



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: не действует (последнее изменение статуса: 02.07.2021)

Пошлина: Возможность восстановления: нет.

(21)(22) Заявка: [2014101275/15](#), 16.01.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.01.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 16.01.2014

(45) Опубликовано: [20.04.2015](#) Бюл. № 11

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: МОЛОДЦОВА И.А. Факторы риска формирования хронической адено tonsиллярной патологии у дошкольников, проживающих на урбанизированных территориях (эколого-гигиенический аспект). Автореферат. Волгоград. 2009. RU 2483310 C1, 27.05.2013. КАЗЕКО Л.А. Роль матричных металлопротеиназ в развитии заболеваний периодонта. // Военная медицина. 2011, 1(18),

с.109-112. ПАРАЕВ А.В. Клинико-иммунологические нарушения у часто болеющих детей и возможности их коррекции витаминно-минеральным комплексом. Автореферат. Москва. 2009

Адрес для переписки:

634050, г.Томск, Московский тракт, 2, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России отдел ИС и В, Зубаревой Н.Г.

(72) Автор(ы):

Фурманова Елена Александровна (RU),
Нагаева Татьяна Александровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России) (RU)

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЫСОКОГО РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ АДЕНО-ТОНЗИЛЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к способу прогнозирования высокого риска формирования хронической патологии адено-тонзиллярной системы у часто болеющих детей (ЧБД). Сущность способа состоит в том, что определяют уровень интерлейкина-17 и ММР-9 в слюне и при уровне интерлейкина-17 выше 5 пг/мл и уровне ММР-9 выше 10 нг/мл прогнозируют высокий риск формирования хронической патологии адено-тонзиллярной системы у ЧБД. Использование заявленного способа позволяет своевременно определить высокий риск формирования хронической патологии адено-тонзиллярной системы у ЧБД и проводить ранние профилактические мероприятия, направленные на их предотвращение. 4 табл., 2 пр.

Изобретение относится к медицине, а именно к педиатрии, и может быть использовано для прогнозирования высокого риска формирования хронической патологии адено-тонзиллярной системы у часто болеющих детей (ЧБД).

Проблема часто болеющих детей остается высокоактуальной для педиатрии. К 7-8 годам у 40% ЧБД формируются очаги хронической инфекции [1, 3, 4, 5, 20, 16, 12]. Среди механизмов частых ОРЗ (острое респираторное заболевание) наибольшее внимание уделено патологическим изменениям в системе иммунитета [3, 8, 10, 19, 13, 17, 11]. Особый интерес в этом плане представляет исследование уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИЛ-17, активно участвующих в реализации воспалительного процесса при вирусно-бактериальной инфекции [17, 19]. Одним из основных цитокинов является ИЛ-8 [25, 27]. Синтез и секреция нейтрофильных гранулоцитов ИЛ-8 приводит к быстрой амплификации острого воспалительного процесса и хронизации патологического процесса. В литературе имеются работы, в которых изучалось действие ИЛ-17, его роль в формировании воспаления с последующей хронизацией патологии у взрослых людей. ИЛ-17 участвует в

воспалительных процессах в тканях как индуктор освобождения провоспалительных цитокинов. Персистирующая вирусная инфекция способна индуцировать дисбаланс в системе протеолитических ферментов - тканевых матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов. Обширное семейство ММП играют ключевую роль в тканевом ремоделировании, хроническом воспалении [21, 26, 22]. Некоторые исследователи предлагают определять уровень ММП в качестве маркеров воспалительного процесса. До сих пор в литературе нет данных о действии ИЛ-17, 8 на клетки при воспалительном процессе у ЧБД, о влиянии их на активацию соответствующих ММП-2, -9 [9, 14, 15]. Поэтому представляет актуальность проведение дополнительных исследований для изучения особенностей воспалительного процесса у ЧБД посредством оценки уровня провоспалительных цитокинов во взаимосвязи с определением активности ММП, позволяющих сформировать различные группы и категории ЧБД для повышения эффективности их диспансеризации.

Наиболее близким к предлагаемому является способ прогнозирования повышенного риска формирования у детей 3-7 лет хронической отоларингологической патологии, включающий биохимическое исследование слюны [RU 2483310 0,27.05.2013].

