



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87614** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
G01N 33/53 (2006.01)
A61B 10/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 11253	(72) Винахідник(и): Покровська Тетяна Валеріївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 23.09.2013	(73) Власник(и): ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО,
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.02.2014	вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.02.2014, Бюл.№ 3	

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування несприятливого перебігу Епштейна-Барр вірусної інфекції включає проведення лабораторних досліджень та визначення прогностичних показників, причому на ранніх термінах хвороби (1-2 день від початку госпіталізації хворого) методом імуноферментного аналізу визначають комплекс сироваткових концентрацій прозапальних (α -інтерферон, інтерлейкін-2) та антизапальних (інтерлейкін-4, інтерлейкін-10) цитокінів, встановлюють їх рівні в крові, обчислюють індекс цитокінів α -інтерферон та інтерлейкін-10 і прогнозують розвиток рецидивуючого і хронічного перебігу EBV-інфекції за визначеними показниками.

UA 87614 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до інфекційних хвороб, клінічної імунології, дитячих хвороб, лабораторної діагностики, і може бути використана для прогнозування несприятливого перебігу Епштейна-Барр вірусної інфекції (EBV-інфекції), у пацієнтів, що дозволить оптимізувати патогенетичну терапію для профілактики розвитку рецидивів, хронічного перебігу та ускладнень хвороби.

Вірус Епштейна-Барр (EBV) широко поширений в людській популяції і може чинити на організм тривалу дію внаслідок своєї здатності спричинювати латентну інфекцію, тривало персистувати в клітинах імунної системи, зумовлювати хронічні маніфестні і стерті форми хвороби. Проте механізми формування рецидивуючого і хронічного перебігу EBV-інфекції залишаються маловивченими, і, відповідно, погано прогнозованими. У зв'язку з цим не викликає сумніву необхідність точного прогнозування рецидивуючого і хронічного перебігу хвороби, що дозволить своєчасно коригувати терапію хворих вже на її ранніх стадіях.

Відомий спосіб прогнозування рецидивуючого і хронічного перебігу EBV-інфекції у пацієнтів, у якому прогностичними параметрами є розміри печінки та селезінки, концентрація специфічних імунних комплексів з превалюванням антигену, кількість атипичних мононуклеарів у периферичному аналізі крові, концентрація α -інтерферону (IFN- α), активність лімфоцитів в реакції бласттрансформації та фітогемаглютиніну у дітей [Родионова О.В., Букина А.А. Клинико-этиологические аспекты и новые подходы к терапии инфекционного мононуклеоза у детей. - Санкт-Петербург, 2005]. З урахуванням коефіцієнта кожного параметру вираховується сумарний бал, за величиною якого прогнозують тяжкість перебігу хвороби. Проте недоліком цього способу є складність розробленого алгоритму, велика кількість параметрів та необхідність використання чотирьох варіантів кількісної реакції зв'язування комплементу. Спосіб важко застосувати на практиці з огляду на його складність. Окрім цього, цей спосіб застосовується для прогнозу тяжкого і затяжного перебігу EBV-інфекції, тоді як відомо, що рецидиви спостерігаються як після тяжкої, так і середньотяжкої форми хвороби. Ці недоліки суттєво обмежують можливість раннього прогнозування перебігу EBV-інфекції, а критерії не відображають регулюючих змін такої важливої ланки імунітету, як система цитокінів, та співвідношення субпопуляцій Th1 і Th2 типів, а саме порушення Т-клітинної відповіді, що може визначати розвиток несприятливого перебігу хвороби.

В основу корисної моделі поставлена задача створити високочутливий та доступний у виконанні спосіб прогнозування несприятливого перебігу Епштейна-Барр вірусної інфекції, що дозволить на ранніх етапах хвороби (1-2 день від початку госпіталізації) прогнозувати тяжкість і перебіг хвороби та оптимізувати патогенетичну терапію для профілактики розвитку рецидивуючих форм EBV-інфекції.

