



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **83168** (13) **U**  
(51) МПК (2013.01)  
**A61B 5/00**  
**G01N 33/49** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

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

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2013 03475</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Цимбаліста Ольга Леонтіївна (UA),</b> <b>Гаріджук Людмила Іванівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>21.03.2013</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>27.08.2013</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Цимбаліста Ольга Леонтіївна,</b> вул. Ленкавського, 3, кв. 14, м. Івано-Франківськ, 76000 (UA), <b>Гаріджук Людмила Іванівна,</b> вул. Чорновола, 11-а, кв. 12, м. Івано-Франківськ, 76006 (UA)
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>27.08.2013, Бюл.№ 16</b>	

**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ У ПОЄДНАННІ ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦІТНОЮ АНЕМІЄЮ**

**(57) Реферат:**

Спосіб діагностики запального процесу у дітей раннього віку, хворих на ускладнену негоспітальну пневмонію у поєднанні із залізодефіцитною анемією шляхом використання діагностичних маркерів. Дитині на момент надходження в стаціонар визначають рівень прозапальних (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП $\alpha$ ) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів, СР-білка та протеїнограми в сироватці крові.

**U**  
**83168**  
**UA**



Корисна модель належить до медицини, зокрема до педіатрії, а саме може бути використана як спосіб діагностики запального процесу у дітей раннього віку, хворих на ускладнену негоспітальну пневмонію у поєднанні із залізодефіцитною анемією.

Відомо, що пневмонія залишається однією з актуальних проблем клінічної педіатрії.

Особливої уваги заслуговують випадки перебігу пневмонії (Пн) на тлі обтяженого преморбідного фону чи супутньої патології [1, 2]. При цьому значне місце відводиться цитокинам - низькомолекулярним білкам, біологічна активність яких здійснюється через специфічні рецептори, розміщені на клітинних мембранах. Запальна реакція, що формується з їх участю, служить основою розвитку імунної відповіді [10]. Головним індуктором реакції гострої фази запального процесу є інтерлейкін-6 (IL-6), який стимулює продукцію білків гострої фази, кортикотропіну, диференціювання В-лімфоцитів і синтез імуноглобулінів, зумовлює гарячку. IL-6 мобілізує імунну відповідь організму на бактеріальну агресію [3, 4]. Одне з найважливіших місць в патофізіології гострих легеневих пошкоджень займає IL-8 [12]. Ряд дослідників вважають, що первинним джерелом IL-8 є легені, і його можна використовувати для диференціальної діагностики уражень легень та інших органів [8, 11]. Основним медіатором, який утворюється в організмі у відповідь на виникнення патогенних бактерій, ліпополісахаридів мікробної стінки, є фактор некрозу пухлин альфа (ФНП $\alpha$ ). Останній є одним із центральних регуляторів факторів природного імунітету [13]. Паралельно з активацією системи прозапальних цитокинів включається і система протизапальної відповіді організму. Одним з найважливіших протизапальних цитокинів є інтерлейкін (IL-4), який пригнічує продукцію прозапальних цитокинів [3, 4, 5]. Основна функція IL-4 полягає в посиленні проліферації В-лімфоцитів, переключенні синтезу IgG<sub>1</sub> на IgG<sub>4</sub> і IgE. IL-10 здатний пригнічувати функцію моноцитів, Т-хелперів 1-го типу, знижувати продукцію гама-інтерферону, IL-1, ФНП $\alpha$ , IL-8, а також підвищує проліферацію тканинних базофілів і В-лімфоцитів.

Важливе діагностичне значення має кількісне визначення С-реактивного білка (СРБ), який є білком гострої фази, найбільш чутливим і швидким індикатором ушкодження тканин при запаленні [9]. При ускладнених пневмоніях у дітей раннього віку на перший план шляхів природної детоксикації виступають серйозні зрушення з боку білково-синтетичної функції печінки та інших природних процесів детоксикації організму [9]. Зміни білкових фракцій крові в ранньому віці дають можливість оцінювати в динаміці стан захисних сил організму та вираженість метаболічних змін в організмі дітей [8, 11].

Однак в доступній літературі даних про діагностику запального процесу при ускладненій пневмонії у дітей раннього віку знайдено не було.