Новая техническая задача - наиболее своевременное определение высокого риска формирования хронической патологии адено-тонзиллярной системы у часто болеющих детей для проведения ранних профилактических мероприятий направленных на их предотвращение.

Для решения поставленной задачи в способе прогнозирования высокого риска формирования хронической патологии адено-тонзиллярной системы у часто болеющих детей путем проведения биохимического исследования слюны определяют уровень интерлейкина-17 и ММП-9 и при уровне интерлейкина-17 выше 5 пг/мл и уровня ММП-9 выше 10 нг/мл прогнозируют высокий риск формирования хронической патологии адено-тонзиллярной системы у часто болеющих детей.

Способ осуществляют следующим образом. В период ремиссии производят забор 1-2 мл слюны. Далее определяют уровень интерлейкина-17 и ММП-9 методом иммуноферментного анализа (Егоров А.М., Осипов А.П., Дзантиев Б.Б., Гаврилова Е.М. Теория и практика иммуноферментного анализа. 1991, Москва: Высшая школа) с применением серийно выпускаемого набора реагентов, например, компании БЕСТ. При уровне интерлейкина-17 выше 5 пг/мл и повышении уровня ММП-9 выше 10 нг/мл прогнозируют высокий риск формирования хронической патологии адено-тонзиллярной системы у ЧБД. Таких детей относят к группе риска по развитию хронической патологии адено-тонзиллярной системы.

Интерлейкин-17 (IL-17) представляет собой полученную из Т-клеток провоспалительную молекулу, которая стимулирует эпителиальные, эндотелиальные и фибробластные клетки к выработке других воспалительных цитокинов и хемокинов, включая IL-6, IL-8, G-CSF и MCP-1.

IL-17 также проявляет синергизм с другими цитокинами, включая TNF- α и IL-1 β , дополнительно индуцируя экспрессию хемокинов [31]. IL-17, воздействуя на различные типы клеток, проявляет плеiotропную биологическую активность. IL-17 также способен индуцировать поверхностную экспрессию ICAM-1, пролиферацию Т-клеток, а также рост клеток-предшественников человека CD34⁺ и их дифференцировку в нейтрофилы. Было также установлено, что IL-17 вовлечен в костный метаболизм, и высказано предположение о том, что он играет важную роль в патологических состояниях, характеризующихся наличием активированных Т-клеток и выработкой TNF- α . Таким образом, подобно IL-17 потенциально может давать вклад в патологию воспалительных заболеваний [32].

Основная биологическая функция ММП (тканевые матриксные металлопротеиназы) заключается в удалении компонентов внеклеточного матрикса. Металлопротеазы регулируют действие ростовых факторов: сосудистого эндотелиального фактора роста, рецептора фактора роста фибробластов, эпителиального фактора роста и инсулиноподобного фактора роста. ММП-2,9 способствуют активации трансформирующего фактора роста β , являющегося хемоаттрактантом для моноцитов, высвобождая его из матрикса [23, 17, 24, 26]. Отщепление CD44, опосредованное ММП ассоциировано с клеточной миграцией. Под воздействием протеолиза ММП некоторые компоненты внеклеточного матрикса начинают демонстрировать скрытые биологические функции: так деградация коллагена I-го типа коллагеназами ассоциирована с активизацией остеокластов.

Деградация межклеточного матрикса (ММ) необходима для протекания многих физиологических процессов: эмбриогенеза, морфогенеза, ангиогенеза, инволюции ткани, миграции, адгезии и др. Нарушение регулируемой деградации ММ может приводить к развитию многих патологических состояний.

Прогностические критерии, предложенные на основании изученных данных клинических и экспериментальных исследований

По предложенному способу обследовано 100 часто болеющих детей, которые были разделены на группы:

1 - ЧБД без патологии лор органов (15 детей).

2 - ЧБД, с гипертрофией лимфоидной ткани носоглотки 45 детей (аденоиды 1-2 степени, гипертрофия миндалин 1-2 степени-(2 группа здоровья));

3 - ЧБД, имеющие хроническую адено-тонзиллярную патологию 40 детей (хронический аденоидит, хронический тонзиллит - (3 группа здоровья));

Критерии включения служили:

1) ЧБД (заболеваемость ОРЗ более 5 раз год), в том числе имеющие адено-тонзиллярную патологию.