Поставлена задача досягається тим, що у способі прогнозування несприятливого перебігу Епштейна-Барр вірусної інфекції, що включає проведення лабораторних досліджень та визначення прогностичних показників, згідно з корисною моделлю, на ранніх термінах хвороби (1-2 день від початку госпіталізації хворого) методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначають комплекс сироваткових концентрацій прозапальних (α -інтерферон, інтерлейкін-2) та антизапальних (інтерлейкін-4, інтерлейкін-10) цитокінів, встановлюють їх рівні в крові, обчислюють індекс цитокінів α -інтерферон та інтерлейкін-10 і прогнозують розвиток рецидивуючого і хронічного перебігу EBV-інфекції за визначеними показниками.

Поставлена задача досягається також тим, що ризик рецидивів і хронізації є високим, якщо на початку хвороби "пороговий" рівень α -інтерферону становить 14 пг/мл у підлітків та 17 пг/мл у дорослих, інтерлейкіну-2 - відповідно 240 пг/мл та 400 пг/мл, інтерлейкіну-10 - відповідно 500 пг/мл та 400 пг/мл, а індекс цитокінів α -інтерферон та інтерлейкін-10 у підлітків є меншим 0,05, а у дорослих - меншим 0,07.

У запропонованому способі прогнозування перебігу EBV-інфекції визначальним є оцінка цитокінової регулюючої ланки імунної системи, що відрізняє запропонований спосіб від раніше використовуваних.

Власне цитокіновий статус є основною характеристикою Т-клітинної імунної відповіді, від стану якого залежить чи відбудеться швидка елімінація вірусу із організму зі зникненням клінічних симптомів хвороби і появою протективної антитільної відповіді, чи хвороба прийме затяжний, а в наступному - хронічний перебіг, з реплікацією вірусу. Сукупність дій і баланс між ефектами прозапальних (IFN- α , ІЛ-2) та антизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів асоціюється з вірусною персистенцією та хронізацією інфекційного процесу при EBV-інфекції, визначає тяжкість його перебігу і довготерміновий прогноз. Визначення рівнів цих цитокінів дає інформацію про шлях розвитку імунної відповіді. У випадку отримання показників, які будуть свідчити про можливий несприятливий перебіг і хронізацію хвороби, доцільно проводити

етіотропне і патогенетичне лікування, спрямоване як на самий збудник, так і на формування адекватної імунної відповіді макроорганізму.

Спосіб здійснюють таким чином. На 1-2-й день поступлення хворого у стаціонар методом імуноферментного аналізу визначають рівень цитокінів IFN- α , IL-2, IL-10 та індексу IFN- α /IL-10, які є предикторами рецидивуючого або хронічного перебігу EBV-інфекції. У підлітків ризик рецидивів і хронізації є високим, якщо на початку хвороби індекс IFN- α /IL-10 є меншим 0,05, а у дорослих - меншим 0,07, "пороговий" рівень α -інтерферону становить 14 пг/мл у підлітків та 17 пг/мл у дорослих, інтерлейкіну-2 - відповідно 240 пг/мл та 400 пг/мл, інтерлейкіну - 10-500 пг/мл та 400 пг/мл.

Запропонований спосіб було створено в результаті проведеного клініко-лабораторне обстеження 123 хворих на різні форми EBV-інфекції, які лікувалися у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні та Львівському регіональному медичному центрі клінічної імунології та алергології протягом 2007-2011 рр. Серед них було 63 пацієнти на гостру EBV-інфекцію - 35 підлітків (віком від 15 - до 17 років) і 28 дорослих (віком від 18 до 40 років) і 60 пацієнтів на хронічну EBV-інфекцію (33 підлітків і 27 дорослих).