Найближчим до способу, що заявляється, є спосіб діагностики тяжкості метаболічних порушень в організмі дітей, хворих на пневмонію на фоні недиференційованої дисплазії сполучної тканини [Патент України № 64710 А61В 1/00, А61В 5/02 (2006.01), А61В 5/0205 (2006.01), А61В 8/02 (2006.01), затв. 10.11.2011 р., Бюл. № 21]. Однак, не вивчався вплив запального процесу на тяжкість перебігу ускладненої пневмонії у поєднанні із залізодефіцитною анемією у дітей раннього віку.

Спосіб, що заявляється, вперше застосовується з метою удосконалення діагностичних критеріїв тяжкості перебігу ускладненої негоспітальної пневмонії у дітей раннього віку у поєднанні із залізодефіцитною анемією.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити діагностичні критерії тяжкості перебігу ускладненої негоспітальної пневмонії у дітей раннього віку у поєднанні із залізодефіцитною анемією шляхом дослідження рівня прозапальних (IL-6, IL-8, ФНП $\alpha$ ) та протизапальних (IL-4, IL-10) цитокинів, СР-білка та протеїнограм у сироватці крові.

Суть корисної моделі полягає в тому, що у всіх дітей, хворих на ускладнену пневмонію на тлі залізодефіцитної анемії при надходженні в стаціонар досліджували рівень про - (IL-6, IL-8, ФНП $\alpha$ ) та протизапальних (IL-4, IL-10) цитокинів, СР-білка, протеїнограм у сироватці крові.

Наявність суттєвих ознак у корисній моделі - достовірне збільшення сироваткових рівнів як прозапальних, так і протизапальних цитокинів у всіх групах хворих дітей, які відповідають ступеню важкості пневмонії і анемічного синдрому, зниження рівня загального білка,  $\gamma$  - глобулінової та паралельно підвищення рівня  $\alpha_2$  - глобулінової фракції ( $p < 0,001$ ), підвищення частоти рівня СРБ у сироватці крові знижується з наростанням ступеня дефіциту заліза.

Спосіб діагностики запального процесу у дітей раннього віку, хворих на ускладнену негоспітальну пневмонію у поєднанні із залізодефіцитною анемією здійснюється наступним чином. Хворий на ускладнену негоспітальну пневмонію у поєднанні із залізодефіцитною анемією дитині на момент надходження в стаціонар визначають рівень прозапальних (IL-6, IL-8, ФНП $\alpha$ ) та протизапальних (IL-4, IL-10) цитокинів, СР-білка та протеїнограм у сироватці крові.

Застосування способу, що заявляється, базується на обстеженні 160 дітей віком від двох місяців до трьох років, хворих на ускладнену негоспітальну пневмонію на тлі залізодефіцитної анемії (ЗДА), які знаходились на стаціонарному лікуванні у педіатрично-діагностичному відділенні Обласної дитячої клінічної лікарні м. Івано-Франківська. Діагностику проводили згідно з сучасними критеріями класифікації пневмонії, а лікування - згідно з наказом МОЗ України № 18 від 13 січня 2005 р. Крім цього, обидві групи дітей розподілені на 4 підгрупи залежно від ступеня тяжкості залізодефіцитної анемії: Ia і IIa - пневмонія без анемії, Ib і IIb, Ic і IIc - поєднання пневмонії з анемією легкого, середнього і важкого ступенів відповідно. Контрольну групу склали 10 практично здорових дітей того ж віку. Тактика щодо діагностики та лікування анемії визначалась згідно протоколу МОЗ України від 10.01.2005 р. № 9.

