



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **71871** (13) **U**  
(51) МПК (2012.01)  
**G01N 33/48** (2006.01)  
**A61B 10/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

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

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2012 01453</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Малий Василь Пантелейович (UA),</b> <b>Шепилєва Наталя Володимирівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>13.02.2012</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.07.2012</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ</b> <b>ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ,</b> вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176 (UA)
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.07.2012, Бюл.№ 14</b>	

**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ**

**(57) Реферат:**

Спосіб діагностики ефективності антибіотикотерапії у хворих на Лайм-бореліоз належить до медицини, а саме до лікування інфекційних хвороб.

UA 71871 U



Корисна модель належить до медицини, а саме до інфекційних хвороб, і може бути використана для діагностики ефективності антибіотикотерапії у хворого на Лайм-бореліоз.

Лайм-бореліоз (ЛБ) - трансмісивне природно-вогнищеве захворювання, збудником якого є спірохета комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato*, а переносником - іксодові кліщі. В Україні хвороба Лайма офіційно реєструється з 2000 року.

Перебіг інфекційного процесу при ЛБ великою мірою можна оцінити за напруженістю факторів гуморального імунітету. Для цього використовуються серологічні методи визначення рівня протибореліозних антитіл класів М та G. Про хронізацію ЛБ також можуть свідчити результати полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), проте цей метод не знайшов широкого практичного поширення і часто дає хибнонегативні результати (Steere A.C. Lyme Disease // N. Engl. J. Med.-2001. - V. 345. - P. 115-125).

Відомим способом визначення напруженості гуморального імунітету при ЛБ є імуноферментний аналіз (ІФА), вибраний за прототип, який дозволяє в ході диспансерного спостереження за хворими оцінювати динаміку рівня протибореліозних антитіл класів М та G.

Отримані дані можуть опосередковано свідчити про прогресування хвороби та хронізацію (Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). – С - Пб: Фолиант, 2000. - 156 с.).

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу діагностики ефективності антибіотикотерапії у хворих на Лайм-бореліоз, в якому за рахунок визначення додаткових показників та їх математичної обробки досягається контроль за ходом інфекційного процесу, що дозволяє контролювати позитивну динаміку інфекційного процесу, вчасно діагностувати розвиток вторинної імунної недостатності і своєчасно провести її корекцію.

Поставлена задача вирішується в способі діагностики ефективності антибіотикотерапії у хворих на Лайм-бореліоз, який здійснюють шляхом визначення Ig G до *Borrelia burgdorferi s.l.*, згідно з корисною моделлю, проводять клініко-лабораторне дослідження, додатково виявляють час початку лікування, наявність кільцевої еритеми, лімфатичних вузлів, артралгії, патології серця, в клінічному аналізі крові визначають показники моноцитів, лейкоцитів, ШОЕ, сегментоядерних нейтрофілів, паличкоядерних нейтрофілів, еозинофілів, в крові виявляють цитокін ІЛ-4 та ФНП-α, виявляють співвідношення вмісту ФНП-α до ІЛ-4, показника гостроти і глибини запалення С-реактивного білка (СРБ), шляхом послідовності Вальда-Генкина визначають прогностичні коефіцієнти кожного показника, діагностику за допомогою алгоритму здійснюють шляхом алгебраїчного додавання прогностичних коефіцієнтів до моменту досягнення прогностичного порогу  $\Sigma \text{ПК} \geq 13,0$ , якщо біля суми знак плюс - діагностують ефективну антибіотикотерапію, а якщо знак мінус - неефективну терапію, якщо при додаванні всіх ознак алгоритму прогностичний поріг не досягнутий, діагноз є невизначеним.

Для вирішення цієї задачі у 51 хворого на ЛБ ретроспективно була оцінена ефективність антибіотикотерапії і сформовані альтернативні групи хворих: 1 (n=30) - з високоефективною терапією, 2 (n=21) - з недостатньою ефективністю, яким призначались повторні курси антибіотикотерапії.

Для розробки прогностичних критеріїв ефективності антибіотикотерапії ЛБ був проаналізований 31 клініко-лабораторний показник. Розробка критеріїв прогнозу ефективності антибіотикотерапії ЛБ здійснювалась за допомогою послідовної процедури Вальда-Генкина (Гублер Є. В., 1978).

