



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 106609

(13) U

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 12128**

(22) Дата подання заявки: **07.12.2015**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **25.04.2016**

(46) Публікація відомостей **25.04.2016, Бюл.№ 8**  
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Савво Володимир Михайлович (UA),  
Твердохліб Тетяна Олексіївна (UA),  
Єлоєва Заліна Володимирівна (UA),  
Філонова Тетяна Олександрівна (UA),  
Винокурова Олена Анатоліївна (UA)**

(73) Власник(и):

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

## (54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ МОЖЛИВОГО ПЕРЕБІГУ РЕАКТИВНОГО АРТРИТУ У ДІТЕЙ

(57) Реферат:

Спосіб визначення можливого перебігу реактивного артрити у дітей здійснюють шляхом імунологічного дослідження. Крім цього, визначають Т-лімфоцити супресори (CD8), тис., В-лімфоцити (CD21), тис., фагоцитарне число, НСТ-тест спонтанний, %, інтерлейкін-6 (ІЛ-6), секреторний імуноглобулін А (slgA), лізоцим, а можливий перебіг отримують за формулою  $= -2,5-3,4 * \text{СБ8, тис.} + 6,2 * \text{CD21, тис.} + 0,63 * \text{фаг. число} - 0,025 * \text{НСТ, спонтанний в \%} - 0,085 * \text{ІЛ6-0,003} * \text{slgA} + 0,0007 * \text{лізоцим}$ , і при значенні "Можливого перебігу"  $< 0$ , визначають затяжний або рецидивуючий перебіг хвороби, якщо "Можливий перебіг"  $> 0$ , визначають одужання після проведеного лікування.

UA 106609 U



Корисна модель відноситься до медицини, а саме до педіатрії та дитячої ревматології, може бути використана для прогнозування перебігу реактивних артритів (РеА) у дітей.

Згідно з існуючими поглядами, до реактивних артритів (РеА) відносять запальні негнійні захворювання суглобів, що розвиваються внаслідок імунних порушень після кишкової або урогенітальної інфекції, що зумовлена такими етіологічними чинниками, як ентеробактерії (*Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Shigella newcastle*, *Campylobacter jejuni*), і гострою або персистуючою урогенітальною інфекцією (*Chlamydia trachomatis*). Причинами розвитку РеА можуть бути також інфекції респіраторного тракту (збудник - *Mycoplasma pneumoniae* і, особливо, *Chlamydophila pneumoniae*). Є дані про зв'язок РеА з кишковою інфекцією, асоційованою зі збудником *Clostridium difficile*, і деякими паразитарними інфекціями (Жолобова Е.С. Реактивные артриты у детей - диагностика и лечение / Е.С. Жолобова, Е.Г. Чистякова, Д.В. Дагбаева// Лечащий врач.-2007. - №2. - С. 57-60.).

Відомий спосіб тестування на наявність ревматичного захворювання (RU 2173462 G01N33/48, G01N33/68 2001.09.10), заснований на морфологічному дослідженні сироватки крові шляхом вивчення структури синовіальної рідини і сироватки крові в поляризаційному світлі, по яким діагностують ревматоїдний артрит, реактивний артрит, остеоартроз.

Спосіб дозволяє визначити наявність даних захворювань, але не дає можливості визначити їх можливий перебіг.

Даний спосіб обмежений в застосуванні у дітей з реактивним артритом в зв'язку використанням синовіальної рідини.

Відомий спосіб діагностики хвороби Рейтера у дітей (RU 2180964, G01N33/53, G01N33/48. 2002.03.07). Проводять клінічне обстеження області суглобів і області геніталій і додатково проводять ультразвукове дослідження області геніталій і комплексне імунологічне обстеження, що включає визначення в крові рівня СД4, простатичного антигена, цитокіна ІЛ4, СД38 і інтерферону -і за наявності запалення в суглобах і геніталіях, а також при значеннях СД4 32,7-34 %, ІЛ4 12,40-18,6 пг/мл, СД38 11-18 % та інтерферону-52-58 пг/мл діагностують хворобу Рейтера у дітей (СД - кластер диференціювання лімфоцитів, ІЛ -інтерлейкін).

