



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101880** (13) **U**

(51) МПК (2015.01)

A61B 8/02 (2006.01)

A61B 5/00

G01N 33/50 (2006.01)

A61P 37/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 01797**

(22) Дата подання заявки: **02.03.2015**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **12.10.2015**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **12.10.2015, Бюл.№ 19**

(72) Винахідник(и):

**Матейко Галина Богданівна (UA),
Пилюк Ірина Ігорівна (UA)**

(73) Власник(и):

**Матейко Галина Богданівна,
вул. Василя Симоненка, 26, кв. 70, м. Івано-
Франківськ, 76010 (UA),
Пилюк Ірина Ігорівна,
вул. Василя Симоненка, 13, кв. 8, м. Івано-
Франківськ, 76006 (UA)**

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ, ЯКІ ЧАСТО ХВОРІЮТЬ НА ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання, включає визначення показників імунного статусу, визначають в 1-2 день хвороби методом імуноферментного аналізу показники сироваткових концентрацій прозапального ІЛ-2, протизапального ІЛ-4, співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4, концентрацію β 2-МГ і при виявленні у дитини зниження вмісту ІЛ-2 нижче 220 пг/мл, підвищення рівня ІЛ-4 понад 10 пг/мл, а також зниження показника співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4 нижче 50, зниження вмісту β 2-МГ нижче 3,0 пг/мл роблять висновок про наявність ризику розвитку пневмонії.

UA 101880 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема педіатрії, і стосується методу прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ).

Захворювання органів дихання займають провідне місце у структурі дитячої патології, серед якої близько 85 % становлять ГРЗ [Самсыгина Г.А., 2009; Таточенко В.К., 2010]. За даними різних авторів діти, які часто хворіють на ГРЗ у популяції дитячого населення становлять в середньому 18-20 %, серед них діти дошкільного віку - 40 %, молодшого шкільного віку - 15 % [Careddu P., 2007; Балева Л.С., Коровина Н.А. (ред.), 2006]. Актуальність проблеми ГРЗ у дітей, які часто хворіють, пов'язана з високою частотою їх ускладненого перебігу з розвитком отитів, синуситів та пневмоній (10 % - 30 % випадків). Відмічено прямий зв'язок між частотою госпіталізації дітей з пневмонією і сезонним ростом захворюваності на ГРЗ [Банадига Н.В. Стан клітинного та гуморального імунітету у дітей раннього віку з позалікарняною пневмонією / Н.В. Багадига Т.В. Томашівська // Современная педиатрия. - 2008. - № 2(19). - С. 36-38; Ивардава М.И. Место иммуномодуляторов в лечении острой респираторной инфекции у часто болеющих детей / М.И. Ивардава // Вопросы современной педиатрии. - 2011. - Том 10, № 3. - С. 103-107]. З однієї сторони, часті ГРЗ допомагають формуванню імунітету дитини, з іншої, як показує практика, вони індукують тимчасову імуносупресію, що призводить до формування замкнутого кола "інфекція-імуносупресія-інфекція", сприяючи розвитку захворювань носо-, ротоглотки, бронхів та легень, зокрема пневмонії [Почивалов А.В. Часто болеющие дети и новые возможности иммуномодулирующей терапии / А.В. Почивалов, Е.И. Погорелова // Детские инфекции. - 2010. - № 1. - С. 50-53].

Часті ГРЗ можуть призводити до соціальної дезадаптації дитини внаслідок обмеження можливостей її спілкування з однолітками, формування педагогічних проблем у зв'язку з розвитком замкнутості, порушення психологічного клімату в сім'ї, а в цілому - до зниження якості життя [Банадига Н.В. Стан клітинного та гуморального імунітету у дітей раннього віку з позалікарняною пневмонією / Н.В. Багадига, Т.В. Томашівська // Современная педиатрия. - 2008. - № 2(19). - С. 36-38].

В лікуванні дітей, які часто хворіють на ГРЗ, нерідко безпідставно використовують велику кількість лікарських засобів, у тому числі антибіотиків, нестероїдних протизапальних препаратів, які мають імуносупресивну дію, внаслідок чого посилюється імуносупресія. Висока захворюваність та чималі загальні витрати на лікування ГРЗ, зважаючи на їх поширеність, диктують необхідність розробки не тільки ефективних лікувально-профілактичних заходів, а також методів прогнозування ризику розвитку їх ускладнень, зокрема пневмонії [Костроміна В.П., Речкіна О.О., 2008; Намазова Л.С., 2008; Міністерство охорони здоров'я України, 2010].