Верифікацію EBV-інфекції проводили на підставі даних анамнезу, характерної клінічної картини захворювання, змін периферичної крові, результатів серологічних досліджень, виявлення DNA EBV методом ПЛР. Методом ІФА виявляли антитіла до 3-х антигенів EBV: до капсидного антигену вірусу - VCA IgM, VCA IgG, раннього антигену - EA IgG та до ядерного антигену - EBNA IgG, використовуючи діагностичні тест-системи виробництва "Вектор-Бест" (м. Новосибірськ, РФ).

Індикацію DNA EBV проводили методом ПЛР, досліджуючи матеріал із зішкрябу слизової оболонки задньої стінки глотки, слини і крові із застосуванням набору реагентів фірми "ДНК-технології" (м. Москва, РФ).

Рівень сироваткових цитокінів визначали за допомогою твердофазного ІФА, використовуючи тест-системи для визначення рівня IFN- α , IL-2, IL-4, IL-10 виробництва фірми "Протеїновий контур" (м. Санкт-Петербург, РФ). Вимірювання проводили за допомогою вертикального спектрофотометра Sunrisc "TECHN" (Австрія). Кількісний вміст цитокінів у сироватці крові виражали в пг/мл.

Спостереження за хворими проводили у гостру фазу хвороби і в динаміці (через 6 місяців після закінчення лікування). Для з'ясування можливостей прогнозування несприятливого перебігу інфекційного процесу хворих на гостру EBV-інфекцію (44 особи, в сироватці крові яких визначали рівень IFN- α , IL-2, IL-4, IL-10), розділили на 2 групи: 1-а група - хворі, які одужали (19 осіб), 2-а група - хворі, в яких у подальшому спостерігалися рецидиви і хронізація EBV-інфекції (25 осіб).

Отримані наступні результати серологічних досліджень у хворих на гостру EBV-інфекцію: VCA IgM були виявлені у 14,3 % підлітків і 64,3 % дорослих, EA IgG - у 20,0 % підлітків і 10,7 % дорослих та VCA IgM + EA IgG - відповідно у 65,7 % підлітків і 25,0 % дорослих. Позитивний результат індикації DNA EBV був виявлений у зішкрябах слизової задньої стінки глотки у 57,2 % хворих підлітків та у 28,6 % дорослих, при дослідженні в слині - у 22,8 % підлітків і у 57,1 % дорослих, в крові - у 8,5 % підлітків та у 10,8 % дорослих, асоціація (в декількох біосередовищах одночасно) - в 11,5 % підлітків та 3,5 % дорослих.

Хворі на хронічну EBV-інфекцію (60 осіб, із них 33 підлітки і 27 дорослих), залежно від виявлених серологічних маркерів, поділені на три групи відповідно до клініко-серологічних варіантів (Чоп'як В.В., 2011): 1-а група - рання реактивація (VCA IgM $^{+}$ / VCA IgG $^{+}$ / EBNA IgG $^{+}$) - 28 хворих, із них 14 підлітків і 14 дорослих; 2-а група - пізня реактивація (VCA IgM $^{-}$ / VCA IgG $^{+}$ / EBNA IgG $^{+}$) - 20 хворих, із них 12 підлітків і 8 дорослих; 3-я група - атипова реактивація (VCA IgM $^{+}$ / VCA IgG $^{-}$ / EBNA IgG $^{+}$) - 12 осіб, із них 7 підлітків і 5 дорослих.

На момент виписки із стаціонару у 44 із 63 хворих (69,8 %): 22 підлітків та 22 дорослих утримувалися деякі залишкові явища. У підлітків вірогідно частіше відмічали генералізовану лімфаденопатію (31,8 % проти 4,5 % у дорослих; $p < 0,01$), спленомегалію (45,4 % проти 18,2 %; $p < 0,01$), а також гепатомегалію (54,5 % проти 27,3 %; $p < 0,05$). Натомість, у дорослих хворих вірогідно частіше, ніж у підлітків, спостерігалися астеновегетативний (50,0 % проти 13,6 %; $p < 0,01$) та артралгічний (36,4 % проти 4,5 %; $p < 0,01$) синдроми.