2) Возраст от 4 до 6 лет.

3) Период ремиссии между ОРЗ не менее 1 мес.

4) Добровольное согласие родителей на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1) Дети, имеющие пороки развития внутренних органов, врожденные нарушения системы иммунитета.

2) Дети, рожденные от матерей ВИЧ+ или инфицированные ВИЧ.

3) Больные дети в острый период респираторной инфекции и при обострении хронической патологии других органов и систем.

4) Дети с отягощенным аллергоанамнезом или имеющие аллергию.

5) Дети, находящиеся в остром периоде адаптации (первые 30 дней) в ДДУ.

После того как дети были разделены на группы, было показано, что 2 группа находится в зоне риска по формированию хронической патологии адено-тонзиллярной системы.

У 39 из 45 детей 2 группы выявлен высокий уровень ИЛ-17 (≥ 5 пг/мл) и высокий уровень ММР-9 (≥ 10 нг/мл), что дало основание отнести их к группе риска развития хронической патологии адено-тонзиллярной системы у ЧБД. Почти у 90% детей из 3 группы ИЛ-17 и ММР-9 были повышены, что доказывает влияние этих цитокинов на развитие хронической патологии. Также дети, относящиеся к 1 группе, имели низкий уровень ИЛ-17, ММР-9 или в норме, что показывает нормальное значение этих цитокинов вне очага хронического воспаления.

Статистический расчет производился по методу Краскела-Уоллиса, а наличие корреляции по методу Спирмена. По методу Краскела-Уоллиса при сравнении групп детей между собой выявлено достоверное отличие 2 и 3 групп от 1 группы здоровых детей для всех цитокинов (Таблицы 2 и 4). По методу Спирмена при сравнении цитокинов (ИЛ-17, ММР-9) со степенью поражения адено-тонзиллярной системы выявлено достоверное различие при продукции в различных группах соответствующих цитокинов (Таблицы 1 и 3).

Пример 1. Ребенок С. Поступил в отделение инфекционно-педиатрическое с жалобами на ТЗ9, насморк. В анализах крови было обнаружено: лейкоцитоз, повышение СОЭ, моноцитоз, анемия 1 степени. В ОАМ без патологии. Объективно: со стороны верхних дыхательных путей было выявлено аденоиды 2 степени, гиперемия зева, в лакунах гнойный налет. Со стороны других органов отклонений не выявлено. Диагноз: лакунарная ангина, неутонченная, средней степени тяжести. Соп: аденоиды 2 степени.

Через 1,5 месяца (в период ремиссии) дополнительно была исследована слюна по предложенному способу. Методом ИФА в слюне определен уровень ИЛ-17 - 12,44 пг/мл (выше 5 пг/мл) и повышенный уровень ММР-9 - 22 нг/мл (норма 10 нг/мл) и ММР-2 - 4 нг/мл (норма 2 нг/мл).

Ребенок, согласно изобретению, отнесен к группе высокого риска по развитию хронической патологии адено-тонзиллярной системы, что и было подтверждено дальнейшим наблюдением за пациентом (через 6 месяцев после проведения обследования, включавшего: ОАК, ОАМ, кал на я/г, копрологию, Б/крови, консультации ЛОР врача, был диагностирован диагноз - хронический тонзиллит, компенсированная форма).

Пример 2. Ребенок П. Поступил в отделение инфекционно-педиатрическое, с жалобами на ТЗ9, насморк. В анализах крови было обнаружено: лейкоцитоз, повышение СОЭ. В ОАМ без патологии. Объективно: со стороны верхних дыхательных путей было выявлено гиперемия зева. Со стороны других органов отклонений не выявлено. Диагноз: ОРЗ, ринофаринготонзиллит. Через 1,5 месяца (в период ремиссии) дополнительно была исследована слюна по предложенному способу. Методом ИФА в слюне определен уровень ИЛ-17 - 3,22 пг/мл (ниже 5 пг/мл) и нормальные значения ММР-9 (1,6 нг/мл и 5 нг/мл соответственно).