Недоліками даного способу є наступні: застосування способу не інформативне у дітей, які страждають ранніми проявами артрити;

даним способом важко встановити не тільки початок патологічного процесу, але і визначити характер перебігу реактивного артрити;

спосіб трудомісткий при виконанні; має економічну невідповідність через велику кількість тестів, що проводяться.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу діагностики реактивного артрити, в якому за рахунок використання додаткових показників та математичних моделей, досягається визначення можливого перебігу захворювання.

Поставлена задача вирішується в способі визначення можливого перебігу реактивного артрити у дітей, який здійснюють шляхом імунологічного дослідження, згідно з корисною моделлю, визначають Т-лімфоциту супресори (CD8), тис, В-лімфоцити (CD21), тис., фагоцитарне число, НСТ-тест спонтанний, %, інтерлейкін-6 (ІЛ-6), секреторний імуноглобулін А (slgA), лізоцим, а можливий перебіг отримують за формулою  $= - 2,5-3,4 * CD8, \text{ тис. } 4-6,2 * CD21, \text{ тис. } + 0,63 * \text{ фаг. число} - 0,025 * \text{ НСТ, спонтанний в \%} - 0,085 * 1\text{Л6}-0,003 * \text{ slgA}+0,0007 * \text{ лізоцим}$ , і при значенні "Можливого перебігу" < 0, визначають затяжний або рецидивуючий перебіг хвороби, якщо "Можливий перебіг" > 0, визначають одужання після проведеного лікування.

На основі проведеного кластерного аналізу k-means було отримано, що група дітей, хворих на РеА після проведеної базисної терапії через 9-12 місяців розділилася на дві підгрупи. Першу склали хворі РеА (31 пацієнт), у яких була досягнута ремісія захворювання, другу - 9 пацієнтів, у яких через 9-12 місяців зазначалася персистуюча активність РеА у вигляді затяжного перебігу (у 4 пацієнтів) та рецидивуючого перебігу (у 5 пацієнтів).

В подальшому був проведений дискримінантний аналіз для побудови математичних моделей даних підгруп. Для побудови математичних моделей були виявлені найбільш впливові показники: CD8, тис, CD21, тис, фагоцитарне число, спонтанний НСТ-тест, %, ІЛ-6, slgA, лізоцим.

На основі критерію Хі-квадрат перевірена статистична значимість побудованої дискримінантної функції, функція статистично значуща з рівнем значущості  $p=0,009$  ( $p<0.01$ ).

Прогностичний критерій (точність 90,9 %)

можливий перебіг захворювання =

$- 2,5-3,4 * CD8/\text{рас}+6,2 * CD21, \text{ тис. } +0,63 * \text{ фаг. число} - 0,025$

\* НСТ, спонтанний в % -  $0,085 * \text{ІЛ6-0,003} * \text{slgA} + 0,0007$

\* лізоцим.

Спосіб, що заявляється, виконують таким чином.

Проводять імунологічне дослідження. Визначають показники CD8, тис., CD21, тис., фагоцитарне число, НСТ-спонтанний, %, ІЛ-6, slgA в сліні -187,7 мкг/мл, лізоцим в сироватці крові.

Отримані показники вносять до формули визначення можливого перебігу захворювання =  $-2,5-3,4 * \text{CD8, тис.} + 6,2 * \text{CD21, тис.} + 0,63 * \text{фаг. число} - 0,025 * \text{НСТ, спонтанний в \%} - 0,085 * \text{ІЛ6-0,003} * \text{slgA} + 0,0007 * \text{лізоцим.}$

При значенні "Можливого перебігу"  $< 0$ , визначають затяжний або рецидивуючий перебіг хвороби, якщо "Можливий перебіг"  $> 0$ , визначають одужання після проведеного лікування.