Виявлені порушення імунної реактивності у таких дітей дозволяють визначити раціональні підходи до прогнозування ризику розвитку пневмонії.

Існує спосіб прогнозування розвитку ускладнень ГРЗ у дітей шляхом визначення в ранній період захворювання кількості нейтрофілів периферійної крові, які експресують рецептори до Fc γ фрагменту імуноглобуліну G (Fc γ G) в реакції розеткоутворення з еритроцитами барана. У випадку збільшення відсотку нейтрофілів з Fc γ G вище 58 % прогнозують розвиток ускладнень [Патент РФ (11) 2008686 (13) C1(51) 5 G01N 33/53, № 5013265/14 (1994.02.28)].

Недоліками даного способу є вивчення лише нейтрофілів периферійної крові, які експресують рецептори до Fc γ фрагменту імуноглобуліну G (Fc γ G) без врахування показників імунного статусу, нозології ускладнення, що має важливе значення для дітей, які часто хворіють на ГРЗ.

Відомий спосіб прогнозування бактерійних ускладнень грипу і гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) на 1-5 дні захворювання шляхом дослідження у крові абсолютної кількості лейкоцитів, показника резерву фагоцитозу, процентного вмісту нейтрофілів, ліфоцитів, C-4 компонента комплемента, швидкості осідання еритроцитів, кількості циркулюючих імунних комплексів, концентрації фібронектину, імуноглобуліну G, показника лейкоцитарного індексу інтоксикації з врахуванням тривалості лихоманки, наявності супутніх захворювань респіраторного тракту і ЛОР-органів та наступним підсумовуванням діагностичних коефіцієнтів перерахованих показників в послідовності, яка відповідає їх інформативності до моменту досягнення діагностичної межі ± 13 і при її значенні (+13) прогнозують неускладнений перебіг грипу і ГРВІ, а при (-13) можливість розвитку бактерійних ускладнень [Патент РФ 2063039, G01N 33/48, G01N 33/483, № 5068366/14, (14.09.1992), затв. 27.06.1996]. До недоліків вказаного способу належить визначення великої кількості лабораторних показників, а також неможливість використання шкали даних показників у дітей.

Також існує спосіб прогнозування ризику ускладнень ГРВІ у дітей в перші дні захворювання, що включає визначення методом імуноферментного аналізу (ІФА) імунологічних показників

спонтанного та індукованого інтерферону- γ (ІФН- γ) і розрахунок його індексу стимуляції (ІС ІФН- γ) шляхом ділення показників індукованого рівня на спонтанний, розрахунок індексу активації лімфоцитів (ІАЛ ІФН- γ) шляхом ділення показника індукованого інтерферону- γ на абсолютне число лімфоцитів пацієнта. В плазмі крові додатково визначають вміст інтерлейкіну (ІЛ)-10, після чого при ІС ІФН- γ більше 3, ІАЛ ІФН- γ рівному або більше 40, ІЛ-10 від 30 до 60 пг/мл прогнозують сприятливий результат захворювання; при ІС ІФН- γ менше 3, ІАЛ ІФН- γ менше 40, ІЛ-10 від 60 до 100 пг/мл - важкий перебіг захворювання та розвиток ускладнень, що вимагає включення в лікування імуномодуляторів; при ІС ІФН- γ менше 3, ІАЛ ІФН- γ менше 30, ІЛ-10 більше 100 пг/мл прогнозують затяжний перебіг з розвитком бронхолегеневих ускладнень і можливої хронізації патологічного процесу, що вимагає додаткового використання імуномодуючих препаратів [Патент РФ 2424768, G01N 33/53, A61P 37/02, A61P 31/12, A61K 38/19, A61B 5/15, A61M 5/00].

Цей спосіб, вибраний як прототип, є найбільш ефективний з існуючих. До недоліків прототипу належить те, що вибрані критерії не достатньо відображають зміни в клітинній та гуморальній ланках імунітету, а саме співвідношення субпопуляцій лімфоцитів Th1 і Th2 типів, яке визначатиме характер імунної відповіді організму дитини на ГРЗ.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей, які часто хворіють на ГРЗ шляхом лабораторного дослідження в 1-2 день хвороби методом ІФА сироваткових концентрацій прозапального ІЛ-2, протизапального ІЛ-4 та бета-2-мікроглобуліну (β 2-МГ) і при зниженні співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4 та рівня β 2-МГ прогнозують ризик розвитку пневмонії.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з корисною моделлю, у дітей, які часто хворіють на ГРЗ (6 і більше разів на рік), дошкільного та раннього шкільного віку (від 3 до 8 років) визначають рівень у сироватці крові β 2-МГ, ІЛ-2, ІЛ-4 та співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4.