Катамнестичне спостереження за 51 хворим із 63 протягом 6 місяців після лікування показало, що 21 пацієнт (41,2 %) одужав, у 15 осіб (29,4 %) через 1-1,5 місяці виник рецидив хвороби (11 підлітків та 4 дорослих). Клініка рецидиву загалом повторювала клініку гострої EBV-інфекції, але в більш легкій формі. Ще у 15 осіб (29,4 %) симптоми хвороби утримувалися протягом періоду спостереження (6 підлітків та 9 дорослих): періодично виникала субфебрильна температура в 11 хворих, астеновегетативний синдром - у 10 осіб, шийний

лімфаденіт - у 10 пацієнтів, гепатомегалія - у 8 хворих, спленомегалія - у 9 хворих, артралгічний синдром - у 5 хворих.

Виявлена пряма кореляція між ступенем тяжкості перебігу гострої EBV-інфекції і частотою виникнення несприятливого перебігу (рецидивів і хронізації) як у підлітків ($r_s=0,59$; $p<0,01$), так і у дорослих ($r_s=0,60$; $p<0,01$).

Доведено, що частіше одужували ті хворі, у яких був середньотяжкий перебіг гострої EBV-інфекції, ніж тяжкий (підлітки - відповідно 66,7 % проти 23,5 %, $p<0,05$ та дорослі - 57 % проти 12,5 %, $p<0,05$).

Дослідження рівня цитокінів сироватки крові окремо у хворих, які одужали (1 група) і у хворих, у яких в подальшому виникали рецидиви або хронізація (2 група) свідчить, що на першому тижні хвороби спостерігається зниження рівня IFN- α у хворих обох дослідних груп, порівняно з аналогічними показниками здорових осіб (Табл. 1).

Таблиця 1

Рівень IFN- α , IL-2, IL-4, IL-10 та їх індексів у сироватці крові хворих на гостру EBV-інфекцію (порівняння між групами, $M \pm m$)

Цитокіни (пг/мл)	1 група	2 група	Контрольна група
	Хворі, які одужали	Хворі з рецидивами і хронізацією	
До лікування	n=19	n=25	n=20
IFN- α	19,90 \pm 1,31	15,46 \pm 0,58 ^{1,2}	21,15 \pm 1,35
IL-2	197,61 \pm 22,96 ¹	461,65 \pm 53,86 ^{1,2}	48,30 \pm 3,58
IL-4	214,64 \pm 22,46 ¹	371,17 \pm 30,42 ^{1,2}	21,85 \pm 0,85
IL-10	253,69 \pm 23,95 ¹	433,55 \pm 33,56 ^{1,2}	35,43 \pm 1,13
IFN- α /IL-4	0,11 \pm 0,01 ¹	0,06 \pm 0,01 ^{1,2}	0,99 \pm 0,07
IFN- α /IL-10	0,09 \pm 0,01 ¹	0,05 \pm 0,01 ^{1,2}	0,60 \pm 0,04
IL-2/IL-4	1,04 \pm 0,13 ¹	1,19 \pm 0,09 ¹	2,30 \pm 0,22
IL-2/IL-10	0,85 \pm 0,11 ¹	1,07 \pm 0,11 ³	1,37 \pm 0,09
Через 6 міс.	n=13	n=15	n=20
IFN- α	76,03 \pm 6,87 ¹	111,67 \pm 7,21 ^{1,2}	21,15 \pm 1,35
IL-2	122,04 \pm 13,77 ¹	249,83 \pm 30,46 ^{1,2}	48,30 \pm 3,58
IL-4	134,55 \pm 9,47 ¹	224,34 \pm 20,48 ^{1,2}	21,85 \pm 0,85
IL-10	179,18 \pm 25,62	267,16 \pm 22,49 ^{1,4}	35,43 \pm 1,13
IFN- α /IL-4	0,59 \pm 0,06 ¹	0,53 \pm 0,03 ¹	0,99 \pm 0,07
IFN- α /IL-10	0,50 \pm 0,07	0,47 \pm 0,06 ³	0,60 \pm 0,04
IL-2/IL-4	0,91 \pm 0,08 ¹	1,11 \pm 0,13 ¹	2,30 \pm 0,22
IL-2/IL-10	0,77 \pm 0,07 ¹	1,04 \pm 0,16	1,37 \pm 0,09

