



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **85662**

(13) **U**

(51) МПК

**G01N 33/48** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 07159**

(22) Дата подання заявки: **06.06.2013**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **25.11.2013**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **25.11.2013, Бюл.№ 22**

(72) Винахідник(и):

**Левицька Світлана Анатоліївна (UA),  
Сидорчук Лариса Петрівна (UA)**

(73) Власник(и):

**БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ,  
пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)**

## (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО ГНІЙНОГО СИНУЇТУ У ДІТЕЙ

### (57) Реферат:

Спосіб прогнозування ризику розвитку хронічного гнійного синуїту у дітей шляхом визначення поліморфізму гена IL-1 $\beta$ (C-511T). Визначають поліморфізм гена IL-4(C-590T), співвідношення концентрацій IL-1 $\beta$  та IL-4 в сироватці периферичної венозної крові, наявність супутньої патології (викривлення носової перегородки, хронічного тонзиліту, частих і тривалих епізодів гострої респіраторної вірусної інфекції), наявність хронічних захворювань нижніх дихальних шляхів у батьків пацієнта.

**UA 85662 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до оториноларингології і може бути використана для прогнозування ризику виникнення у дитини хронічного гнійного синуситу.

Реалізація запального процесу в навколоносових пазухах (ННП) залежить не тільки від проникнення в синус етіологічного чинника, але й від багатьох чинників, які сприяють масивній контамінації та колонізації слизової оболонки умовно патогенною мікрофлорою [Champagne J.P. Epidemiologic factors affect surgical outcomes in allergic fungal sinusitis / J.P. Champagne, J.L. Antisdel, T.D. Woodard, S.E. Kountakis // Laryngoscope. 2010. - Vol. 120(11). - P.2322-2324.]. Пусковим моментом в розвитку запалення ННП найчастіше є гостра респіраторна вірусна інфекція, що викликає пошкодження миготливого епітелію і реалізацію стартових механізмів запальних змін в ННП [Ferguson B.J. Prospective observational study of chronic rhinosinusitis: environmental triggers and antibiotic implications / B.J. Ferguson, M. Narita, V.L. Yu // Clin. Infect. Dis.-2012. Vol. 54(1). P. 62-68.]. Для розвитку хронічного запального процесу в ННП необхідні фактори, які тим чи іншим шляхом пригнічують захист слизової оболонки верхніх дихальних шляхів [Van Crombruggen K. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: inflammation / K.Van Crombruggen, N. Zhang, P. Gevaert, P. Tomassen, C. Bachert // J. Allergy Clin. Immunol.-2011. - Vol. 128(4). - P. 728-732.].

Виникнення хронічного запального процесу в ННП 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 ризику розвитку хронічних синуситів та способи прогнозування ефективності лікування 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 вушних, носовых і горловых хвороб. - Додаток 2. Май.-1999. - С. 89-93; Пат. 34672 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб імунологічної діагностики хронічного гнійного синуситу / Попович В.І., Василюк Н.В. - № заяви U200709757 від 30.08.2007; опубл. 26.08.2008, бюл. № 16.], Р-білків [Пат. № 2191389, Российская Федерация, МПК G01N33/68. 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., Зульф'яров О.С. - № заяви u200509422 від 07.10.2005; опубл. 17.04.2006, бюл. № 4.]

Аналогом даного винаходу є спосіб прогнозування рецидивів хронічних синуситів [Пат. № 2191389, Российская Федерация, МПК G01N33/68. 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 аналогу 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 можливості використання даного способу в педіатричній практиці. При даному способі не враховується індивідуальні, генетично детерміновані особливості перебігу запального процесу в верхніх дихальних шляхах.

Прототипом даного винаходу є спосіб прогнозування ефективності лікування хронічного гнійного синуситу [Пат. № 2379050, 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 высокотехнологичной медицинской помощи"]

(СПб НИИ ЛОР Росмедтехнологий) Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко. - № заявки 2008115387/14, от 10.04.2008].

Згідно прототипу прогнозування ефективності лікування хронічного гнійного синуситу проводять на підставі генотипування алельного поліморфізму гена інтерлейкіну-1 $\beta$ . При наявності у хворого генетично детермінованої низької продукції інтерлейкіну-1 $\beta$  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, так і на результат лікування.

В основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалити прогнозування ризику розвитку хронічного гнійного синуситу у дітей шляхом визначення поліморфізму генів IL-1 $\beta$ (C-511T) і IL-4(C-590T), інших чинників ризику (викривлення носової перегородки, хронічного тонзиліту, частоти і тривалості епізодів гострої респіраторної вірусної інфекції, наявності у батьків хронічних захворювань нижніх дихальних шляхів) для забезпечення покращання реабілітаційних заходів у дітей із синуситами та зменшення частоти рецидивів.

Поставлена задача вирішується шляхом визначення поліморфізмів генів IL-1 $\beta$ (C-511T) і IL-4(C-590T), визначається співвідношення концентрацій IL-1 $\beta$  та IL-4 в сироватці периферичної венозної крові, встановлюється наявність такої супутньої патології як викривлення носової перегородки, хронічного тонзиліту, частих і тривалих епізодів гострої респіраторної вірусної інфекції, а також визначається наявність хронічних захворювань нижніх дихальних шляхів у батьків пацієнта.

Ознаки корисної моделі:

1. Визначення високо- і низькопродукуючих варіантів генотипів за поліморфними варіантами генів IL-1 $\beta$ (C-511T) і IL-4(C-590T) у дітей із дебютом гнійного синуситу.

2. Визначення рівня продукції IL-1 $\beta$  та IL-4 лімфоцитами периферичної крові.

3. Визначення показників супутньої патології та обтяженого сімейного анамнезу (викривлення носової перегородки, хронічний тонзиліт, часті і тривалі епізоди гострої респіраторної вірусної інфекції, хронічні захворювання нижніх дихальних шляхів у батьків).

4. Прогнозування ризику розвитку хронічного гнійного синуситу з урахуванням впливу предикторів згідно рівняння регресії:

$$Y = \exp(-2,04 - 1,44x_1 + 1,20x_2 - 1,99x_3 + 3,68x_4 + 0,65x_5 + 2,59x_6 + 2,39x_7) / 1 + \exp(-2,04 - 1,44x_1 + 1,20x_2 - 1,99x_3 + 3,68x_4 + 0,65x_5 + 2,59x_6 + 2,39x_7),$$

де  $x_1$  - наявність мутації в промоторній зоні гена IL-1 $\beta$ (C-511T),

$x_2$  - наявність мутації в промоторній зоні гена IL-1 $\beta$ (C-511T),

$x_3$  - значення співвідношення IL-1 $\beta$ /IL-4,

$x_4$  - наявність викривлення носової перегородки,

$x_5$  - наявність хронічного тонзиліту,

$x_6$  - часті і тривалі епізоди гострої респіраторної вірусної інфекції,

$x_7$  - хронічні захворювання нижніх дихальних шляхів у батьків.

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

Проте, на відміну від прототипу, у корисної моделі, що пропонується, враховується генетична детермінованість продукції не тільки прозапального цитокіна IL-1 $\beta$ , 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 анамнез).

## Порівняння винаходу і прототипу

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

Теоретичними передумовами здійснення винаходу 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 компоненту 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 кодового протеїну. Для винаходу обрані два інтерлейкіни: прозапальний IL-1 $\beta$  і протизапальний IL-4.

Враховуючи, що розвиток хронічного запального процесу залежить від дії багатьох чинників, прогнозування ризику хронізації відбувалося з урахуванням станів, що перебігають із тривалою назальною обструкцією (викривлення носової перегородки), порушують імунний захист верхніх дихальних шляхів (хронічний тонзиліт), масивним і тривалим антигенним навантаженням (часті і тривалі епізоди гострої респіраторної вірусної інфекції).

Корисна модель здійснюється наступним чином: при дебюті синуситу у дитини визначається наявність супутньої патології: викривлення носової перегородки, хронічного тонзиліту; частих і тривалих епізодів гострої респіраторної вірусної інфекції; обтяжений сімейний анамнез (хронічні захворювання нижніх дихальних шляхів у батьків). Визначаються рівні IL-1 $\beta$  і IL-4 в сироватці периферичної венозної крові та вираховується їх співвідношення, визначається поліморфізм промоторних зон генів IL-1 $\beta$ (C-511T) і IL-4(C-590T).