Ребенок, согласно изобретению, отнесен к группе низкого риска по развитию хронической патологии адено-тонзиллярной системы, что и было подтверждено дальнейшим наблюдением за пациентом (через 6 месяцев после проведения обследования, включавшего: ОАК, ОАМ, кал на я/г, копрологию, Б/крови, консультации ЛОР врача, был диагностирован диагноз - аденоидит 1 степени)

Применение предлагаемого изобретения позволяет своевременно определить высокий риск формирования хронической патологии адено-тонзиллярной системы у ЧБД и проводить ранние профилактические мероприятия, направленные на их предотвращение.

Источники информации

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов. 1986. С. 45.
2. Богомильский М.Р., Круговская Н.Л. Особенности хронических аденоидитов у детей с атопией // Вестник РГМУ. 2008.
3. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., Мезенцева М.В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях // Цитокины и воспаление. 2004, т. 3, №1, с. 3-6.
4. Железникова Г.Ф., В.В.Иванова. Иммунопатогенез осложненного, затяжного или хронического течения инфекций у детей и подходы к иммунокоррекции // Детские инфекции. 2003, №3, с. 58-61.
5. Запруднов А.М. Клинико-патогенетические аспекты заболеваний органов дыхания у часто болеющих детей. - М., 1996.
6. Заплатников А.Л. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей. Автореф. дисс. д.м.н. - М., 2003.
7. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Часто и длительно болеющие дети; современные возможности иммунореабилитации. Руководство для врачей. - М., 2001.
8. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. - СПб.: ООО Изд-во «Фолиант», 2008. - 552 с.
9. Лазарев В.Н. Хронический тонзиллит: Руководство для врачей. Детская оториноларингология. - М., 2005. - 308 с.
10. Латаш В.Г., Кузнецов СИ. // Медицинская иммунология. 2003. №5-6. С. 577-582.
11. Намазова Л.С. Часто болеющие дети / Л.С Намазова, Р.М. Торшхоева // Материалы для интерактивного семинара. - М., 2005.
12. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. 2002. С. 73.
13. Петров Р.В., Лопухин Ю.М., Чередеев А.Н. и др. Оценка иммунного статуса человека: Методические рекомендации. М. 1984.
14. Плужников М.С., Левин М.Я., Атнашева Р.Р. Показатели местного иммунитета ротоглотки при хроническом декомпенсированном тонзиллите в сочетании с разными формами фарингитов // Российская оториноларингология. - 2003. - №2. - С.176-180.
15. Самоткин М.Б. - Вегетативный статус детей с гиперплазией глоточной миндалины. - Новости оториноларингологии и логопатологии. - 1999 - №1(17) - с. 71-74.
16. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Педиатрия. - 2004. - №1. - С.66-73.
17. Сенцова Т.Б, Ревякина В.А. Современные иммуномодуляторы в практике педиатра // Российский аллергологический журнал. Сб. статей «Часто болеющие дети». Materia medica. М., 2006, с. 41-43.
18. Самсыгина Г.А. Педиатрия 2005; 1: 66-73.
19. Сизякина Л.П., Андреева И.И. Справочник по клинической иммунологии. Ростов-на-Дону, 2005. 448 с.
20. Самсыгина Г.А., Фитилев С.Б., Левин А.М. // Педиатрия. - 2002. - №2. - С.81-86.
21. Хасигов П.З. Роль металлопротеиназ матрикса в развитии диабетической нефропатии / П.З. Хасигов [и др.] // Биохимия. - 2000. - Т.65, №5. - С.613-619.
22. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунология 2001; 4: 4-6.
23. Baker A.B. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities / A. Baker, D. Edwards, G. Murphy // J. Cell Science. - 2002. - Vol.115. - P.3719-3727.
24. Brown D.L. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute coronary syndromes (MIDAS) pilot trial / D.L. Brown [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. - 2004. - Vol.24. - P.733-8.
25. Baggiolini, M, Devald, B, Moser, B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines: CXC and CC chemokines. Adv. Immunol. 1994. 55: 97-179.
26. Bengatta S., Arnould C, Letavernier E. et al. MMP9 and SCF Protect from Apoptosis in Acute Kidney Injury. JASN 2009; 20(4): 787-797.
27. Baggiolini, M., Dewald, B. and Moser, B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines - CXC and CC chemokines // Adv. Immunol. 1994. Vol.55. P.97.
28. Brook I., Shah K. Bacteriology of adenoids and tonsils in children with recurrent adenotonsillitis // Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology. 2001; 110: 844-848.
29. Brandtzaeg P. Immune functions of nasopharyngeal lymphoid tissue // Adv Otorhinolaryngol. 2011; 72: 20-24.
30. Cellular localisation of interleukin-8 and its inducer, tumor necrosis factor-alpha in psoriasis B.J. Nickoloff, G.D. Karabin, C.E.M. Griffiths e.a. // Am.J. Pathol. 1991. Vol.138.