Примітки: попарне порівняння за критерієм Ньюмена-Кейлса. При порівнянні груп між собою враховувалися усі пацієнти, у т.ч. ті, у кого даних по другій часовій точці (через 6 міс.) не було.

¹ - $p<0,01$, порівняно з контрольною групою;

² - $p<0,01$, порівняно з 1-ю групою;

³ - $p<0,05$, порівняно з контрольною групою;

⁴ - $p<0,05$, порівняно з 1-ю групою.

Якщо в осіб контрольної групи рівень IFN- α сягав (21,15 \pm 1,35) пг/мл, то у хворих 1-ї групи його рівень знизився до (19,9 \pm 1,31) пг/мл ($p>0,05$), а у хворих 2-ї групи зниження концентрації IFN- α було ще більш значущим - (15,46 \pm 0,58) пг/мл ($p<0,01$). Різниця між рівнем IFN- α у хворих 1-ї та 2-ї групи є також вірогідною ($p<0,01$).

Очевидно, що у хворих із несприятливим перебігом гострої EBV-інфекції, який в подальшому супроводжувався рецидивами або хронізацією, на першому тижні хвороби спостерігається вагомий дефіцит синтезу IFN- α , що є відображенням недостатності реакцій клітинного противірусного імунітету, сприяє пролонгації персистенції EBV, а відтак прогресивному перебігу інфекційного процесу. Через 6 місяців у хворих обох груп виявлене стрімке зростання концентрації IFN- α , рівень якого значно перевищує аналогічні показники контрольної групи ($p<0,01$). Проте концентрація IFN- α у хворих 2-ї групи (111,67 \pm 7,21 пг/мл) є вірогідно вищою, порівняно з показниками хворих 1-ї групи (76,03 \pm 6,87 пг/мл, $p<0,01$). Наявність

високого рівня IFN- α у хворих із рецидивами і хронізацією (2-а група) через 6 місяців від початку хвороби свідчить про переважання реакцій клітинного, в тому числі протівірусного, імунітету, а відтак пролонгацію процесів імунного запалення і ризик виникнення лімфопроліферативних процесів.

Динаміка іншого прозапального цитокіну - IL-2 - була діаметрально протилежною. На першому тижні хвороби його рівень як у хворих 1-ї групи ($197,61 \pm 22,96$ пг/мл), так і 2-ї групи ($461,65 \pm 53,86$ пг/мл) був значно вищим, порівняно з рівнем здорових осіб ($48,30 \pm 3,58$ пг/мл, $p < 0,01$). Різниця між показниками 1-ї та 2-ї групи є також вірогідною ($p < 0,01$). Через 6 місяців рівень IL-2 знижувався у хворих обох груп, хоча залишився помітно вищим, порівняно з показниками здорових осіб, особливо у хворих 2-ї групи ($p < 0,01$).

Схожою до динаміки IL-2 була динаміка антизапальних цитокінів IL-4 та IL-10 - значно вищий їх рівень на першому тижні хвороби у пацієнтів обох дослідних груп, порівняно з показниками здорових осіб ($p < 0,01$), із подальшим зниженням концентрації до 6 місяця хвороби. Причому у хворих 2-ї групи рівень антизапальних цитокінів був вірогідно вищим, порівняно з хворими 1-ї групи, як на першому тижні хвороби, так і через 6 місяців ($p < 0,01$).

Відомо, що для з'ясування характеру імунної відповіді більш інформативним, ніж визначення рівня окремих цитокінів, є оцінка їх співвідношення - індексів IFN- α /IL-4 та IFN- α /IL-10, які характеризують баланс клітинних та антитілозалежних факторів імунітету в ході розвитку інфекційного процесу.