Перевага запропонованого способу полягає в тому, що співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4 дозволяє оцінити формування типу імунної відповіді у дітей, які часто хворіють на ГРЗ, є більш інформативним для прогнозування наслідків хвороби, ніж оцінка рівня кожного цитокіну окремо, що має велике значення для прогнозування ризику розвитку пневмонії. Саме співвідношення даних цитокінів є основною характеристикою Т-клітинної імунної відповіді, від стану якої залежить чи відбудеться швидка елімінація вірусу із організму та виздоровлення від хвороби. Відомо, що у дітей, які часто хворіють на ГРЗ, переважає імунна відповідь Th2 типу. При цьому індукована продукція прозапальних цитокінів недостатня для адекватної відповіді імунної системи, що свідчить про зниження її резервних можливостей і є результатом тривалого та масивного антигенного навантаження на організм дитини [Самсыгіна Г.А. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе / А.Г. Самсыгіна, Г.С. Коваль // Педиатрия. - 2010. - Том 89, № 2. - С. 137-144].

До імунної відповіді залучаються клітини І класу головного комплексу гістосумісності (ГКГ), легкою частиною молекул яких є β 2-МГ. Він бере участь в організації контролю імунітету за антигенним гомеостазом організму, в основі якого лежить феномен "розпізнавання свого", що здійснюється за допомогою універсального механізму асоціації ідентифікованого антигену з молекулами ГКГ. Як відомо, молекули І класу є трансмембранними глікопротеїдами і експресуються практично на всіх клітинах, які містять ядро (лімфоцити, епітеліоцити, гепатоцити) і відображають активність імунопатологічних процесів. Таким чином, до процесу імунної відповіді обов'язково залучаються клітини І класу ГКГ та β 2-МГ у сироватці крові, які є достатньо інформативними серологічними маркерами функціонального стану активації Т-клітинного імунітету [Маврутенков В.В. Діагностичне значення визначення β 2-мікроглобуліну в сироватці крові у хворих із гострими захворюваннями верхніх дихальних шляхів / В.В. Маврутенков // Медичні перспективи. - 2005. - Том X, № 3. - С. 66-68].

Спосіб реалізують таким чином.

У дітей дошкільного та раннього шкільного віку (від 3 до 8 років), які часто хворіють на ГРЗ (6 і більше разів на рік), визначають рівень у сироватці крові ІЛ-2, ІЛ-4, співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4 та концентрацію β 2-МГ. При розробці заявленого способу було обстежено 100 хворих на ГРЗ дітей, рандомізованих за віком, статтю, серед яких пневмонію діагностовано у 60 дітей, а в 40 дітей дане ускладнення не розвинулось. Крім цього обстежено 20 здорових дітей того ж віку.

Отримані показники рівня β 2-МГ, ІЛ-2, ІЛ-4 та їх співвідношення у сироватці крові дозволяють розробити критерії прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей, які часто хворіють на ГРЗ.

На підставі аналізу проведеного лабораторного дослідження вмісту ІЛ-2 в сироватці крові встановлено достовірне зниження його рівня в 1,6 рази у дітей, в яких ГРЗ ускладнилось пневмонією порівняно з дітьми, у яких пневмонія не розвинулась (відповідно $208,27 \pm 25,43$ проти

327,36±51,28 пг/мл, $p<0,05$). Так, рівень ІЛ-2 був відповідно в 2,4 та 1,6 рази нижчий у дітей, в яких ГРЗ ускладнилось пневмонією і у тих, в яких дане ускладнення не розвинулось порівняно із здоровими дітьми (відповідно 208,27±25,43 та 327,36±51,28 проти 512,15±67,20 пг/мл, $p<0,001$, $p<0,05$). При цьому показники ІЛ-2 були нижчими 220 пг/мл у (81,67±5,0) % дітей, в яких ГРЗ ускладнилось пневмонією, та вищими 320 пг/мл у (76,6±5,46) % дітей, в яких дане ускладнення не розвинулось. Частота розвитку пневмонії за відсутності даного показника у дітей з ГРЗ становила відповідно - 18,3±5,0 %.

