



(51) МПК
G01N 33/53 (2006.01)
G01N 33/52 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010118795/15, 11.05.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 11.05.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 11.05.2010

(45) Опубликовано: 27.12.2011 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2200319 C1, 10.03.2003. RU 2350267 C1, 27.03.2009. RU 2338205 C1, 10.11.2008. RU 2379050 C2, 20.01.2010. RU 54787 U1, 27.07.2006. KZ 14837 B, 15.10.2009. UA 14721 U, 15.05.2006. ЛАРЧЕНКО Е.В. Диагностика и прогнозирование осложнений хронического риносинусита. Автореф. дисс. Астрахань. 2008. LEO G. et. al Diagnosis and management of acute (см. прод.)

Адрес для переписки:

660022, г.Красноярск, ул. Партизана
 Железняка, 3Г, НИИ медицинских проблем
 Севера, патентоведу

(72) Автор(ы):

Коленчукова Оксана Александровна (RU),
 Савченко Андрей Анатольевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Учреждение Российской академии
 медицинских наук Научно-
 исследовательский институт медицинских
 проблем Севера Сибирского отделения
 РАМН (РФ) (RU)

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО РИНОСИНУСИТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к оториноларингологии и иммунологии. Сущность способа прогнозирования эффективности лечения острого риносинусита заключается в том, что помощью хемилюминесцентного анализа исследуют функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов периферической крови пациента, определяют индекс активации, представляющий собой отношение площади под кривой люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных

гранулоцитов, индуцированной зимозаном, к площади под кривой спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов. При значении индекса активации более 3,6, прогнозируют высокую эффективность применения стандартной терапии, а при значении индекса активации, равном или менее 3,6, прогнозируют низкую эффективность или отсутствие эффективности стандартной терапии. Использование заявленного способа позволяет повысить эффективность лечения острого риносинусита. 1 табл.

(56) (продолжение):

rhinosinusitis in children. Curr Allergy Asthma Rep.2009, v.9(3), p.232-7, реф, PubMed PMID: 19348724, найдено 14.03.2011.

RU 2 438 134 C1

RU 2 438 134 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
G01N 33/53 (2006.01)
G01N 33/52 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2010118795/15, 11.05.2010**

(24) Effective date for property rights:
11.05.2010

Priority:

(22) Date of filing: **11.05.2010**

(45) Date of publication: **27.12.2011 Bull. 36**

Mail address:

**660022, g.Krasnojarsk, ul. Partizana Zheleznjaka,
3G, NII meditsinskikh problem Severa,
patentovedu**

(72) Inventor(s):

**Kolenchukova Oksana Aleksandrovna (RU),
Savchenko Andrej Anatol'evich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Uchrezhdenie Rossijskoj akademii meditsinskikh
nauk Nauchno-issledovatel'skij institut
meditsinskikh problem Severa Sibirskogo
otdelenija RAMN (RF) (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTION OF CLINICAL EFFECTIVENESS IN ACUTE RHINOSINUSITIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: chemoluminescence is used to analyse functional activity of neutrophilic granulocytes in patient's peripheral blood, to evaluate an activation index representing the relation of the area under a curve of lucigenin-dependent zymosan-induced chemoluminescence of neutrophilic granulocytes to the area under a curve of spontaneous lucigenin-dependent

chemoluminescence of neutrophilic granulocytes. If the activation index exceeds 3.6, high clinical effectiveness of a standard therapy is predicted, while the activation index being 3.6 and less enables to predict low clinical effectiveness or the absence of clinical effectiveness of the standard therapy.

EFFECT: higher clinical effectiveness in acute rhinosinusitis.

2 ex, 1 tbl

RU 2 438 134 C1

RU 2 438 134 C1

Изобретение относится к медицине, в частности к оториноларингологии и иммунологии, и может быть использовано при лечении заболеваний верхних дыхательных путей.

Стандартная терапия при остром риносинусите, включающая антибактериальную, противовоспалительную, местную терапию и физиотерапию [2, 3], не всегда эффективна, что может привести к хронизации воспалительных заболеваний ЛОР-органов.