Потім, завдяки неоднорідній процедурі всі показники розподілялись на градації і встановлювались прогностичні коефіцієнти (ПК) градації і загальна прогностична інформативність (І) показника. З усієї кількості показників були вибрані 17 найбільш інформативних. Проведене дослідження виявило високу надійність розробленого прогностичного алгоритму, що дозволяє рекомендувати його для клінічного застосування як скринінгового методу діагностики контролю за ходом інфекційного процесу.

Спосіб, що заявляється, здійснюють таким чином. Виявляють наступні показники: ранній термін призначення антибіотикотерапії від початку захворювання ( $\leq 15$  діб), наявність кільцевої еритеми та відсутність у хворого лімфатичних вузлів, артралгії, патології серця та головного болю. Додатково проводять лабораторні дослідження. В клінічному аналізі крові визначають показники моноцитів, лейкоцитів, ШОЕ, сегментоядерних нейтрофілів, паличкоядерних нейтрофілів, еозинофілів, в крові виявляють цитокін ІЛ-4 та ФНП-α, виявляють співвідношення вмісту ФНП-α до ІЛ-4, показника гостроти і глибини запалення С-реактивного білка (СРБ).

Після виявлення цих показників розраховують для кожного ПК.

Згідно з ПК сприятливий прогноз (ефективна антибіотикотерапія) характеризують: ранній термін призначення антибіотикотерапії від початку захворювання ( $\leq 15$  діб), наявність кільцевої

еритеми та відсутність у хворого лімфатичних вузлів, артралгії, патології серця та головного болю.

Сприятливий прогноз від проведеної антибіотикотерапії у хворих на ЛБ характеризують: відсутність у хворого ерліхіозу, та Ig G до *Borrelia burgdorferi* s.l.

5 Низький рівень СРБ був притаманним для сприятливого прогнозу ( $\leq 2,0$ ), а помірне його значення характеризували несприятливий прогноз (2,1-5,0). Отримані дані добре корелюють з клінічними ознаками і вказують, що чим менше гострота і глибина запального процесу в організмі хворого, викликаного ЛБ, тим менше виражена клінічна симптоматика хвороби і тим більша вірогідність ефективної антибіотикотерапії у таких хворих.

10 Визначають показники клінічного аналізу крові.

Моноцити виявили високу інформативність ( $I=1,36$ ), тоді як помірні предикторські властивості були притаманні для лейкоцитів ( $I=0,88$ ) і ШОЕ ( $I=0,66$ ). Низька прогностична інформативність встановлена у відношенні вмісту сегментоядерних нейтрофілів ( $I=0,49$ ), паличкоядерних нейтрофілів ( $I=0,34$ ), та еозинофілів ( $I=0,29$ ). Дуже низькі предикторські властивості встановлені у відношенні кількісного вмісту еритроцитів ( $I=0,49$ ) та гемоглобіну ( $I=0,12$ ).

Стосовно кількості лімфоцитів, слід зазначити, що вони не мали прогностичної значимості ( $I=0,01$ ).

20 Таким чином, виходячи із показників прогностичних коефіцієнтів, ефективну антибіотикотерапію визначають: низький ( $\leq 4\%$ ) або підвищений ( $\geq 10\%$ ) вміст моноцитів; нормальний або підвищений ( $\geq 6,1 \times 10^9 /л$ ) вміст лейкоцитів, нормальне (7-10 мм/ч) значення ШОЕ, нормальний вміст сегментоядерних нейтрофілів (41-55 %), підвищена кількість ( $\geq 4\%$ ) паличкоядерних нейтрофілів, еозинопенія (1 %) або еозинофілія ( $\geq 4\%$ ).

25 Неефективну антибіотикотерапію прогнозують: вміст моноцитів у межах 5-6 %, лейкоцитопенія ( $\leq 5,0 \times 10^9 /л$ ), низька ШОЕ ( $\leq 6$  мм/год.), нейтропенія ( $\leq 40\%$ ) або нейтрофіліоз ( $\geq 56\%$ ) на фоні нормальних значень паличкоядерних нейтрофілів (2-3 %) і еозинофілів (2-3 %).

30 Отримані дані свідчать, що неефективність антибіотикотерапії виникає у хворих на фоні відсутності відповіді моноцитарно-макрофагальної ланки імунітету, яка приймає активну участь в елімінації імунних комплексів у вогнищі запалення в поєднанні з загальною імуносупресією (лейкоцитопенією і відсутністю зсуву лейкоцитарної формули вліво) і проявами загальної адаптаційної реакції у вигляді хронічного стресу або переактивації. Останні зв'язані із зниженням загальної резистентності організму.

