в умовах клініко-діагностичних лабораторій лікувально-профілактичних закладів для прогнозування розвитку тяжких форм вітряної віспи.