P.129-140.

31. Cranyocyte chemotactic protein / interleukin 8 induces plasma leakage and neutrophil accumulation in rabbit skin / Rampart M, Van Damme J, Zonnekeyn L, e.a. // Am.J. Phatol. 1989. Vol.135. P.21-25.

32. Tenderenda E, Zoch-Zwierz W, Wasilewska A, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 and their tissue inhibitors 1 and 2 in the urine of children with pyelonephritis. Pol Merkur Lekarski. 2009; 27(157): 10-13.

Приложения

Таблица 1

Корреляционная связь между группами ЧБД продукцией ИЛ-17,8 и ММр-2,9

Примечание: $p < 0,050000$ ® достоверное различие

Таблица 2

Сравнение исследуемых групп между собой по методу Краскела-Уоллиса для ММр-2 и 9.

Примечание: $p = 0,00000$ ® достоверное различие с группой здоровых

$p = 0,0155$ ® достоверное различие с группой здоровых

Таблица 3

Корреляционная связь между состоянием лимфоэпителиальной ткани носоглотки у ЧБД на продукцию ИЛ-17, ММр-2,9

Примечание: $p < 0,050000$ ® достоверное различие

Таблица 4

Сравнение исследуемых групп между собой по методу Краскела-Уоллиса для Ил-17 и 8.

Примечание: $p = 0,00000$ ® достоверное различие с группой здоровых

Таблица 1				
Парные вариации	n	Spearman r	t	p-level
Ил-17 и группы	100	0,227474®	2,438831®	0,016349®
Ил-8 и группы	100	0,135910	1,432230	0,154939
ММр-9 и группы	100	0,655588	0,686237	0,494021
ММр-2 и группы	100	0,006424	0,067070	0,946649

Таблица 2			
Группы пациентов	n	MMP-2	MMP-9
Здоровые	15	0,661276	0,530573
Гипертр.,	45	2,237503	5,311241®
			5,082420®
Хр. заб.,	40	2,911708®®	4,849334®
			4,699522®

Таблица 3				
Парные вариации	N	Spearman r	t	p-level
Ил-17 и диагноз	100	0,556651®	6,995651®	0,00000®
ММр-9 и диагноз	100	0,455486®	5,341705®	0,000001®
ММр-2 и диагноз	100	-0,201257®	-2,14507®	0,34167®

Таблица 4			
Группы пациентов	n	Ил-17	Ил-8
Здоровые	15	1,021072	0,536040
Гипертр.,	45	5,529719® 4,167265®	1,224413
Хр. заб.,	40	6,178156® 4,748290®	1,847407

Формула изобретения

Способ прогнозирования высокого риска формирования хронической патологии адено-тонзиллярной системы у часто болеющих детей путем проведения биохимического исследования слюны, отличающийся тем, что определяют уровень интерлейкина-17 и ММр-9 и при уровне интерлейкина-17 выше 5 пг/мл и уровне ММр-9 выше 10 нг/мл прогнозируют высокий риск формирования хронической патологии адено-тонзиллярной системы у часто болеющих детей.

ИЗВЕЩЕНИЯ

ММ4А Досрочное прекращение действия патента из-за неуплаты в установленный срок пошлины за поддержание патента в силе

Дата прекращения действия патента: 17.01.2016

