



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **89770** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61B 10/00**  
**G01N 33/48** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

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

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2013 14936</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Мовчан Ольга Сергіївна (UA),</b> <b>Марушко Юрій Володимирович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>20.12.2013</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.04.2014</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ</b> <b>УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,</b> бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.04.2014, Бюл.№ 8</b>	

**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ЗМІН МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ РОТОГЛОТКИ У ДІТЕЙ**

**(57) Реферат:**

Спосіб діагностики змін місцевого імунітету ротоглотки у дітей передбачає визначення гуморальних факторів імунітету у крові. Імуноферментним методом визначають концентрацію дефензинів-бета 1-3 (HBD 1-3) в ротоглотковому секреті, отримані результати порівнюють з контролем і при зниженні вмісту даного антимікробного пептиду діагностують зміни місцевого імунітету ротоглотки у дітей.

**UA 89770 U**



Корисна модель, що заявляється належить до медицини, а саме до педіатрії і призначена для діагностики змін місцевого імунітету ротоглотки у дітей з частими гострими респіраторними захворюваннями та супутнім хронічним компенсованим тонзилітом або атонічним дерматитом.

Вивчення стану місцевого імунітету у таких дітей надасть змогу підбирати індивідуальні лікувально-профілактичні програми.

На сьогоднішній день повторні респіраторні інфекції залишаються однією з найбільш актуальних проблем педіатрії [2,4,6,7,8,9] і на 76-82 % визначають патологію дитячого віку. За даними світових щорічних оцінок гострих респіраторних захворювань є однією з причин дитячої смертності у всьому світі і забирає життя близько 2 млн. дітей щороку, що складає 10-20 % всіх випадків дитячої смертності. В Україні щороку на гострі респіраторні захворювання хворіє 4,5-5 мільйонів дітей.

На початку 80-х років минулого сторіччя була обґрунтована концепція діти, що часто хворіють (ДЧХ) на гострі респіраторні захворювання. Діти, що часто хворіють є не нозологією, а умовною групою диспансерного спостереження в педіатрії. Критерії включення в групу діти, що часто хворіють - кількість гострих респіраторних захворювань на рік залежно від віку за В.Ю. Альбицким та А.А. Барановим (1986): до 1 року:  $\geq 4$  епізодів, 1-3 роки:  $\geq 6$  епізодів, 3-5 років:  $\geq 5$  епізодів, старше 5 років:  $\geq 4$  епізодів гострих респіраторних захворювань [9].

Згідно рекомендаціям ВООЗ, в групу ДЧХ включають дітей, які перенесли 5 і більше гострих респіраторних захворювань на рік [12, 13]. В практиці Великобританії та США використовують поняття повторних респіраторних захворювань (RTTI-recurrent respiratory tract infections) - при кількості гострих респіраторних захворювань на рік 9 та більше.

Важливо відзначити, що в групу ДЧХ можна включати дітей тільки у випадку, якщо висока частота гострих респіраторних захворювань не пов'язана з стійкими вродженими або набутими патологічними станами (вроджені вади ЛОР-органів, бронхолегеневої системи, первинні імунodefіцити, муковісцидоз та інше).

Група ДЧХ гетерогенна за своїм клінічним складом і для розробки ефективних лікувально-реабілітаційних заходів. Доцільно виділяти окремо ДЧХ з супутньою хронічною патологією ЛОР-органів, зокрема хронічним тонзилітом та алергічними захворюваннями (атонічним дерматитом).

Вивченню системного імунітету ДЧХ присвячено багато робіт як вітчизняних так і зарубіжних авторів, виявлено різноманітні зрушення в системі клітинного і гуморального імунітету. Доведено, що при високій частоті інфекцій імунна система не встигає адекватно реагувати на антигенну стимуляцію, адаптивні механізми виснажуються, за наявності 6-8 епізодів гострих респіраторних захворювань адекватного відновлення функціональних характеристик імунної системи не відбувається [4, 7].

На сьогоднішній день недостатньо приділено уваги вивченню таких важливих факторів локального неспецифічного імунітету слизової респіраторного тракту як антимікробні пептиди, зокрема дефензини. Система антимікробні пептиди, на відміну від механізмів специфічної імунної відповіді, активується одразу після інфікування і реалізує першу лінію проти інфекційного захисту організму [1,3,5].

В літературі відсутні дані щодо дослідження рівня дефензинів в ротоглотковому секреті у здорових дітей, у дітей, які часто хворіють, у ДЧХ на фоні хронічного тонзиліту та atopічного дерматиту.