Известен способ оценки эффективности лечения риносинуситов путем исследования фагоцитарной активности нейтрофилов в риноcitoграммах в динамике и в citoграммах промывных жидкостей из воспаленных пазух [1]. Согласно способу эффективность лечения прогнозируется в зависимости от значений рассчитываемого показателя незавершенного фагоцитоза: при его значениях менее 50% в риноcitoграммах и менее 32% в citoграммах промывных жидкостей эффективность лечения оценивают как высокую. Недостатком метода являются длительность динамического проведения исследования (в течение 7 дней) и необходимость микроскопической оценки фагоцитоза, что снижает объективность метода.

Задачей изобретения является создание нового информативного способа прогноза эффективности лечения острых риносинуситов.

Сущность способа заключается в том, что с помощью хемилюминесцентного анализа исследуют функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов периферической крови пациента и определяют индекс активации, представляющий собой отношение площади под кривой люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов, индуцированной зимозаном, к площади под кривой спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов. При значении индекса активации более 3,6 прогнозируют высокую эффективность применения стандартной терапии, а при значении индекса активации, равном или менее 3,6, прогнозируют низкую эффективность или отсутствие эффективности стандартной терапии при лечении острых риносинуситов.

Значение 3,6 получено опытным путем на основании сопоставления значений рассчитываемого индекса активации и данных клинического наблюдения больных с острым риносинуситом после курса стандартной терапии. Так как индекс активации - величина безразмерная, его значение не зависит от чувствительности хемилюминесцентного анализатора, на котором проводится исследование.

Активированные нейтрофильные гранулоциты являются мощными эффекторами и запускают механизмы каскадных реакций, обеспечивающих развитие воспаления. Противоинфекционное действие нейтрофильных гранулоцитов связано, главным образом, с генерацией активных форм кислорода, а одним из методов, позволяющих оценить кислород-зависимую биоцидность нейтрофильных гранулоцитов, является хемилюминесцентный анализ. Основными активаторами, которые наиболее широко используются в хемилюминесценции (ХЛ), являются люминол и люцигенин. Известно, что люцигенин в физиологических условиях является постоянным ионом и поэтому не проникает внутрь клетки. Кроме того, существует химическая специфичность люцигенина активироваться только в присутствии супероксидных анион-радикалов. Таким образом, люцигенин-усиленная хемилюминесценция измеряет образование супероксидного анион-радикала ($\bullet\text{O}_2^-$) и оценивает активность NADPH-оксидазы.

Способ осуществляется следующим образом. До начала лечения из венозной крови больного выделяют нейтрофильные гранулоциты. Для этого к 5 мл крови с гепарином добавляют 1 мл полиглюкина и инкубируют в течение 30 мин при 37°C для ускорения

осаждения эритроцитов. Надосадочную жидкость наслаивают на двойной градиент плотности фиколл-верографин ($\rho=1,077$ для выделения популяции лимфоцитов; $\rho=1,199$ для выделения популяции нейтрофильных гранулоцитов) и центрифугируют при 400 g в течение 45 минут. При контроле морфологического состава лейкоцитарных взвесей определяют чистоту выхода нейтрофильных гранулоцитов, которая составляет не менее 97%. Полученную суспензию нейтрофильных гранулоцитов дважды отмывают в растворе Хенкса без фенолового красного по 10 мин при 400 g. Супернатант сливают, оставшиеся нейтрофильные гранулоциты разводят в 1 мл раствора Хенкса и получают взвесь. Подсчитывают количество нейтрофильных гранулоцитов в камере Горяева. Для проведения хемилюминесцентного анализа используют следующие реактивы: донорскую сыворотку (группа крови АВ, резус-фактор отрицательный), раствор Хенкса (без фенолового красного), люцигенин в концентрации 100 мкг/мл. Готовят пробу: 200 мкл взвеси нейтрофильных гранулоцитов, 20 мкл донорской сыворотки, 240 мкл раствора Хенкса, 50 мкл люцигенина и 40 мкл опсонизированного зимозана. Хемилюминесцентный анализ проводят в двух кюветах: спонтанная хемилюминесценция осуществляется без добавления индуктора, во вторую кювету добавляют опсонизированный зимозан. Измерение хемилюминесцентного ответа осуществляют при помощи хемилюминесцентного анализатора, например «CL3604», в течение 90 мин. Регистрацию результатов и управление хемилюминесцентным анализатором осуществляют через компьютер. Получают кривые спонтанной и индуцированной хемилюминесценции. Значение индекса активации нейтрофилов (ИА) рассчитывают по формуле:

$$ИА = S_{\text{индуцированная}} / S_{\text{спонтанная}}$$

где

$S_{\text{индуцированная}}$ - величина площади под кривой люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов, индуцированной опсонизированным зимозаном;

$S_{\text{спонтанная}}$ - величина площади под кривой спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции.