Отримані результати показали, що вміст ІЛ-6 у 3,6 рази підвищений у дітей, хворих на ускладнену пневмонію без анемії до  $(46,50 \pm 2,12)$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) і надалі збільшується в міру наростання важкості ЗДА: до  $(55,40 \pm 2,88)$  пг/мл - при легкому ступені ( $p < 0,05$ ), до  $(71,35 \pm 3,14)$  пг/мл - при середньому ( $p < 0,001$ ) і до  $(109,4 \pm 3,85)$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) - при важкому ступені ЗДА. Концентрація ІЛ-8 зросла в 4,6 рази у дітей, хворих на УПн без анемії до  $107,96 \pm 1,76$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) і надалі збільшувався в міру наростання важкості ЗДА: до  $112,07 \pm 1,85$  пг/мл - при легкому ступені ( $p < 0,05$ ), до  $130,11 \pm 1,32$  пг/мл - при середньому ( $p < 0,001$ ) і до  $147,51 \pm 2,17$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) - при важкому ступені. Максимально відображає активність запалення в організмі дітей ФНП $\alpha$ : вміст його в найбільшій мірі зростає залежно від ступеня дефіциту заліза: у дітей без анемії рівень його підвищений у 4,7 рази: до  $(134,15 \pm 2,51)$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) і зростає до  $(147,35 \pm 2,06)$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) - при легкому, до  $(173,35 \pm 2,54)$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) - при середньому і до  $(201,15 \pm 2,97)$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) - при важкому ступені. Як цитокін багатофункціональної біологічної дії, ФНП $\alpha$  є одним із основних регуляторів природної резистентності і синтезується у відповідь на вплив ліпополісахаридів клітин грамнегативних бактерій. Очевидно, з наростанням тяжкості анемії зростає бактеріальна агресія. Паралельно з активацією прозапальних факторів імунної системи для ліквідації бактеріальної інфекції, включається і система протизапальних цитокінів: проліферацію і диференціацію В-лімфоцитів стимулюють як прозапальний цитокін ІЛ-6, так і протизапальні - ІЛ-4, ІЛ-10. У досліджуваній групі дітей виявлено одночасне підвищення ІЛ-4 і ІЛ-10. У дітей без анемії і при ЗДА легкого ступеня рівень ІЛ-4 однаковий, спостерігалось його зростання при середньому ступені до  $91,45 \pm 0,79$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) і важкому ступені до  $107,05 \pm 1,34$  пг/мл ( $p < 0,001$ ). Рівень ІЛ-10 в період розпаду захворювання був підвищеним в 1,9 рази у дітей Ia групи і склав  $73,45 \pm 0,77$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ) і зріс до  $75,49 \pm 1,01$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) - при легкому до  $94,33 \pm 1,05$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) - при середньому і до  $107,88 \pm 1,38$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) - при важкому ступені ЗДА (табл.1).

Порівняльний аналіз вмісту протеїнів сироватки крові виявив більші зміни вказаних показників у дітей при наростанні ступеня дефіциту заліза (ДЗ). В усіх групах спостерігалось прогресуюче зниження вмісту загального білка та  $\gamma$ - глобулінової фракції. Найбільше у дітей, хворих на ускладнену пневмонію у поєднанні із ЗДА середнього та важкого ступенів ( $p < 0,001$ ), що вказує також і на неадекватну імунну відповідь організму на бактеріальну агресію. Паралельно відмічалось підвищення рівня  $\alpha_2$  - глобулінової фракції. Так, при УПн. без анемічного синдрому спостерігалось найбільше його підвищення. При УПн. із ЗДА середнього і важкого ступенів запальна відповідь  $\alpha_2$  - глобулінової фракції значно знижена ( $p < 0,001$ ). Цим пояснюється важкість перебігу і зростання частоти ускладнень пневмонії з наростанням ступеня дефіциту заліза (табл. 2).

Нормальний і помірно підвищений рівень С-РБ до  $(11,9$  мг/л) у дітей з ускладненим перебігом пневмонії зустрічається доволі часто: від 40,0 % - при пневмонії без анемії у більшості випадків - при поєднанні із дефіцитом заліза (від 57,5 % - при I ст... до 82,5 % - при III ст.), (табл. 3). Підвищення частоти рівня СРБ у сироватці крові в межах 12-23,9 мг/л, відповідно знижується з наростанням ступеня дефіциту заліза. Вміст СРБ  $> 24$  мг/л крайнє рідко виявлено при II ст. (2,5 %) і не визначається при III ст. тяжкості ЗДА і серед усіх дітей - тільки у 5,0 % випадків. Відповідно середнє значення СРБ у дітей з ускладненою пневмонією є помірно підвищеним при ускладненій пневмонії без анемії ( $7,8 \pm 0,92$ ) мг/л і при поєднанні із ЗДА I ст. ( $6,8 \pm 0,90$ ) мг/л і не відображає тяжкості запального процесу в організмі.

Спосіб не вимагає попереднього докладного дослідження, за винятком загальноклінічних методів та визначення рівня про - та протизапальних інтерлейкінів.

