



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79540** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61B 5/00
G01N 33/53 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2012 12298</p> <p>(22) Дата подання заявки: 29.10.2012</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.04.2013</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2013, Бюл.№ 8</p>	<p>(72) Винахідник(и): Супруненко Сергій Миколайович (UA), Ляховський Віталій Іванович (UA), Полторапавлов Володимир Анатолійович (UA), Ляховський Вячеслав Іванович (UA), Матьоха Олександр Петрович (UA), Вахненко Андрій Вікторович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): Супруненко Сергій Миколайович, вул. Короленка, 16, кв. 8, м. Полтава, 36024 (UA), Ляховський Віталій Іванович, пров. Залізний, 72, кв. 26, м. Полтава, 36016 (UA), Полторапавлов Володимир Анатолійович, вул. Макаренка, 4, кв. 22, м. Полтава, 36004 (UA), Ляховський Вячеслав Іванович, вул. Макаренка, 3а, кв. 4, м. Полтава, 36004 (UA), Матьоха Олександр Петрович, пров. Залізний, 72, кв. 32, м. Полтава, 36016 (UA), Вахненко Андрій Вікторович, вул. Садова, 4а, кв. 11, м. Полтава, 36009 (UA)</p>
---	--

UA 79540 U

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ХАРАКТЕРУ ПЕРЕБІГУ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ I-II ТИПІВ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування характеру перебігу герпетичної інфекції I-II типів включає у себе дослідження в периферичній крові анти- та прозапального факторів герпес-обумовленого запалення. При цьому визначають концентрацію інтерферону гамма (ІНФ-гамма) та фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-альфа) методом твердофазного імуноферментного аналізу до та після введення середньотерапевтичної дози ронколейкіну, і за результатами вимірювань прогнозують сприятливий або ускладнений перебіг захворювання.

Дана корисна модель належить до медицини, а саме до клінічної імунології, інфектології.

Рецидивуючий перебіг герпесвірусної інфекції I та II типів є одним із найбільш резистентних до лікування захворювань сучасної людини. Труднощі терапії цієї патології пов'язані зі складними механізмами імуносупресивного стану пацієнтів - змінами регуляторних функцій імунної системи, що, в свою чергу, пов'язано з порушеннями у взаємозв'язках анти- та прозапальних факторів вірусного запалення. Актуальною проблемою в цьому плані залишається прогнозування особливостей перебігу герпесвірусної інфекції I та II типів для підбору адекватної індивідуальної терапії.

Відомий спосіб використання імунозалежних факторів у прогнозуванні перебігу герпесвірусної інфекції за дослідженням рівнів субпопуляцій В-лімфоцитів, коли при наростанні СД20 та СД40 визначається тяжкий, генералізований перебіг цієї патології (Патент РФ 2341797, МПК G01N 33/53. "Способ прогнозирования генерализованной формы герпесвирусной инфекции". Одокиенко А.Ю., публ. 20.12.2008). Але, на жаль, даний спосіб мало специфічний для характеристики якраз герпетичної інфекції I-II типів.

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб визначення особливостей перебігу та лікування герпетичного ураження за дослідженням рівнів інтерферону-гамма (ІНФ-гамма), фактору некрозу пухлин-альфа (ФНП-альфа); ІЛ-10; ІЛ-4 (Патент України 61838, МПК А61В 5/00; G01N 33/00. "Способ оцінки тяжкості стану і прогнозування при герпесвірусній нейроінфекції з епілептичним синдромом". Казмірчук В.С., Мальцев Д.В., публ. 11.03.2008). Запропонований метод дозволяє виявляти порушення у діяльності Т-хелперів 1 типу та Т-хелпери 2 типу, але не дає можливості прогнозувати особливості перебігу герпетичної інфекції з врахуванням індивідуальних потенціальних можливостей імунної системи організму.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу визначення прогнозу перебігу герпесвірусної інфекції з врахуванням змін рівня ФНП-альфа, а також ІНФ-гамма під впливом імуномодулюючої терапії ронколейкіном, і таким чином підвищити достовірність індивідуального прогнозування. Поставлену задачу вирішують тим, що, згідно з корисною моделлю, в процесі прогнозування сприятливого та несприятливого характеру перебігу герпетичної інфекції досліджують у периферичній крові величини прозапального цитокіну, а також - показники провірусного фактора; представлений метод відрізняється тим, що при цьому визначають концентрацію ТНФ-альфа та ІНФ-гамма методом твердофазного імуноферментного аналізу до та після одноразового введення лікувальної дози ронколейкіну. При суттєвому наростанні рівня ІНФ-гамма (більше 19 %) та зниженні кількості ТНФ-альфа (більше 16 %) прогнозують сприятливий перебіг інфекції, а при відсутності вказаного зменшення концентрації ТНФ-альфа та підвищення рівня ІНФ-гамма прогнозують ускладнений перебіг захворювання.