Отримані дані свідчать, що у хворих обох дослідних груп на першому тижні хвороби індекс IFN- α /IL-4 був значно нижчим (1-а група - $0,11 \pm 0,01$, 2-а група - тільки $0,06 \pm 0,01$), порівняно з аналогічним співвідношенням у здорових ($0,99 \pm 0,07$; $p < 0,01$). Крім того, значення індексу IFN- α /IL-4 у хворих 2-ї групи було вірогідно нижчим, порівняно з аналогічним показником 1-ї групи ($p < 0,01$). Через 6 місяців у хворих обох дослідних груп значення індексу IFN- α /IL-4 зростає, проте залишається вірогідно нижчим, порівняно з індексом здорових осіб ($p < 0,01$). Аналогічна динаміка характерна і для індексу IFN- α /IL-10.

Кореляційний аналіз рівня окремих цитокінів на початку хвороби у пацієнтів на гостру EBV-інфекцію і ризику несприятливого перебігу хвороби в подальшому (рецидивів або хронізації) дозволив виявити низку закономірностей. Спостерігається пряма кореляція між рівнем IL-2 на початку хвороби і ризиком несприятливого перебігу хвороби, причому вона виявляється як у підлітків ($r_s = 0,87$, $p < 0,01$), так і дорослих ($r_s = 0,57$, $p < 0,01$). Виявлена пряма кореляція між ризиком несприятливого перебігу гострої EBV-інфекції та кількістю цитокінів: IL-4 - для підлітків $r_s = 0,48$, $p < 0,05$; для дорослих $r_s = 0,59$, $p < 0,01$; IL-10 - для підлітків $r_s = 0,7$, $p < 0,01$; для дорослих $r_s = 0,51$, $p < 0,05$. Спостерігається також тенденція до зворотної кореляції між рівнем IFN- α на початку хвороби і ризиком рецидивів та хронізації в подальшому, проте нам не вдалося підтвердити статистичну значущість виявленої кореляції ($r_s = -0,22$, $p > 0,05$).

Оскільки у хворих на гостру EBV-інфекцію, які одужали (1 група), і у хворих, в яких у подальшому спостерігалися рецидиви або хронізація (2 група), суттєво відрізнявся рівень окремих цитокінів на початку хвороби, нами створено спосіб прогнозування ризику несприятливого перебігу хвороби. За допомогою послідовного аналізу Вальда визначено "порогові" точки для оцінювання рівня цитокінів IFN- α , IL-2, IL-10 та індексу IFN- α /IL-10 на початку хвороби, які є предикторами рецидивів або хронізації хвороби (Табл. 2).

Для IFN- α "пороговою" точкою визначено рівень 14 пг/мл у підлітків та 17 пг/мл у дорослих, для IL-2 - відповідно 240 пг/мл та 400 пг/мл, для IL-10-500 пг/мл та 400 пг/мл і для індексу IFN- α /IL-10-0,05 та 0,07.

Діагностичний коефіцієнт для кожного предиктора представлений у балах, окремо для підлітків і для дорослих. У випадку, якщо величина аналізованих показників у хворого на гостру EBV-інфекцію при поступленні є відмінною (вищою або нижчою) від "порогових" точок, можна з високою ймовірністю передбачати ризик виникнення несприятливого перебігу хвороби або очікувати повне одужання. Була розрахована чутливість і специфічність методу для кожного з параметрів.

Модель багатофакторного аналізу передбачає сумування діагностичних коефіцієнтів кожного з параметрів, представлених у балах. Ризик хронізації є високим у випадку суми балів, більшої від 0. Для моделі прогнозування несприятливого перебігу хвороби першорядне значення має чутливість методу, що дає змогу охопити спостереженням максимальну кількість хворих із ризиком рецидивів або хронізації в майбутньому. Тому для практичного використання ми рекомендуємо обмежитися визначенням індексу IFN- α /IL-10 на початку хвороби (для підлітків чутливість 83,3 %, специфічність 70,0 %; для дорослих - відповідно 76,9 % і 88,9 %).