Таким чином використання способу дає можливість виявити інтенсивність відповіді організму дитини на бактеріальну агресію. Протеїнограма при ускладненій пневмонії у дітей відображає порушення білково-синтетичної функції печінки, ніж запалення: з наростанням ступеня тяжкості дефіциту заліза знижується вміст загального білка,  $\gamma$  - глобулінової фракції - при середньому і важкому ступені анемії. СРБ не є об'єктивним критерієм запалення при

ускладненій пневмонії, так як з наростанням тяжкості останньої зменшуються частота підвищеного його вмісту. Таким чином використання способу дає можливість оцінити тяжкість стану дітей раннього віку, хворих на ускладнену негоспітальну пневмонію на тлі залізодефіцитної анемії.

5

Таблица 1

Показники	Контрольна група, n=10 I група	Діти, хворі на УП без ЗДА n=20 II група	Діти, хворі на УП + ЗДА легкого ст. n=20 III група	Діти, хворі на УП + ЗДА середнього ст. n=20 IV група	Діти, хворі на УП + ЗДА важкого ст. n=20 V група
ІЛ-4	56,1±0,83	81,99±1,31*	81,41±1,28*	91,45±0,79* <sup>oΔ</sup>	107,05±1,34* <sup>oΔ"</sup>
ІЛ-6	13,1±0,70	46,50±2,12*	55,40±2,88* <sup>o</sup>	71,35±3,14* <sup>oΔ</sup>	109,4±3,85* <sup>oΔ"</sup>
ІЛ-8	23,77±0,59	107,96±1,76*	112,07±1,85*	130,11±1,32* <sup>oΔ</sup>	147,51±2,17* <sup>oΔ"</sup>
ІЛ-10	37,87±0,99	73,45±0,77*	75,49±1,01*	94,33±1,05* <sup>oΔ</sup>	107,88±1,38* <sup>oΔ"</sup>
ФНП <sub>α</sub>	28,5±1,42	134,15±2,51*	147,35±2,06* <sup>o</sup>	173,35±2,54* <sup>oΔ</sup>	201,15±2,97* <sup>oΔ"</sup>

Примітка:

\* - достовірність розбіжностей між показниками групи контролю та досліджуваних груп, p<0,01-0,001.

<sup>o</sup> - достовірність розбіжностей між показниками II:III, II:IV, II:V груп, p<0,01-0,001.

Δ - достовірність розбіжностей між показниками III:IV, III:V груп, p<0,01-0,001.

" - достовірність розбіжностей між показниками IV:V груп, p<0,01-0,001.

Таблица 2

Показники білково-синтетичної функції печінки у дітей раннього віку, хворих на ускладнену пневмонію у поєднанні із залізодефіцитною анемією до початку лікування (M±m)

Показники	Контрольна група (I) n=20 1 гр.	Діти, хворі на УП без анемії (IIa) n=40 2 гр.	Діти, хворі на УП + ЗДА легкого ст. (IIб) n=40 3 гр.	Діти, хворі на УП + ЗДА середнього ст. (IIв) n=40 4 гр.	Діти, хворі на УП + ЗДА тяжкого ст. (IIг) n=40 5 гр.
Загальний білок г/л	70,35±0,84	60,90±0,54*	60,73±0,55*	58,40±0,47* <sup>oΔ</sup>	55,90±0,60* <sup>oΔ"</sup>
Альбуміни %	58,59±0,53	53,78±0,44*	54,34±0,42*	58,48±0,42* <sup>oΔ</sup>	60,74±0,49* <sup>oΔ"</sup>
Глобуліни: %	41,41±0,59	46,22±0,60*	45,66±0,76*	41,52±0,85* <sup>oΔ</sup>	39,26±0,73* <sup>oΔ"</sup>
Фракція - α <sub>1</sub> %	3,12±0,14	4,25±0,34*	4,19±0,33*	3,67±0,30	3,42±0,27
Фракція - α <sub>2</sub> %	8,84±0,17	16,25±0,26*	16,21±0,21*	14,07±0,23* <sup>oΔ</sup>	13,39±0,20* <sup>oΔ"</sup>
Фракція - β %	11,05±0,23	13,56±0,17*	12,67±0,13* <sup>o</sup>	12,32±0,23* <sup>o</sup>	11,15±0,27* <sup>oΔ"</sup>
Фракція - γ %	18,4±0,24	12,16±0,21*	12,59±0,18*	11,46±0,20* <sup>oΔ</sup>	11,30±0,34* <sup>oΔ"</sup>
Коефіцієнт ум. од. А/Г	1,41±0,03	1,16±0,02*	1,19±0,02*	1,40±0,01* <sup>oΔ</sup>	1,55±0,01* <sup>oΔ"</sup>