Спосіб здійснюється наступним чином: при первинному зверненні хворих із ознаками герпетичної інфекції першого-другого типів натщесерце визначають рівень вмісту в периферичній крові ФНП-альфа та ІНФ-гамма. Враховуючи те, що при лікуванні вказаного інфекційно-залежного захворювання показано застосування імуномодулюючих препаратів, хворим вводився ронколейкін в середньотерапевтичній дозі - 250000 МО довенно крапельно. Через 5 годин після першого введення ронколейкіну повторно визначають величини вищевказаних параметрів периферичної крові. У процесі подальшого клінічного спостереження було виявлено, що характерною ознакою подальшого сприятливого перебігу герпетичної інфекції, з клінікою швидкої нормалізації стану є зниження в процесі повторного дослідження кількості ФНП-альфа (більше 16 %) та суттєвого наростання рівня ІНФ-гамма (більше 19 %). Характерною ознакою несприятливого, прогресуючого типу перебігу герпес-вірусної патології є відсутності вказаного суттєвого зниження рівня ТНФ-альфа та підвищення концентрації ІНФ-гамма після введення ронколейкіну.

ФНП-альфа виявляє багато біологічних ефектів, значна частина з яких аналогічна дії ІЛ-1 бета. Тривале перебування ФНП-альфа в кровообігу призводить до виснаження м'язової і жирової тканини (кахексії) і супресії кровотворення. ІНФ-гамма потенціює більшість біологічних ефектів ФНП-альфа. Основними клітинами-продуцентами цього цитокіну є стимулировані бактеріальними шаблонами макрофаги і активовані природні кілери. Слід зазначити, що ФНП-альфа є основним медіатором, який синтезується організмом у відповідь на вторгнення багатьох патогенних факторів. ФНП-альфа вважається одним із центральних регуляторів факторів природженої резистентності.

ІНФ-гамма в основному продукується активованими Т-лімфоцитами та натуральними кілерами, і є важливим прозапальним цитокіном. Продукція гамма-інтерферону запускається при розпізнаванні комплексу антигенного пептиду та молекули гістосумісності (МНС 1 чи 2 класів). ІНФ-гамма також стимулює експресію антигенів головного комплексу гістосумісності, тим самим покращує ефективність презентації антигенів та стимулює їх розпізнавання Т-

лімфоцитами. Продукція гамма-інтерферону натуральними кілерами проходить при їх взаємодії з клітинами-мішенями (пухлин, враженими вірусами) та підсилюється у великому ступені ІЛ-12, який в основному продукується активованими макрофагами та Т-лімфоцитами. Рівень продукції ІНФ-гамма при імунній відповіді в значному ступені визначає домінування основних імунорегулюючих субпопуляцій лімфоцитів - Th1 чи Th2.

Ронколейкін - рекомбінантний інтерлейкін-2 людини (ІЛ-2), структурний і функціональний аналог ендogenous інтерлейкіну-2 (ІЛ-2). Ронколейкін має такий же спектр функціональної активності, що і ІЛ-2. Розчин ронколейкіну містить відповідну кількість рекомбінантного ІЛ-2: 1 мг - 1000000 МО, 0,5 мг - 500000 МО, 0,25 мг - 250000 МО, 0,1 мг - 100000 МО. Ронколейкін компенсує дефіцит ендogenous інтерлейкіну-2, стимулює антивірусну, протигрибкову, антибактеріальну, протипухлинну імунну відповідь. Застосовується в комплексній терапії для імунокорекції патологічних станів, що обумовлені чи супроводжуються ознаками вторинної імуносупресії. Схема застосування при герпесвірусних інфекціях: в/в або п/к 1-2 рази на добу по 0,5-1,0 мг кожен день чи через день на фоні терапії протівірусними препаратами.

