



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90735** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
G01N 33/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 15055	(72) Винахідник(и): Левицька Світлана Анатоліївна (UA), Сидорчук Лариса Петрівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 23.12.2013	(73) Власник(и): БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.06.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2014, Бюл.№ 11	

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПОЛІПОЗНОГО СИНУЇТУ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування перебігу хронічного поліпозного синуїту шляхом генотипування алельного поліморфізму гена IL-1 β (C-511T). Визначають поліморфізм гена IL-4(C-590T) і співвідношення концентрацій IL-1 β та IL-4 в сироватці периферичної венозної крові, а також враховують лабораторні показники при супутній патології, обтяжені сімейний та алергологічний анамнези.

UA 90735 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до оториноларингології і може бути використаний для прогнозування перебігу хронічного поліпозного синуситу у дітей.

Виникнення хронічного гіперпластичного запалення в навколососових синусах, в тому числі назального поліпозу, залежить від багатьох чинників мікроорганізму, макроорганізму, середовища [Lee T.-J. Risk factors for protracted sinusitis in pediatrics after endoscopic sinus surgery /T.-J.Lee, C.-W.Liang, P.-H.Chang, C.-C.Huang //Auris Nasus Larynx. - 2009. - Vol.78, Issue 2. - P. 156-158.]. За походженням фактори ризику можна поділити на генетичні, середовищні, соціальні та біологічні. Фактори ризику можуть бути безпосередньою причиною захворювання або ж впливати на реалізацію причинного фактора [Capron L. What's in a risk factor? "He who strikes the ball" /L.Capron// Diabetes & Metabolism. - 2003. - Vol.29, Issue 1. - P.6-13].

Відомі на сьогодні способи прогнозування перебігу даної патології базуються на визначенні в сироватці крові чи носовому секреті концентрації біологічно активних речовин, таких як імуноглобуліни різних класів [Плужников М.С. с соавт. Моноиммунотерапия при острых гнойных синуситах // Журнал ушных, носовых і горловых хвороб. - Додаток 2. - 1999. - С. 89-93; Пат. 34672 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб імунологічної діагностики хронічного гнійного синуситу / Попович В.І., Васильюк Н.В. - № заяви U200709757 від 30.08.2007; опубл. 26.08.2008, бюл. № 16.], Р-білків [Пат. № 2191389, Российская Федерация, МПК G01N 33/68. Способ оценки эффективности лечения и прогнозирования рецидивов хронических полипозно-гнойных параназальных синуситов / Шагова В.С., Дьячкова С.Я.; Патентообладатель Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко. - № заявки 2001110276/14, от 16.04.2001; Опубл. 20.10.2002] або оптичної густини сечі [Пат. 13671 Україна, МПК А61К 38/54, G01N 33/551. Спосіб прогнозування тяжкості перебігу патологічного процесу у хворих на поліпозний риносинусит / Заболотний Д.І., Яремчук С.Е., Зульфигаров О.С. - № заяви u200509422 від 07.10.2005; опубл. 17.04.2006, бюл. № 4].

Аналогом даної корисної моделі є спосіб прогнозування рецидивів хронічних синуситів [Пат. № 2191389, Российская Федерация, МПК G01N 33/68. Способ оценки эффективности лечения и прогнозирования рецидивов хронических полипозно-гнойных параназальных синуситов / Шагова В.С., Дьячкова С.Я.; Патентообладатель Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко. - № заявки 2001110276/14, от 16.04.2001; Опубл. 20.10.2002], згідно з котрим прогноз перебігу хронічного синуситу робиться на підставі вирахування \log_2 титру Р-білка в крові, взятій з середньої носової раковини.

Недоліками аналога є інвазивність описаної методики, необхідність наявності висококваліфікованого отоларинголога, ендоскопічного оснащення для проведення як ринологічних операцій, так і забору крові з середньої носової раковини. Інвазивність і болючість такої процедури робить її здійснення у дітей можливою тільки під загальним знечуденням, що обмежує можливість використання даного способу в педіатричній практиці. При даному способі не враховується індивідуальні, генетично детерміновані особливості перебігу запального процесу в верхніх дихальних шляхах.

Прототипом даної корисної моделі є спосіб прогнозування ефективності лікування хронічного гнійного синуситу [Пат. №23 79050, Российская Федерация, МПК А61К38/20, А61Р11/00. Способ прогнозирования эффективности лечения хронического гнойного риносинусита / Тимчук Л.Э., Янов Ю.К., Симбирцев А.С., Конусова В.Г., Семенюк Д.Ю.; Патентообладатель - Федеральное государственное учреждение "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Федерального агентства по высокотехнологической медицинской помощи" (СПб НИИ ЛОР Росмедтехнологий) Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко. - № заявки 2008115387/14, от 10.04.2008].