Вміст ІЛ-4 у сироватці крові дітей, в яких розвинулась пневмонія, був в 1,7 рази вищим порівняно з показником цього цитокіну у дітей, в яких дане ускладнення не розвинулось (відповідно 10,54±0,37 проти 6,05±0,46 пг/мл, $p<0,001$). Концентрація ІЛ-4 у дітей, в яких ГРЗ ускладнилось пневмонією та не ускладнилось, була відповідно в 3,4 та 1,9 рази вищою порівняно з нормою (10,54±0,37 та 6,05±0,46 проти 3,11±0,29 пг/мл, $p<0,001$). Показник рівня ІЛ-4 вище 10 пг/мл реєстрували у (86,6±4,39) % дітей, в яких ГРЗ ускладнилось пневмонією, та нижче 10 пг/мл у (88,3±4,41) % дітей, в яких дане ускладнення не розвинулось. Частота розвитку пневмонії у дітей з ГРЗ за відсутності показника рівня ІЛ-4 вище 10 пг/мл становила відповідно 13,3±2,1 %.

Показник співвідношення ІЛ-4/ІЛ-2 нижче 50 реєстрували у (81,67±5,0) % дітей, в яких ГРЗ ускладнилось пневмонією, та вище 50 у (85,0±4,61) % дітей, в яких ГРЗ не ускладнилось пневмонією. Частота розвитку пневмонії за відсутності показника співвідношення ІЛ-4/ІЛ-2 нижче 20 становила 18,3±5,0 %.

При порівнянні показників вмісту в сироватці крові $\beta 2$ -МГ встановлено зниження його рівня в 1,8 рази у дітей з пневмонією порівняно з дітьми, в яких пневмонія не розвинулась (відповідно 2,89±0,30 проти 5,35±0,53 мкг/мл, $p<0,001$). Концентрація $\beta 2$ -МГ у дітей, в яких розвинулась пневмонія та у тих, в яких не розвинулась була в 2,6 та 1,4 рази нижчою порівняно з нормою (відповідно 2,89±0,30 та 5,35±0,53 проти 7,59±0,73 мкг/мл, $p<0,001$, $p<0,02$). Вміст $\beta 2$ -МГ нижче 3,0 пг/мл виявлено у (85,0±4,61) % дітей, в яких ГРЗ ускладнилось пневмонією та вище 5,0 пг/мл - у (81,6±5,0) % дітей, в яких ГРЗ не ускладнилось. Частота розвитку пневмонії у дітей за відсутності показника вмісту $\beta 2$ -МГ нижче 3,0 пг/мл становила 15,0±4,61 %.

При аналізі змін показників імунного статусу можна оцінити можливість розвитку пневмонії, як ускладнення ГРЗ при використанні крім показників ІЛ-2, ІЛ-4 та їх співвідношення (ІЛ-2/ІЛ-4) ще й показника вмісту $\beta 2$ -МГ. Саме відібране поєднання показників є достатньо інформативним для адекватної оцінки функціонального стану імунної системи дитини. Раніше в такому поєднанні ці показники не використовували.

Отримані дані свідчать, що умовою розвитку ускладнення ГРЗ пневмонією у дітей, які часто хворіють, є недостатня активація Th1 ланки імунітету, про що свідчить зниження рівня ІЛ-2 при посиленій секреції ІЛ-4, що супроводжується зниженням співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4 і вказує на домінування Th2 типу імунної відповіді. Саме недостатність клітинної імунної відповіді, зниження рівня $\beta 2$ -МГ служить маркером імуносупресії, призводить до розвитку пневмонії у дітей, які часто хворіють на ГРЗ і є достатньо інформативними для прогнозування ризику розвитку даного ускладнення. Таким чином, оцінка комплексу імунних показників у дітей, які часто хворіють на ГРЗ в 1-2 дні захворювання дозволяє оцінити з достатнім ступенем точності (до 84,12 %) ризик розвитку пневмонії у дітей. Такий мінімум показників імунітету достатній для адекватної оцінки імунної реакції хворих на ГРЗ дітей.

Спосіб легко здійснюється, не потребує значних затрат часу, дозволяє прогнозувати ризик розвитку пневмонії в ранні терміни ГРЗ, що дає можливість призначити антибіотикотерапію ще до рентгенологічного підтвердження пневмонії у дітей, здійснити цілеспрямовані лікувальні заходи, які забезпечують адекватну тактику ведення хворих. Це дозволить скоротити перебування в стаціонарі і тим самим зменшити затрати на лікування хворого, а також своєчасно призначити імунотропну терапію для профілактики частих ГРЗ, яка сприятиме одночасно профілактиці пневмонії.