Примітка:

P - \* - дані вірогідні відносно контролю;

<sup>o</sup> - дані вірогідні відносно 2:3, 2:4, 2:5,

Δ - дані вірогідні відносно 3:4, 3:5,

" - дані вірогідні відносно 4:5.

Таблиця 3

Показники СРП в сироватці крові дітей, хворих на ускладнену пневмонію у поєднанні із ЗДА до лікування

Рівні СРП	Контрольна група n=10		Діти із УП									
			Без анемії n=40		ЗДА I ст. n=40		ЗДА II ст. n=40		ЗДА III ст. n=40		Всього із ЗДА n=160	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
≤6 мг/л	6	60,0	7	17,5	8	20,0	12	30,0	16	40,0	36	30,0
≥6,1-11,9 мг/л	4	40,0	9	22,5	15	37,5	17	42,5	17	42,5	49	40,8
≥12-23,9 мг/л			19	47,5	12	30,0	10	25,0	7	17,5	29	24,2
≥24 мг/л			5	12,5	5	12,5	1	2,5			6	5,0

Джерела інформації:

1. Антипкін Ю.Г. Наукові та практичні питання дитячої пульмонології: Матеріали 11-го з'їзду педіатрів України "Актуальні проблеми педіатрії на сучасному етапі" / Ю. Г. Антипкін. - К., 2005.- 93 с.
2. Гаріджук Л.І. Фактори ризику ускладненої пневмонії у поєднанні з дефіцитом заліза у дітей раннього віку / Л.І. Гаріджук // Галицький лікарський вісник - 2011. - № 2. - С - 28-30.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. / Г.Н. Дранник // М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2003.
4. Казмірчук В.Є. Клінічна імунологія і алергологія / В.Є. Казмірчук, Л.В Ковальчук. - Вінниця: НОВА КНИГА, 2006.-528 с
5. Мейл, Д. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, А. Ройт / Пер. С англ. - М.: логасфера, 2007-568 с.
6. Наказ МОЗ України № 9 від 10.01.2005 Про затвердження Протоколу "Лікування залізодефіцитної анемії у дітей".
7. Наказ МОЗ України № 18 від 13.01.2005 Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча пульмонологія".
8. Серний О.В. Клініко-параклінічна характеристика синдрому ендотоксикозу у дітей раннього віку при гострих тяжких пневмоніях / О.В. Серний // Перинатологія та педіатрія - 2004. - № 2. - С. 25-34.
9. Сорока Т.М. Клінічна лабораторна діагностика. / Т.М. Сорока // Львів, 2008. - С 15-16.
10. Цибулькин А.П. Иммуная система человека - от защиты к патологии / А.П. Цибулькин // Казан. мед. Журн.-2006. - № 1. - С 1-7.
11. Яценко Ю.Б. Діагностичні клінічно-лабораторні показники бактерійної пневмонії у дітей грудного віку / Ю.Б. Яценко, Л.А. Іванова, Л.В. Яценко // Львівський медичний часопис - 2003. - № 3. - С. 27-29.
12. Fine M.J. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. / M.J. Fine, T.E. Auble, D.M. Yealy et al. // N. Engl. J. Med.-1997.-336. - P. 243-250.
13. Obrien DP, Briles DE, Szalai AH. Tumor necrosis factor alpha receptor I is important for survival from Streptococcus pneumoniae infections. Infect, and immune. 1999; 67(2): 595-601.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 35 Спосіб діагностики запального процесу у дітей раннього віку, хворих на ускладнену негоспітальну пневмонію у поєднанні із залізодефіцитною анемією, шляхом використання діагностичних маркерів, який **відрізняється** тим, що дитині на момент надходження в стаціонар визначають рівень прозапальних (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП $\alpha$ ) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів, СР-білка та протеїнограми в сироватці крові.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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