Згідно з прототипом прогнозування ефективності лікування хронічного синуситу проводять на підставі генотипування алельного поліморфізму гена інтерлейкіну-1 β . При наявності у хворого генетично детермінованої низької продукції інтерлейкіну-1 β прогнозують підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів за рахунок зростання рівня інтерлейкіну-8 і гарантують високу ефективність лікування.

Недоліками прототипу є врахування генетично детермінованої низької чи високої продукції тільки прозапального інтерлейкіну, в той час як не враховується рівень продукції протизапальних інтерлейкінів і, відповідно, баланс між про- і протизапальними цитокінами. Окрім того, не враховується наявність у пацієнта інших факторів ризику (супутня патологія, обтяжений анамнез тощо), які можуть впливати як на перебіг захворювання.

В основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалити прогнозування перебігу хронічного поліпозного синуситу у дітей шляхом визначення поліморфізму генів IL-1 β (C-511T) і IL-4(C-590T), інших клінічних і лабораторних чинників ризику (атопічного дерматиту, еозинофілії

периферичної крові, підвищення концентрації імуноглобуліну Е, наявності у батьків хронічних захворювань верхніх дихальних шляхів) для забезпечення покращання реабілітаційних заходів у дітей із назальним поліпозом та зменшення частоти рецидивів.

Для вирішення поставленої задачі згідно з корисної моделі проводиться визначення поліморфізмів генів IL-1 β (C-511T) і IL-4(C-590T), визначається співвідношення концентрацій IL-1 β та IL-4 в сироватці периферичної венозної крові, встановлюється наявність такої супутньої патології, як атопічний дерматит, лабораторні ознаки обтяженого алергологічного анамнезу у вигляді еозинофілії периферичної крові та підвищення концентрації імуноглобуліну Е, а також визначається наявність хронічних захворювань верхніх дихальних шляхів у батьків пацієнта.

Ознаки корисної моделі:

1. Визначення високо- і низькопродукуючих варіантів генотипів за поліморфними варіантами генів IL-1 β (C-511T) і IL-4(C-590T) у дітей із дебютом назального поліпозу.

2. Визначення рівня продукції IL-1 β та IL-4 лімфоцитами периферичної крові.

3. Визначення показників супутньої патології та обтяженого алергологічного анамнезу (атопічний дерматит, еозинофілія периферичної крові, підвищення концентрації імуноглобуліну Е).

4. Прогнозування перебігу хронічного поліпозного синуситу з урахуванням впливу предикторів згідно з рівнянням регресії:

$$Y = \exp(-0,33 - 2,61x_1 + 1,73x_2 - 0,38x_3 + 3,57x_4 + 1,18x_5 - 0,37x_6) /$$

$$1 + \exp(-0,33 - 2,61x_1 + 1,73x_2 - 0,38x_3 + 3,57x_4 + 1,18x_5 - 0,37x_6),$$

де x_1 - наявність мутації в промоторній зоні гена IL-4(C-590T),

x_2 - значення співвідношення IL-1 β /IL-4,

x_3 - хронічні захворювання верхніх дихальних шляхів у батьків,

x_4 - атопічний дерматит,

x_5 - еозинофілія периферичної крові,

x_6 - підвищена концентрація імуноглобуліну Е.

Спільні ознаки прототипу та корисної моделі: для прогнозування перебігу хронічного гіперпластичного запального процесу в навколососових пазухах визначають носіїв генетично детермінованої високої та низькою продукції інтерлейкінів шляхом ідентифікації поліморфізму промоторних зон відповідних генів.

Проте, на відміну від прототипу, у корисній моделі, що пропонується, враховується генетична детермінованість продукції не тільки прозапального цитокіна IL-1 β , але й протизапального IL-4, що дає змогу врахувати спадково визначений баланс між про- і протизапальними інтерлейкінами.

Окрім того, у запропонованому способі прогнозування враховуються інші предиктори ризику (показники супутньої патології, обтяжений сімейний та алергологічний анамнези).

Таблиця

Порівняння корисної моделі і прототипу

Ознака	Корисна модель	Прототип
Визначення поліморфізму гена IL-1 β (C-511T),	+	+
Визначення поліморфізму гена IL-4(C-590T),	+	
Визначення концентрації IL-1 β	+	+
Визначення концентрації IL-4	+	-
Визначення концентрації IL-8	-	+
Визначення співвідношення між про-і протизапальними цитокінами	+	
Визначення показників супутньої патології і обтяженого сімейного та алергологічного анамнезів	+	

Теоретичними передумовами здійснення корисної моделі є накопичення в науковій літературі доказів щодо можливої ролі генетичної детермінанти в розвитку хронічних синуситів у дітей (обтяжений сімейний анамнез, результати досліджень близнюків, прояви хронічного синуситу при муковісцерозі і синдромі Картагенера). Враховуючи значення імунного компонента в розвитку хронічного запального процесу в верхніх дихальних шляхах, в основі розвитку характеру хронічного запалення може бути генетично детермінований дисбаланс продукції прозапальних і протизапальних цитокінів, а саме поліморфізм промоторних ділянок відповідних

генів, який зумовлює рівень експресії кодованого протеїну. Для корисної моделі вибрані два інтерлейкіни: прозапальний IL-1 β і протизапальний IL-4.