Імуноферментним аналізом виявляють показники цитокинів.

35 Рівень протизапального цитокіну ІЛ-4 виявив низьку прогностичну інформативність і складав  $I=0,49$ . Низькі предикторські властивості виявлені у відношенні рівня протизапального цитокіну ФНП- $\alpha$  ( $I=0,26$ ).

Що стосується рівня прозапального цитокіну ІЛ-1 $\beta$ , то він не виявив прогностичної значимості ( $I=0,01$ ).

40 Аналіз значень прогностичних коефіцієнтів дозволив встановити, що на користь ефективної антибіотикотерапії свідчать відносно високі значення ІЛ-4 ( $\geq 81,0$  пкг/мл) і ФНП- $\alpha$  ( $\geq 101$  пкг/мл), а неефективну антибіотикотерапію діагностують відносно низькі значення ІЛ-4 ( $\leq 80$  пкг/мл) і ФНП- $\alpha$  ( $\leq 100$  пкг/мл).

45 Отримані дані вказують, що при розвитку ЛБ відбувається адекватна активація Th1 і Th2, яка проявляється у відповідному збільшенні продукції цитокинів ФНП- $\alpha$  (Th1), ІЛ-4 (Th2), що є сприятливим компенсаторним механізмом імунореактивності організму хворих. Враховуючи, що цитокини ФНП- $\alpha$  і ІЛ-4 виступають у вигляді контрагентів в формуванні запалення, можливо припустити, що позитивну компенсаторну роль відіграє не тільки посилення продукції цитокинів, але й їх співвідношення у конкретного хворого. У зв'язку з цим ми визначали прогностичну значимість комплексного показника, який характеризує співвідношення вмісту ФНП- $\alpha$  до ІЛ-4 (ФНП- $\alpha$ /ІЛ-4).

Важливу компенсаторну роль (сприятливий прогноз) відіграє значне домінування рівня протизапального цитокіна ІЛ-4 над прозапальним цитокіном ФНП- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ /ІЛ-4  $\leq 0,60$  у.о.). І, навпаки, домінування рівня ФНП- $\alpha$  над ІЛ-4 виявило несприятливе прогностичне значення (ФНП- $\alpha$ /ІЛ-4  $\leq 2,01$  у.о.).

55 Слід зазначити, що в цілому прогностична інформативність цитокинів наближається до помірної.

При співвідношенні предикторських властивостей цитокинів з іншими видами обстежень хворого встановлено, що вони займають четвертий ранг із шести. При цьому привертає увагу однакова прогностична значимість імунологічних факторів, які формують запальний процес, і

лабораторного показника гостроти і глибини запалення - СРБ:  $\bar{I} = 0,47$  та  $\bar{I} = 0,42$ , відповідно, що підтверджує коректність отриманих результатів.

У зв'язку з тим, що всі види обстеження виявили предикторські властивості, це дало змогу сформулювати загальний алгоритм ознак ефективності антибіотикотерапії ЛБ (табл. 1). При цьому в алгоритм не були включені ознаки з дуже низькою інформативністю і ті, які її не мали.