Приклад 1.

У хворого Б., 4 роки 5 міс., підвищилась температура тіла до 37,6 °С з'явилися катаральні прояви з боку верхніх дихальних шляхів (риніт, фарингіт). На 2 день захворювання рівень ІЛ-2-154 пг/мл, ІЛ-4-12,5 пг/мл, співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4-12,3, вміст $\beta 2$ -МГ - 2,1 пг/мл. Дані показники дозволили передбачити ризик розвитку пневмонії, яка в подальшому підтвердилась результатами клініко-лабораторного обстеження. Пневмонія розвинулась на 6 день від початку захворювання. Загальний стан хворого погіршився за рахунок наростання проявів інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності. При огляді ЧД-46 за хвилину, відмічали роздування крил носа, втягнення міжреберних проміжків, над- та підключичних ямок в акт дихання. Перкуторно відмічали укорочення легеневого звуку в паравертибральних ділянках.

Аускультативно: на фоні жорсткого дихання вислуховувались крепітуючі, вологі дрібно- та середньоміхурцеві хрипи на всьому протязі легень. За даними рентгенографії ОГК: інфільтративно збагачений легеневий малюнок з множинними вогнищевими тінями зліва в верхній долі та справа в верхній та середній долі легень. Хворий направлений на стаціонарне лікування з діагнозом: негоспітальна двобічна вогнищева пневмонія, ускладнена токсичним синдромом, ступінь тяжкості III, ДН II ступеня.

Приклад 2

Хворий В., 5 років. 8 міс., захворів гостро, захворювання почалось з підвищення температури тіла до 37,9 °С, катаральних проявів з боку верхніх дихальних шляхів (риніт, фарингіт). На 2 день захворювання рівень ІЛ-2 становив 420 пг/мл, ІЛ-4-8,3 пг/мл, співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4-50,60 та β2-МГ- 5,8 пг/мл. Дані показники свідчили про відсутність ризику розвитку пневмонії. Проведений попередній прогноз ризику розвитку пневмонії запропонованим нами способом за результатами клініко-лабораторного обстеження виявився правильним. Хворий отримував противірусну та симптоматичну терапію з приводу ГРЗ, яке перебігало без ускладнень.

Таблиця

Частота (%) розвитку пневмонії за наявності у дітей відповідних показників вмісту ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-2/ІЛ-4, β2-МГ (M±m)

Показник	Здорові діти (n=20)	Характеристика показника		Частота виявленого показника серед обстежених дітей		Частота розвитку пневмонії за відсутності відповідного показника у дітей з ГРЗ (n=60)
		діти, у яких ГРЗ ускладнилось пневмонією (n=60)	діти, у яких ГРЗ не ускладнилось пневмонією (n=40)	діти, у яких ГРЗ ускладнилось пневмонією (n=60)	діти, у яких ГРЗ не ускладнилось пневмонією (n=40)	
ІЛ-2 пг/мл	512,15±67,2	<220	>320	81,6±5,0*	76,6±5,46	18,33±5,0
ІЛ-4 пг/мл	3,11±0,29	>10	<10	88,3±4,14*	86,6±4,39	11,6±4,14
ІЛ-2/ ІЛ-4	164,67±8,6	<50	>50	81,67±5,0*	85,0±4,61	18,3±5,0
β2-мг, пг/мл	7,59±0,73	<3,0	<5,0	85,0±4,61*	81,6±5,0	15,0±4,61

Примітки: * - розходження вірогідне стосовно показника у дітей, в яких ГРЗ ускладнилось пневмонією (p<0,05-0,001).

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування ризику розвитку пневмонії у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання, який включає визначення показників імунного статусу, який **відрізняється** тим, що визначають в 1-2 день хвороби методом імуноферментного аналізу показники сироваткових концентрацій прозапального ІЛ-2, протизапального ІЛ-4, співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4, концентрацію β2-МГ і при виявленні у дитини зниження вмісту ІЛ-2 нижче 220 пг/мл, підвищення рівня ІЛ-4 понад 10 пг/мл, а також зниження показника співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4 нижче 50, зниження вмісту β2-МГ нижче 3,0 пг/мл роблять висновок про наявність ризику розвитку пневмонії.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601