Приклад 1. Хвора П., у віці 2 років 4 місяців перебувала на стаціонарному лікуванні в кардіоревматологічному відділенні КЗОЗ "ХМДКБ" №24 з 18.07.2013 року по 02.08.2013 року, історія хвороби №2342. При поступленні пред'являла скарги на припухання правого колінного суглоба, порушення ходи, обмеження рухів у правому колінному суглобі.

З анамнезу відомо, що пацієнтка до надходження в стаціонар хворіла 1,5 місяці, коли на тлі повного здоров'я порушилася хода і з'явилося припухання правого колінного суглоба, була консультована хірургом і направлена на стаціонарне обстеження та лікування. При об'єктивному обстеженні стан розцінено середньої тяжкості за рахунок суглобового синдрому. Відзначалися припухання, хворобливість при русі в правому колінному суглобі, помірна гіпертермія, тенденція до згинальної контрактури. Ранкова скутість була відсутня. За іншим органам і системам фізикально патології не було виявлено.

Результати лабораторного обстеження:

1. Клінічний аналіз крові: гемоглобін - 110 г/л, еритроцити -  $3,54 * 10^{12}$ /л, кольоровий показник-0,9, лейкоцити -  $8,4 * 10^9$ /л, паличкоядерні нейтрофіли 3 %, сегментоядерні нейтрофіли - 17 %, еозинофіли - 2 %, лімфоцити - 72 %, ШЗЕ - 7 мм/год.

2. Біохімічний аналіз крові: СРБ - (+), церулоплазмін - 0,72, серомукоїд -0,200 од.

3. Ревматоїдний фактор - негативний.

4. Антитіла до циклічного цитрулінованому пептиду - негативний.

5. Методом 1ФА був визначений Ig G ВЕБ VCA 0,491 (К 0,310). IgGBEBNA 1,402 (К 0,157).

6. УЗД колінних суглобів: синовіт правого колінного суглоба.

7. При рентгенологічному дослідженні колінних суглобів у двох проекціях визначалося збільшення обсягу і підвищення інтенсивності м'яких тканин в області правого колінного суглоба.

8. Імунологічне дослідження крові: CD8, тис.-0,64, CD21, тис.-0,48, фагоцитарне число - 3,9, НСТ-тест спонтанний, % - 22, ІЛ-6-3,58 пкг/мл, slgA в сліні - 353 мкг/мл, лізоцим в сироватці крові - 65 нг/мл

На підставі клінічного, рентгенологічного, УЗ-обстеження суглобів, лабораторного, імунологічного дослідження встановлено діагноз: реактивний артрит правого колінного суглоба.

Призначено лікування: цефтріаксон, вольтарен, гропрінозин, сумамед, диклофенак гель, фонофорез, біогая.

Незважаючи на проведену терапію, у хворої протягом 4х місяців зберігалася біль при ходьбі, дефігурація правого колінного суглоба, хромата після сну протягом 5 хвилин. Був поставлений діагноз: реактивний артрит правого колінного суглоба, затяжний перебіг.

При імунологічному дослідженні через 12 місяців у крові CD8, тис.-0,58, CD21, тис.-0,37, фагоцитарне число - 3,8, НСТ-спонтанний, % - 21, ІЛ-6-3,08 пкг/мл, slgA в сліні - 187,7 мкг/мл, лізоцим в сироватці крові - 370 нг/мл.

Дані імунологічного дослідження (через 12 місяців) були внесені в отриману формулу.

$-2,5-3,4 * 0,58 + 6,2 * 0,37 + 0,63 * 3,8 - 0,025 * 21 - 0,085 * 3,08 - 0,003 * 187,7 + 0,0007 * 370 = -0,8749.$

Обчислений результат підтвердив затяжний перебіг захворювання, яке мало місце у даної хворої.