При значении индекса активации более 3,6 прогнозируют высокую эффективность терапевтического лечения острых риносинуситов, а при значении индекса активации, равном или менее 3,6, прогнозируют низкую эффективность или отсутствие эффективности лечения, что может привести к хронизации воспалительных заболеваний ЛОР-органов. В этом случае рекомендуют проведение посева микрофлоры; антибиотикограмма; назначение системной терапии антибиотиков широкого спектра действия, иммуномодуляторов.

Данный метод апробирован на 37 больных острым риносинуситом, поступивших на лечение в ЛОР-отделение НУЗ "Дорожная клиническая больница" на ст.Красноярск ОАО РЖД. Результаты обследования представлены в таблице. У 19 больных острым риносинуситом установлен индекс активации выше 3,6 и 100% благоприятный исход. У одного больного острым риносинуситом отмечен индекс активации ниже 3,6 и благоприятный исход лечения. У 17 больных отмечена величина индекса ниже 3,6 и хронизация риносинусита. Таким образом, совпадение прогноза эффективности лечения острого риносинусита предложенным способом составляет 91,7%.

| Исследование эффективности лечения острого риносинусита | | | | |
|---|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------|---------------------|
| № п/п | Индекс активации (ИА) | Прогнозируемая эффективность лечения | Эффективность лечения | Совпадение прогноза |
| | | | | |

| | | | | | |
|----|----|------|-------------|------|---|
| | 1 | 3,9 | Должна быть | Есть | + |
| | 2 | 51,0 | Должна быть | Есть | + |
| | 3 | 8,0 | Должна быть | Есть | - |
| | 4 | 4,5 | Должна быть | Есть | + |
| 5 | 5 | 4,2 | Должна быть | Есть | + |
| | 6 | 4,1 | Должна быть | Есть | + |
| | 7 | 5,3 | Должна быть | Есть | + |
| | 8 | 9,3 | Должна быть | Есть | + |
| | 9 | 3,7 | Должна быть | Есть | + |
| 10 | 10 | 12,1 | Должна быть | Есть | + |
| | 11 | 4,1 | Должна быть | Есть | + |
| | 12 | 2,8 | Не будет | Нет | + |
| | 13 | 7,7 | Должна быть | Есть | + |
| | 14 | 4,4 | Должна быть | Есть | + |
| | 15 | 3,8 | Должна быть | Есть | + |
| 15 | 16 | 4,6 | Должна быть | Есть | + |
| | 17 | 4,2 | Должна быть | Есть | + |
| | 18 | 2,5 | Должна быть | Есть | + |
| | 19 | 3,2 | Должна быть | Есть | + |
| | 20 | 3,6 | Должна быть | Есть | + |
| 20 | 21 | 1,5 | Не будет | Нет | - |
| | 22 | 2,3 | Не будет | Нет | - |
| | 23 | 2,8 | Не будет | Нет | - |
| | 24 | 0,8 | Не будет | Нет | - |
| | 25 | 0,8 | Не будет | Нет | - |
| 25 | 26 | 2,7 | Не будет | Нет | - |
| | 27 | 2,2 | Не будет | Нет | - |
| | 28 | 1,0 | Не будет | Нет | - |
| | 29 | 0,6 | Не будет | Нет | - |
| | 30 | 2,7 | Не будет | Нет | - |
| | 31 | 1,7 | Не будет | Нет | - |
| 30 | 32 | 0,9 | Не будет | Нет | - |
| | 33 | 1,8 | Не будет | Нет | - |
| | 34 | 1,2 | Не будет | Нет | - |
| | 35 | 1,7 | Не будет | Нет | - |
| | 36 | 1,6 | Не будет | Нет | - |
| 35 | 37 | 1,8 | Не будет | Нет | - |