Дослідженнями останніх років підтверджене ключове значення антимікробні пептиди в реалізації місцевого неспецифічного захисту організму. Дефензини - це катіонні пептиди, збагачені цистеїном, структурно представлені антипаралельною  $\beta$ -складчатістю, яка стабілізована дисульфідними зв'язками.

Серед дефензинів людини виділяють дві родини —  $\alpha$  пептиди нейтрофілів людини (HNP-human neutrophil peptides) та  $\beta$  HBD - (human beta-defensin). Перші  $\alpha$ -дефензини було виділено з азурофільних гранул нейтрофілів в 1980 році, кожному з яких присвоєно порядковий номер 1-4. В 1992-1993 роках в клітинах Пенета було виділено ще два  $\alpha$ -дефензини (Human defensin 5 and 6, відповідно HD5 та HD6). Перші  $\beta$ -дефензини було виділено в 1995 році з діалізату гемофільтрату нирки людини. Існує шість основних типів  $\beta$ -дефензинів HBD1-6 [10, 11].

Дефензини синтезуються в значних кількостях в клітинах і тканинах, які залучені в процеси захисту організму від інфекцій. Дефензини чинять антибактерицидну, віроцидну та фунгіцидну дію, їх антиінфекційна дія не обмежується тільки прямими протимікробними ефектами. Власно дефензини є зв'язуючою ланкою між вродженим (неспецифічним) і набутих (адаптивним, специфічним) імунітетом. Останніми дослідженнями доведено, що дефензини забезпечують антиген-специфічні імунні реакції [1,3,5].

На особливу увагу заслуговують дефензини- $\beta$ , які широко експресуються різноманітними типами епітеліоцитів, в тому числі кератиноцитами, епітеліоцитами респіраторного та урогенітального трактів, ентероцитами товстого кишечника, клітинами рогівки, епітеліоцитами кон'юнктиви.

Враховуючи вищенаведене, для підбору індивідуальних ефективних лікувально-реабілітаційних програм дітям, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання необхідно проводити оцінку факторів місцевого імунітету, зокрема дефензинів- $\beta$  в ротоглотковому секреті.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, вибраний як найближчий аналог [1] є спосіб визначення гуморальних (зокрема дефензинів) факторів імунітету у крові. Даний спосіб є інвазивним і не може широко використовуватись для діагностики у дітей, тим більше, що у більшості ДЧХ аналізи необхідно проводити в динаміці. Крім того, визначення концентрації дефензинів- $\beta$  в сироватці крові не надає інформації про стан місцевого захисту ротоглотки та верхніх дихальних шляхів. Організація дослідження імунітету з показниками крові в амбулаторно-поліклінічних умовах вимагає більших економічних витрат.

В основу корисної моделі поставлено задачу, що полягає у оптимізації профілактики та лікування повторних епізодів гострих респіраторних захворювань у ДЧХ, ДЧХ з хронічним тонзилітом або атонічним дерматитом, шляхом визначення вмісту дефензинів - $\beta$  в ротоглотковому секреті і корекції виявлених змін.

Технічний результат, що досягається, полягає у зниженні частоти гострих респіраторних захворювань, профілактиці ускладнень, покращенні якості диспансеризації ДЧХ.

Основними відмінностями способу, що заявляється є неінвазивність, висока інформативність способу та можливість використання в амбулаторно-поліклінічних закладах.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який передбачає визначення гуморальних (зокрема дефензинів) факторів імунітету у крові, згідно з корисною моделлю, імуноферментним методом визначають концентрацію дефензинів-бета 1-3 (HBD 1-3) в ротоглотковому секреті, отримані результати порівнюють з контролем і при зниженні вмісту даного антимікробного пептиду діагностують зміни місцевого імунітету ротоглотки у дітей.

Запропонований спосіб здійснюється наступним чином.

У дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання для аналізу беруть ротоглотковий секрет, який збирають вранці натще без попереднього ополіскування ротової порожнини, визначають концентрацію дефензинів-бета 1-3 (HBD 1-3) імуноферментним методом (аналізатор Stat Fax 2100, США, реактиви "ВЕКТОР-БЕСТ", РФ).

В групі соматично здорових дітей віком 4-12 років (таблиця), які на гострі респіраторні захворювання хворіють епізодично (ЕХД,  $n=10$ ) встановлений рівень дефензинів- $\beta$ (1-3)- $4,04 \pm 0,6$  мкг/мл, що можна вважати відповідним нормативом. В групі ДЧХ+АД ( $n=17$ ) показник становить  $1,58 \pm 0,2$  мкг/мл, що достовірно нижче, ніж у ЕХД ( $p < 0,05$ ). У ДЧХ з хронічним тонзилітом ( $n=17$ ) вміст дефензинів- $\beta$ 1-3 виявився достовірно вищим, порівняно з ЕХД і склав  $6,64 \pm 0,48$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ). ДЧХ ( $n=20$ ) без супутніх захворювань мали тенденцію до зниження вмісту даного антимікробного пептиду, але статистично не достовірну, відповідно -  $3,05 \pm 0,04$  мкг/мл.