Приклад 2. Хворий О., у віці 3-х років перебував на стаціонарному лікуванні в кардіоревматологічному відділенні КЗОЗ "ХМДКБ" №24 з 14.02.2014 року по 29.02.2014 року з діагнозом: Реактивний артрит правого колінного суглоба. Диспластична кардіоміопатія. Гострий бронхіт. Історія хвороби №611.

При надходженні пред'являв скарги на біль, припухання та обмеження рухів у правому колінному суглобі. Захворів через 3 тижні після перенесеного ГРВІ.

Результати лабораторного обстеження:

1. Клінічний аналіз крові: гемоглобін - 129 г/л, еритроцити -  $4,2 \cdot 10^{12}$ /л, кольоровий показник-0,9, лейкоцити -  $11,5 \cdot 10^9$ /л, паличкоядерні нейтрофіли 1 %, сегментоядерні нейтрофіли - 34 %, еозинофіли - 2 %, лімфоцити - 58 %, ШЗЕ - 5 мм/год.

2. Біохімічний аналіз крові: СРБ - (-), церулоплазмін - 0,43, серомукоїд -0,200 од., сіалова кислота - 150, тимолова проба -1,5.

3. УЗД колінних суглобів: синовіт правого колінного суглоба.

4. Допплерехокардіографія - порожнини серця не розширені. АХЛЖ. Скорочувальна здатність міокарда задовільна. ФВ - 67 %.

5. Тригерні фактори методом ІФА не визначено.

6. При імунологічному дослідженні крові відзначалося: CD8, тис. - 1,03, CD21, тис.-0,94, фагоцитарне число - 3,8, НСТ- тест спонтанний, % - 34, ІЛ-6-6,08 пкг/мл, IgA в слині - 281,1 мкг/мл, лізоцим в сироватці крові - 147,7 нг/мл.

Хворий отримував лікування: цефуроксим, вольтарен, еріус, лінекс, диклофенак гель.

Після закінчення лікування протягом 9 місяців у дитини скарги були відсутні.

При імунологічному дослідженні через 9 місяців в крові CD8, тис. - 0,7, CD21, тис.-0,57, фагоцитарне число - 3,4, НСТ- тест спонтанний, % - 12, ІЛ-6-5,19 пкг/мл, IgA в слині - 89,9 мкг/мл, лізоцим в сироватці крові - 3400 нг/мл

Дані імунологічного дослідження (через 9 місяців) були внесені в отриману формулу.

$-2,5-3,4 \cdot 0,7+6,2 \cdot 0,57+0,63 \cdot 3,4-0,025 \cdot 12-0,085 \cdot 5,19-0,003 \cdot 89,9+0,0007 \cdot 3400=2,165$

Отриманий результат підтвердив ремісію захворювання. Представлені клінічні випадки демонструють практичне застосування розробленого способу визначення можливого несприятливого перебігу захворювання у хворих реактивними артрити.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб визначення можливого перебігу реактивного артриту у дітей, який здійснюють шляхом імунологічного дослідження, який **відрізняється** тим, що визначають Т-лімфоцити супресори (CD8), тис., В-лімфоцити (CD21), тис., фагоцитарне число, НСТ-тест спонтанний, %, інтерлейкін-6 (ІЛ-6), секреторний імуноглобулін А (IgA), лізоцим, а можливий перебіг отримують за формулою  $= - 2,5-3,4 \cdot \text{СБ8, тис.} + 6,2 \cdot \text{CD21, тис.} + 0,63 \cdot \text{фаг. число} - 0,025 \cdot \text{НСТ, спонтанний в \%} - 0,085 \cdot \text{ІЛ6-0,003} \cdot \text{IgA}+0,0007 \cdot \text{лізоцим}$ , і при значенні "Можливого перебігу"  $< 0$ , визначають затяжний або рецидивуючий перебіг хвороби, якщо "Можливий перебіг"  $> 0$ , визначають одужання після проведеного лікування.

---

Комп'ютерна верстка І. Сковцова

---

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