Клинический пример 1. Больная К., 34 года. История болезни №6088. Поступила на стационарное лечение в ЛОР-отделение НУЗ "Дорожная клиническая больница" на ст.Красноярск ОАО РЖД с диагнозом: острый 2-сторонний риносинусит. При поступлении: состояние больной средней степени тяжести, беспокоят слабость и головные боли, боли в области лица, затруднение носового дыхания, выделения слизистого характера, подъем температуры тела. Проведено исследование заявляемым способом. Индекс активации равен 1,96 (ниже 3,6). Согласно изобретению не следует ожидать положительного эффекта терапии. Пациентке прописана антибактериальная терапия (цефазолин 1,0 г в/м 3 раза в день №7), противовоспалительная терапия (диазолин 0,1 г 2 раза в день №7), местная терапия (сосудосуживающие капли в нос), турунды в нос с мазью Симановского, перемещение по Проетцу, физиолечение (УВЧ на область верхнечелюстных пазух) в течение 7 дней. На 8-й день лечения пациентка жаловалась на головные боли, обильные выделения из носа, сухость в глотке. Таким образом, положительный эффект от проводимой фармакотерапии отсутствовал, и острый риносинусит перешел в хроническую форму. Далее пациентка начала получать иммуномодулирующие препараты.

Заключение: прогнозирование по заявляемому способу отсутствия эффекта от терапии острого риносинусита подтвердилось.

Клинический пример 2. Пациент С., 41 год. Поступил на стационарное лечение в ЛОР-отделение НУЗ "Дорожная клиническая больница" на ст.Красноярск ОАО РЖД с диагнозом острый 2-сторонний гайморит, острый фронтит. История болезни №6417. При поступлении: состояние больного средней степени тяжести, беспокоят боли в области левой стороны лица, усиливаются при наклоне головы, затруднение носового дыхания, подъем температуры тела, слабость. Проведено исследование заявляемым способом. ИА равен 12,96 (выше 3,6). Согласно изобретению можно прогнозировать положительный эффект фармакотерапии. Пациенту прописана антибактериальная терапия (цефотаксим 1,0 г в/м 2 раза в день №7), противовоспалительная терапия (диазолин 0,1 г 2 раза в день №7), местная терапия (сосудосуживающие капли в нос), турунды, перемещение по Проетцу, физиолечение (УВЧ на область верхнечелюстных пазух) в течение 7 дней. На 8-й день стационарного лечения состояние больного нормализовалось, и он был выписан домой. Таким образом, проводимое медикаментозное лечение было эффективным, и острый гайморит был полностью излечен.

Заклучение: прогнозирование по заявляемому способу эффективности терапии острого риносинусита подтвердилось.

Технический результат от реализации предлагаемого способа:

- возможность прогнозирования эффективности лечения до начала терапии;
- возможность прогнозирования хронизации острых риносинуситов при стандартном лечении;
- отсутствие субъективных факторов при оценке результатов прогнозирования;
- дифференцированный подход к применению стандартной терапии для лечения острых риносинуситов.

Таким образом, способ информативен, отвечает современным требованиям к методам лабораторной диагностики, расширяет арсенал способов оценки эффективности лечения больных с острыми воспалительными заболеваниями ЛОР-органов.

Источники информации

1. RU 2200319 C1, опубл. 10.03.2003.
2. Принципы этиопатогенетической терапии острых риносинуситов. Национальный регистр лечения синуситов. - 2006.
3. Европейские рекомендации по лечению риносинусита и полипов носа (полипозного риносинусита). - 2007.

Формула изобретения

Способ прогнозирования эффективности лечения острого риносинусита путем исследования периферической венозной крови больного, отличающийся тем, что с помощью хемилюминесцентного анализа исследуют функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов, рассчитывают индекс активации, представляющий собой отношение площади под кривой люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов, индуцированной зимозаном, к площади под кривой спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов, и при значении индекса активации более 3,6 прогнозируют высокую эффективность применения стандартной терапии, а при значении индекса активации, равном или менее 3,6, прогнозируют низкую эффективность или отсутствие эффективности

стандартной терапии.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50