Таким чином, прогнозування характеру перебігу герпетичної інфекції І-ІІ типів у результаті різної реакції анти- та прозапальних факторів протівірусного захисту під впливом імуномодулятора комплексної дії ґрунтується на динамічному співставленні клінічних проявів з визначенням змін концентрації ФНП-альфа та ІНФ-гамма.

Приклад 1. Хворий Ж., 36 років, відмітив погіршення загального стану, дрібні пухирчаті висипання на обличчі, папульозно-везикулярні утворення на слизовій оболонці порожнини рота. При первинному обстеженні рівень ФНП-альфа був 92,8 пг/мл та ІНФ-гамма - 46,2 МО/мл. Застосування ронколейкіну привело до зниження рівнів ФНП-альфа на 17,1 % та наростання ІНФ-гамма на 21,4 %.

У даному випадку суттєве підвищення рівня ендogenous ІНФ-гамма, зниження прозапального цитокіна - ФНП-альфа передбачає сприятливий характер перебігу герпесвірусної інфекції. Дійсно, в процесі клінічного спостереження, не зважаючи на розвиток дисемінованих афтозних вистилань у порожнині рота, відмічався сприятливий характер перебігу захворювання, невдовзі хворий повністю одужав, використовуючи загальноприйнятну терапію.

Приклад 2. Хворий Л., 54 років, звернувся з подібною, як у І випадку, клінікою герпетичного гінгівостоматиту, ознаками помірної загальної інтоксикації. При первинному обстеженні рівень ФНП-альфа був 84,2 пг/мл та ІНФ-гамма - 38,6 МО/мл. Після застосування ронколейкіну рівні ФНП-альфа та ІНФ-гамма були практично без змін (відповідно: 86,2 пг/мл та 40,8 МО/мл). Не зважаючи на активну терапію стан хворого погіршувався: розвився виразковий кератокон'юктивіт, хворий був госпіталізований до очного відділення. Тільки після проведення інтенсивної терапії з довшим введенням високих доз вальтрексу, комбінації антивірусних препаратів та глюкокортикостероїдів стан хворого поступово покращився. Таким чином, у даному прикладі виправдалась значимість рекомендованого способу прогнозу несприятливого характеру перебігу герпесвірусної інфекції І та ІІ типу (практично незмінною кількістю тумор-некротизуючого фактору-альфа та інтерферону-гамма після дії ронколейкіну).

Передбачуваний метод прогнозування був апробований на 26 хворих із ознаками герпетичної інфекції І та ІІ типів, у тому числі у 12 осіб із несприятливим характером перебігу захворювання. Клініко-лабораторні, інструментальні критерії ускладненого та неускладненого характеру перебігу герпесвірусної інфекції є референтними для оцінки прогностичної значимості запропонованого способу прогнозування.

Результати апробації:

- прогноз позитивного результату - 85,7 %;

- прогноз негативного результату - 91,7 %.

Розрахункові показники визначались згідно з даними В.В. Власова (Эффективность диагностических исследований. - М., 1988. - С. 224).

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування характеру перебігу герпетичної інфекції І-ІІ типів, що включає у себе дослідження в периферичній крові анти- та прозапального факторів герпес-обумовленого запалення, який **відрізняється** тим, що при цьому визначають концентрацію інтерферону гамма (ІНФ-гамма) та фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-альфа) методом твердофазного імуноферментного аналізу до та після введення середньотерапевтичної дози ронколейкіну; при суттєвому наростанні рівня ІНФ-гамма (більше 19 %) та зниженні кількості ФНП-альфа (більше 16 %) прогнозують сприятливий перебіг інфекції, а при відсутності вказаного зменшення

концентрації ТНФ-альфа та підвищення рівня ІНФ-гамма прогнозують ускладнений перебіг захворювання.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

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