Таблиця 1

Алгоритм прогнозу ефективності антибіотикотерапії ЛБ

№	Показник	Градація показника	ПК	I
1	Початок лікування, дні	$\leq 15$	+4,8	4,88
		16-20	-1,5	
		$\geq 21$	12,8	
2	Кільцева еритема	є	+2,3	2,76
		немає	-11,5	
3	Лімфатичні вузли	є	-11,5	1,83
		немає	+1,5	
4	Моноцити, %	$\leq 4$	+1,5	1,35
		5-6	-4,5	
		$> 7$	0	
		$\geq 10$	+6,5	
5	Ерліхіоз	є	-9,7	1,01
		немає	+1,0	
6	Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$\leq 4,0$	-2,8	0,88
		4,1-5,0	-1,6	
		5,1-6,0	+2,3	
		$\geq 6,1$	+2,4	
7	ШОЕ, мм/ч	$\leq 6$	-1,0	0,66
		7-10	+6,5	
		$\geq 11$	-0,6	
8	ФНП- $\alpha$ / ІЛ-4, умовні од.	$\leq 0,60$	+5,0	0,65
		0,61-0,75	0	
		0,76-2,0	-1,1	
		$\geq 2,01$	-1,5	
9	Артралгія	є	-3,4	0,56
		немає	+1,5	
10	Патологія серця	є	-5,3	0,52
		немає	+1,0	
11	ІЛ-4, пкг/мл	$< 80$	-3,4	0,49
		$> 81$	+1,2	
12	Сегментоядерні нейтрофіли, %	$< 40$	-3,0	0,49
		41-55	+2,3	
		$> 56$	-1,1	
13	СРБ	$\leq 2,0$	+3,2	0,42
		2,1-5,0	-2,0	
		$\geq 5,1$	0	
14	Паличкоядерні нейтрофіли, %	1	0	0,34
		2-3	-2,8	
		$\geq 4$	+2,3	
15	Ig G до <i>Borrelia burgdorferi</i> s.1.	є	-2,0+1,8	0,30
		немає		
16	Еозинофіли, %	1	+1,0	0,29
		2-3	-2,8	
		$> 4$	+1,0	
17	ФНП- $\alpha$ , пкг/мл	$\leq 100$	-1,5	0,26
		$\geq 101$	+1,5	

Примітка. Знак «+» свідчить на користь ефективної антибіотико-терапії, а знак «-» свідчить про неефективну антибіотикотерапію.

Діагностування за допомогою алгоритму здійснюють шляхом алгебраїчного додавання ПК до моменту досягнення прогностичного порогу. Для 95 % рівня надійності ( $P < 0,05$ ) порогом є  $\Sigma \text{ПК} \geq 13,0$ . Якщо біля суми знак плюс - діагностують ефективну антибіотикотерапію, а якщо знак мінус - неефективну терапію. Якщо при додаванні всіх ознак алгоритму прогностичний поріг не досягнутий, діагноз є невизначеним.

Як приклад роботи з алгоритмом наводимо виписки із історій хвороби.

Приклад 1. Хвора Л., 28 років, звернулася на 9-й день захворювання зі скаргами на слабкість, почервоніння на передній поверхні нижньої треті правої гомілки діаметром 7-8 см., яке помірно свербіло і з'явилося через 16 діб після укусу кліща. Клініко-анамнестично хворий був встановлений діагноз: "Лайм-бореліоз", еритемна форма, легкий перебіг. Обстеження хворої згідно з алгоритмом дозволило встановити наступне (табл. 2).

Таблиця 2

№	Показник	Градація показника	ПК
1	Початок хвороби	9-й день	+4,8
2	Кільцевидна еритема	є	+2,3
3	Лімфатичні вузли	немає	+1,5
4	Моноцити	19 %	+6
5	Ерліхіоз	немає	+1,0
6	Лейкоцити	$5 \times 10^9/\text{л}$	-1,6
7	ШОЕ	3 мм/ч	-1,0
8	ФНО/ІЛ-4	1,4 у. од.	-1,1
9	Артралгія	немає	+1,5
10	Патологія серця	немає	+1,0
11	ІЛ-4	128,5 пкг/мл	+1,2
12	Сегментоядерні нейтрофіли	55 %	+2,3
13	СРБ	1,2	+3,2
14	Паличкоядерні нейтрофіли	1 %	0
15	Ig G до <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l	немає	+1,8
17	Еозинофіли	1 %	+1,0
18	ФНО	147,2 пкг/мл	+1,5

Додавання перших чотирьох ПК (наведені в дужках) дозволило досягнути прогностичного порогу ( $\Sigma \text{ПК} = +15,1$ ). Знак «+» біля  $\Sigma \text{ПК}$  дає можливість встановити ефективність антибіотикотерапії з надійністю  $\geq 95$  %).

Проведений курс антибіотикотерапії мав позитивний ефект, що підтвердило достовірність прогнозу.

При цьому при додаванні всіх ознак алгоритму -  $\Sigma \text{ПК} = +25,9$ , що підвищує надійність даного прогнозу до 99 % надійності.

Приклад 2. Хвора В., 58 років, звернулася на 27-й день від початку захворювання зі скаргами на головний біль дифузного характеру, слабкість, немотивовану втому. З анамнезу стало відомо, що після присмокування кліща в ділянці передньої черевної стінки біля пупка через 6 діб виникла еритема, яка збільшувалася по периферії. Хвора звернулася за медичною допомогою за місцем проживання, їй був призначений доксициклін. На фоні лікування еритема зникла, але з'явилися вищезазначені скарги, у зв'язку з чим хвора була направлена на стаціонарне лікування.