Вираховується ймовірність розвитку хронічного ексудативного вогнища запалення в навколо носових пазухах у дитини за рівнянням регресії:

$$Y = \exp(-2,04 - 1,44x_1 + 1,20x_2 - 1,99x_3 + 3,68x_4 + 0,65x_5 + 2,59x_6 + 2,39x_7) / 1 + \exp(-2,04 - 1,44x_1 + 1,20x_2 - 1,99x_3 + 3,68x_4 + 0,65x_5 + 2,59x_6 + 2,39x_7),$$

де  $X_1$  - наявність мутації в промоторній зоні гена IL-1 $\beta$ (C-511T),

$X_2$  - наявність мутації в промоторній зоні гена IL-1 $\beta$ (C-511T),

$X_3$  - значення співвідношення IL-1 $\beta$ /IL-4,

$X_4$  - наявність викривлення носової перегородки,

$X_5$  - наявність хронічного тонзиліту,

$X_6$  - часті і тривалі епізоди гострої респіраторної вірусної інфекції,

$X_7$  - хронічні захворювання нижніх дихальних шляхів у батьків.

Приклад.

Дитина Г., 5 років, поступила на стаціонарне лікування в ЛОР-відділення з приводу двобічного гострого гнійного верхньощелепного синуситу. З анамнезу відомо, що запальними захворюваннями навколо носових пазух не хворіла. При огляді встановлено S-подібне викривлення носової перегородки із перекриттям правого середнього носового ходу, хронічний некомпенсований тонзиліт, що проявлявся частими ангінами. З анамнезу відомо, що епізоди гострої респіраторної вірусної інфекції відмічаються 5-6 разів на рік тривалістю 7-8 днів. Батько дитини страждає на бронхіальну астму. При визначенні концентрації інтерлейкінів встановлено: рівень IL-1 $\beta$  - 65,1 пг/мл, рівень IL-4-53,8 пг/мл, співвідношення IL-1 $\beta$ / IL-4-1,21. У дитини виявили цитозин в 511 позиції промотору гена IL-1 $\beta$  (CC-гомозигота). Ідентифіковано гетерозиготний варіант генотипу за поліморфізмом гена IL-4(C-590T).

Згідно з прототипом, дитина відноситься до носіїв поліморфного варіанту генотипу (CC-гомозигота за поліморфізмом C-511T промотору гена IL-1 $\beta$ ) із спадково детермінованою

низькою продукцією IL-1 $\beta$ , а отже, з низьким ризиком розвитку хронічного синуситу і високою ефективністю лікування. Проте, врахування інших предикторів, дало змогу отримати інший прогноз.

Підставляючи отримані дані в рівнянні регресії отримуємо:

$$Y = \exp(-2,04 - 1,44 \cdot 0 + 1,2 - 1,99 \cdot 1,21 + 3,68 + 0,65 + 2,59 + 2,39) / 1 + \exp(-2,04 - 1,44 \cdot 0 + 1,2 - 1,99 \cdot 1,21 + 3,68 + 0,65 + 2,59 + 2,39) = 0,99.$$

Згідно рівняння регресії отримуємо високий ризик розвитку хронічного процесу в навколоносових пазухах. Спостереження за дитиною протягом трьох років дало змогу засвідчити формування хронічного ексудативного вогнища запалення в верхньощелепних пазухах.

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

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування ризику розвитку хронічного гнійного синуситу у дітей шляхом визначення поліморфізму гена IL-1 $\beta$ (C-511T), який **відрізняється** тим, що визначають поліморфізм гена IL-4(C-590T), співвідношення концентрацій IL-1 $\beta$  та IL-4 в сироватці периферичної венозної крові, наявність супутньої патології (викривлення носової перегородки, хронічного тонзиліту, частих і тривалих епізодів гострої респіраторної вірусної інфекції), наявність хронічних захворювань нижніх дихальних шляхів у батьків пацієнта.

---

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