Оцінка місцевого імунітету ротоглотки за вмістом дефензинів- $\beta$  в ротоглотковому секреті у ДЧХ обґрунтовує диференційований підхід в терапії і реабілітації таких дітей. Так, ДЧХ з atopічним дерматитом можуть бути показані місцеві імуномодуючі засоби, ДЧХ з хронічним тонзилітом потрібно проводити місцеву санацію ротоглотки. ДЧХ без супутньої ЛОР та алергічної патології не вимагають специфічної корекції місцевого імунітету.

В період з лютого 2011 року по липень 2012 року в Дитячій поліклініці №1 Святошинського району м. Києва під спостереженням знаходилось 104 пацієнти з групи ДЧХ. З них 54 дитини обстежено запропонованим методом, відповідно 50 дітей - відомим. Підтверджені позитивні результати діагностики запропонованим способом.

Таблиця

Вміст дефензинів- $\beta$  в РГС у дітей різних клінічних груп

Показник	ДЧХ ( $n=20$ )	ДЧХ+АД ( $n=17$ )	ДЧХ+ХТ ( $n=17$ )	ЕХД ( $n=10$ )
Дефензини (мкг/мл)	$3,05 \pm 0,04$	$1,58 \pm 0,2$	$6,64 \pm 0,48$	$4,04 \pm 0,6$

Джерела інформації:

1. Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины / А.Е. Абатуров // Здоровье ребенка - 2012. - № 1 (36) 2012.-С. 139-144.
2. Антипкин Ю.Г. Рецидивирующий бронхит у детей: дискуссионные вопросы / Ю.Г. Антипкин, В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманец // Здоровье Украины. - 2008. - №18. - С. 19-21.
3. Будихина А.С. Дефензины-β: свойства и функции/А.С. Будихина, Б.В. Пинегин / Имунология, аллергология, инфектология. -2008. - №2. - С.31-40.
4. Ершова И.Б. Проблема часто и длительно болеющих детей и методы оптимизации их лечения / И.Б. Ершова, Г.В. Ширина / Здоровье ребенка. - 2008. - №2 (11).- С.59-61.
5. Мамчур В.И. Дефензины — пептиды с антимикробными и противоопухолевыми свойствами /В.И. Мамчур, А.Э. Левых // Болезни и антибиотики. - 2012. - № 2 (7). - С27-29.
6. Майданник В.Г. Сучасні проблеми та перспективи розвитку педіатрії в Україні / В.Г. Майданник // Здоровая Украина. - 2006. - № 19/1 (дополнительный) - С.6-8.
7. Романцов М. Г. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей.- Санкт-Петербург, -2008,-76с.
8. Таточенко В.К. Профилактика вирусных инфекций / В.К. Таточенко // Лечащий врач. - 2006. - №9. - С.62-68.
9. Часто болеющие дети / [Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А., Огнева М.Л.]. - Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2003. -180 с.
10. Чернишова Л.І. Захисна роль місцевого імунітету у профілактиці захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей /Л.І. Чернишова, С.А. Якимович, Б.В. Донської, Л.В. Глазюк/Современная педиатрия. - 2012.-№4(44).-С. 104-107.
11. Шостакович-Корецкая Л.Р. Менеджмент бактериальных респираторных инфекций в ежедневной практике педиатра / Л.Р. Шостакович-Корецкая/Здоровье ребенка. - 2009. - № 5(20). - С.84-87.
12. Aghamohammadi, A. The approach to children with recurrent infections [Text] // A. Aghamohammadi, H. Abolhassani, P. Mohammadnejad, N. Rezaei // Iran J. Allergy Asthma Immunol. - 2012. - Vol. 11 (2). - P. 89-109.
13. Bene, M.C. Ribosomal immunotherapy for recurrent respiratory tract infections in children [Text] / M. C. Bene, G.C. Faure // Paediatr. Drugs. - 2003. - Vol. 5 (4). - P. 223-228.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики змін місцевого імунітету ротоглотки у дітей, що передбачає визначення гуморальних факторів імунітету у крові, який **відрізняється** тим, що імуноферментним методом визначають концентрацію дефензинів-бета 1-3 (HBD 1-3) в ротоглотковому секреті, отримані результати порівнюють з контролем і при зниженні вмісту даного антимікробного пептиду діагностують зміни місцевого імунітету ротоглотки у дітей.

---

Комп'ютерна верстка О. Рябко

---

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