Корисна модель здійснюється наступним чином: при дебюті назального поліпозу у дитини визначається наявність показників супутньої патології та обтяженого алергологічного анамнезу (атопічний дерматит, еозинофілія периферичної крові, підвищення концентрації імуноглобуліну Е), а також наявність у батьків дитини хронічних запальних захворювань верхніх дихальних шляхів. Визначаються рівні IL-1 β і IL-4 в сироватці периферичної венозної крові та вираховується їх співвідношення, визначається поліморфізм промоторних зон генів IL-1 β (C-511T) і IL-4(C-590T).

Вираховується ймовірність важкого перебігу хронічного поліпозного синуситу у дитини за рівнянням регресії:

$$Y = \exp(-0,33 - 2,61x_1 + 1,73x_2 - 0,38x_3 + 3,57x_4 + 1,18x_5 - 0,37x_6) / (1 + \exp(-0,33 - 2,61x_1 + 1,73x_2 - 0,38x_3 + 3,57x_4 + 1,18x_5 - 0,37x_6)),$$

де x_1 - наявність мутації в промоторній зоні гена IL-4(C-590T),

x_2 - значення співвідношення IL-1 β /IL-4,

x_3 - хронічні захворювання верхніх дихальних шляхів у батьків,

x_4 - атонічний дерматит,

x_5 - еозинофілія периферичної крові,

x_6 - підвищена концентрація імуноглобуліну Е.

Приклад

Дитина Н., 13 років, госпіталізована на стаціонарне лікування в ЛОР-відділення з приводу двобічного хронічного поліпозного етмоїдиту в стадії загострення. З анамнезу відомо, що назальний поліпоз діагностовано вперше. При вивченні анамнестичних даних встановлено алергічне ураження шкіри у вигляді атопічного дерматиту, котрим дитина страждає з 6 місяців життя. У батька пацієнта діагностовано хронічний гнійно-поліпозний синусит та викривлення носової перегородки з порушенням носового дихання, що потребував проведення оперативних втручань три роки тому (двостороння ендоназальна гайморотомія, ендоназальна етмоїдосфенотомія, ептопластика). При визначенні концентрації інтерлейкінів встановлено: рівень IL-1 β - 84,2 пг/мл, рівень IL-4-73,4 пг/мл, співвідношення IL-1 β /IL-4-1,14. У дитини виявили цитозин в 511 позиції промотора гена IL-1 β (СС-гомозигота). Ідентифіковано гетерозиготний варіант генотипу за поліморфізмом гена IL-4(C-590T).

Згідно з прототипом, дитина належить до носіїв поліморфного варіанта генотипу (СС-гомозигота за поліморфізмом C-51 ТТ промотора гена IL-1 β) із спадково детермінованою низькою продукцією IL-1 β , а отже, з низькою ймовірністю тяжкого перебігу хронічного поліпозного синуситу і високою ефективністю лікування. Проте, врахування інших предикторів, дало змогу отримати інший прогноз.

Підставляючи отримані дані в рівнянні регресії, отримуємо:

$$Y = \exp(-0,33 - 2,61 + 1,73 \cdot 1,14 - 0,38 + 3,57 + 1,18 - 0,37) / (1 + \exp(-0,33 - 2,61 + 1,73 \cdot 0,73 - 0,38 + 3,57 + 1,18 - 0,37)) = 0,95.$$

Згідно з рівнянням регресії отримуємо високий ризик розвитку рецидиву хронічного поліпозного процесу в навколоносових пазухах. Спостереження за дитиною дало змогу засвідчити рецидив назального поліпозу вже через 7 місяців після лікування.

Технічний результат: забезпечення покращання реабілітаційних заходів у дітей із поліпозними синуситами та зменшення рецидивів хронічних поліпозних синуситів у дітей.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування перебігу хронічного поліпозного синуситу шляхом генотипування алельного поліморфізму гена IL-1 β (C-511T), який **відрізняється** тим, що визначають поліморфізм гена IL-4(C-590T) і співвідношення концентрацій IL-1 β та IL-4 в сироватці периферичної венозної крові, а також враховують лабораторні показники при супутній патології, обтяжені сімейний та алергологічний анамнези.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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