Таблиця 2

Співвідношення кількості хворих на гостру EBV-інфекцію залежно від рівня цитокінів IFN- α , IL-2, IL-10 та індексу IFN- /IL-10 на початку хвороби

		"Порогові" точки (пг/мл)	1 група	2 група	Бал	Чутливість, %	Специфічність, %	P
			Хворі, які одужали (n=19)	Хворі з рецидивами і хронізацією (n=25)				
IFN-α	Підлітки	<14	0	6	9	50,0 %	100,0 %	<0,05
		≥14	10	6	-3			
	Дорослі	<17	1	8	7,5	66,7 %	88,9 %	<0,05
		≥17	8	5	-3,5			
IL-2	Підлітки	<240	10	5	-4	58,0 %	100,0 %	<0,05
		≥240	0	7	9			
	Дорослі	<400	8	4	-4,5	69,2 %	88,9 %	<0,05
		≥400	1	9	9			
IL-10	Підлітки	<500	10	5	-4	58,0 %	100,0 %	<0,05
		≥500	0	7	9			
	Дорослі	<400	7	3	-5,5	76,9 %	77,8 %	<0,05
		≥400	2	10	5,5			
IFN-α/IL-10	Підлітки	<0,05	3	10	4,5	83,3 %	70,0 %	<0,05
		≥0,05	7	2	-6			
	Дорослі	<0,07	1	10	8,5	76,9 %	88,9 %	<0,05
		≥0,07	8	3	-6			

Примітка: значущість різниці визначалася за допомогою двостороннього критерію Фішера.

Таким чином, у підлітків ризик рецидивів і хронізації є високим, якщо на початку хвороби індекс IFN- α /IL-10 є меншим 0,05, а у дорослих - меншим 0,07.

5 Отримані дані свідчать, що дисбаланс у системі цитокінового регуляторного ланцюга є ключовою ланкою імунних порушень при хронічній EBV-інфекції, а незбалансованість продукції цитокінів Th-1 і Th-2 відіграє важливу роль в імунопатогенезі хронізації та прогресуванні EBV-інфекції.

10 Таким чином, запропонований спосіб прогнозування несприятливого перебігу EBV-інфекції базується на оцінці спектру і рівня цитокінів, які визначають на самому початку гострого інфекційного процесу і які відображають індивідуальний тип імунної відповіді та дозволяють оцінювати на ранніх етапах хвороби, вже з 1-го - 2-го дня госпіталізації, подальший хід розвитку хвороби.

15 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб прогнозування несприятливого перебігу Епштейна-Барр вірусної інфекції, що включає проведення лабораторних досліджень та визначення прогностичних показників, який **відрізняється** тим, що на ранніх термінах хвороби (1-2 день від початку госпіталізації хворого) методом імуноферментного аналізу визначають комплекс сироваткових концентрацій прозапальних (α -інтерферон, інтерлейкін-2) та антизапальних (інтерлейкін-4, інтерлейкін-10) цитокінів, встановлюють їх рівні в крові, обчислюють індекс цитокінів α -інтерферон та інтерлейкін-10 і прогнозують розвиток рецидивуючого і хронічного перебігу EBV-інфекції за визначеними показниками.

25 2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що ризик рецидивів і хронізації є високим, якщо на початку хвороби "пороговий" рівень α -інтерферону становить 14 пг/мл у підлітків та 17 пг/мл у дорослих, інтерлейкіну-2 - відповідно 240 пг/мл та 400 пг/мл, інтерлейкіну-10 - відповідно 500 пг/мл та 400 пг/мл, а індекс цитокінів α -інтерферон та інтерлейкін-10 у підлітків є меншим 0,05, а у дорослих - меншим 0,07.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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