Обстеження хворої згідно з алгоритмом мало наступні результати (табл.3).

Таблиця 3.

№	Показник	Градація показника	ПК
1	Початок лікування	27-й день	-12,8
2	Кільцевидна еритема	немає	-11,5
3	Лімфатичні вузли	немає	-11,5
4	Моноцити	5 %	-4,5
5	Ерліхіоз	немає	+1,0
6	Лейкоцити	$7,9 \times 10^9/\text{л}$	+4,2
7	ШОЕ	2мм/ч	-1,0

Продовження таблиці 3

№	Показник	Градація показника	ПК
8	ФНО / ІЛ-4	0,51 у. од.	+5,0
9	Артралгія	немає	+1,5
10	Патологія серця	є	-5,2
11	ІЛ-4	147,5 пкг/мл	+1,2
12	Сегментоядерні нейтрофіли	49 %	+2,3
13	СРБ	1,2	+3,2
14	Паличкоядерні нейтрофіли	1 %	0
15	Ig G до <i>Borrelia burgdorferi</i> s.1.	є	-2,0
16	Еозинофіли	8 %	+1,0
17	ФНО	75,4 пкг/мл	-1,5

Додавання перших двох показників алгоритму дозволило досягнути порогу ( $\Sigma$  ПК=-23,4). Знак мінус указує на несприятливий прогноз з надійністю  $\geq 95,5$  %. Проведене лікування не мало клінічного ефекту (30-35 днів відновилися головні болі, запаморочення, наростала слабкість), що підтвердило даний прогноз.

Апробація алгоритму на групі дослідження (n=51) встановила (табл. 4), що хибних прогнозів не було (0 %), невизначений прогноз становив 4,8 % при прогнозуванні неефективної і 16,7 % - при ефективній терапії.

Таблиця 4

## Результати апробації діагностичного алгоритму

№	Результат	Неефективна терапія		Ефективна терапія	
		Абс.	%	Абс.	%
1	Правильний діагноз	20	95,2	25	83,3
2	Невизначений діагноз	1	4,8	5	16,3
3	Хибний діагноз	0	0	0	0

Правдивий діагноз складав 95,2 % у хворих з неефективною терапією і 83,3 % з ефективною терапією. Позитивним моментом алгоритму є більш висока його надійність при діагностиці неефективної антибіотикотерапії (95,2 %), ніж при ефективній терапії (83,3 %).

Проведене дослідження виявило високу надійність розробленого діагностичного алгоритму, що дозволяє рекомендувати його для клінічного застосування як скринінговий метод діагностики контролю за ходом інфекційного процесу. У зв'язку з цим обґрунтовано доцільність динамічного клініко-лабораторного та імунологічного спостереження, що дозволяє контролювати позитивну динаміку інфекційного процесу, вчасно діагностувати розвиток вторинної імунної недостатності і своєчасно провести її корекцію.

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики ефективності антибіотикотерапії у хворих на Лайм-бореліоз, що здійснюють шляхом визначення Ig G до *Borrelia burgdorferi* s.1., який **відрізняється** тим, що проводять клініко-лабораторне дослідження, додатково виявляють час початку лікування, наявність кільцевої еритеми, лімфатичних вузлів, артралгії, патології серця, в клінічному аналізі крові визначають показники моноцитів, лейкоцитів, ШОЕ, сегментоядерних нейтрофілів, паличкоядерних нейтрофілів, еозинофілів, в крові виявляють цитокін ІЛ-4 та ФНП- $\alpha$ , виявляють співвідношення вмісту ФНП- $\alpha$  до ІЛ-4, показника гостроти і глибини запалення С-реактивного білка (СРБ), шляхом послідовності Вальда-Генкина визначають прогностичні коефіцієнти кожного показника, діагностику за допомогою алгоритму здійснюють шляхом алгебраїчного додавання прогностичних коефіцієнтів до моменту досягнення прогностичного порогу  $\Sigma$  ПК $\geq 13,0$ , якщо біля суми знак плюс - діагностують ефективну антибіотикотерапію, а якщо знак мінус - неефективну терапію, якщо при додаванні всіх ознак алгоритму діагностичний поріг не досягнутий, діагноз є невизначеним.

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

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