



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 33/533 (2019.02)

(21)(22) Заявка: 2018147827, 29.12.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.12.2018

Дата регистрации:
10.07.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 29.12.2018

(45) Опубликовано: 10.07.2019 Бюл. № 19

Адрес для переписки:

672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Читинская
медицинская академия, патентный отдел

(72) Автор(ы):

Кибалина Ирина Владимировна (RU),
Цыбиков Намжил Нанзатович (RU),
Фефелова Елена Викторовна (RU),
Терешков Павел Петрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования Читинская государственная
медицинская академия Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2350960, 27.03.2009. RU 2528908
C1, 20.09.2014. RU 2453851 C1, 20.06.2012.
СНАРСКАЯ Е.С. Роль Толл-подобных
рецепторов (TLR), активаторов врожденного
иммунитета в патогенезе ряда дерматозов
// Российский журнал кожных и
венерических болезней. 2012. N2 с. 47-50. US
8293212 B2, 07.01.2010. PANZER R. TLR2 and
TLR4 expression in atopic dermatitis, (см.
прод.)

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к дерматовенерологии, и раскрывает способ прогнозирования риска развития инфекционных осложнений при атопическом дерматите на основании уровня экспрессии TLR-2 рецепторов моноцитами периферической крови. Способ характеризуется тем, что в ходе биохимического исследования крови определяют уровень экспрессии Toll-2 рецепторов на моноцитах и при содержании Toll-2 рецепторов более 216 Cell/uL прогнозируют высокий риск развития инфекционных осложнений, при

содержании Toll-2 рецепторов менее 216 Cell/uL прогнозируют низкий риск развития инфекционных осложнений. Эффективность способа прогнозирования риска развития инфекционных осложнений при атопическом дерматите обусловлена высокой точностью диагностики, способствующей улучшению качества жизни пациентов. Изобретение отличается высокой точностью диагностики (91%) и может быть использовано для прогнозирования риска развития инфекционных осложнений при атопическом дерматите. 1 таб., 3 пр.

(56) (продолжение):

contact dermatitis and psoriasis. Exp Dermatol. 2014 May;23(5), P.364-366.

R U 2 6 9 4 2 2 3 C 1

R U 2 6 9 4 2 2 3 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
G01N 33/533 (2019.02)

(21)(22) Application: **2018147827, 29.12.2018**

(24) Effective date for property rights:
29.12.2018

Registration date:
10.07.2019

Priority:

(22) Date of filing: **29.12.2018**

(45) Date of publication: **10.07.2019** Bull. № 19

Mail address:

**672000, g. Chita, ul. Gorkogo, 39a, Chitinskaya
meditsinskaya akademiya, patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Kibalina Irina Vladimirovna (RU),
Tsybikov Namzhil Nanzatovich (RU),
Fefelova Elena Viktorovna (RU),
Tereshkov Pavel Petrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya Chitinskaya gosudarstvennaya
meditsinskaya akademiya Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTION OF THE RISK OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN ATOPIC DERMATITIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, particularly to dermatovenereology, and discloses a method of predicting the risk of infectious complications in atopic dermatitis based on the expression level of TLR-2 receptors by peripheral blood monocytes. Method is characterized by that during biochemical blood test, Toll-2 receptor expression level is determined on monocytes and if Toll-2 receptors more than 216 Cell/uL are predicted high risk of infectious complications, with Toll-2 receptors less than 216 Cell/

uL, a low risk of infectious complications is predicted. Effectiveness of the method for prediction of the risk of infectious complications in atopic dermatitis is ensured by high accuracy of diagnostics, which improves quality of life of patients.

EFFECT: invention is characterized by high diagnostic accuracy (91 %) and can be used for prediction of the risk of infectious complications in atopic dermatitis.

1 cl, 1 tbl, 3 ex

Изобретение относится к медицине, в частности к дерматовенерологии, и может быть использовано для прогнозирования развития инфекционных осложнений при атопическом дерматите.

5 Присоединение вторичной инфекции - бактериальной, грибковой или вирусной, часто осложняет течение атопического дерматита, пролонгирует длительность заболевания и способствует инвалидизации пациента. Именно поэтому своевременное выявление риска присоединения вторичной инфекции может обеспечить эффективность лечения атопического дерматита, пролонгирование периода ремиссии и улучшение качества жизни пациента [1, 2].

10 Известен способ прогнозирования течения атопического дерматита, при котором выделяют эпителиоциты в бреш-биоптатах слизистой ротоглотки, исследуют электрокинетическую активность ядер буккальных эпителиоцитов (ЭЛА) индекс инфицирования (ИИ), индекс адгезии (ИА), берут смывы с воспалительных участков кожи площадью 2 см^2 , в которых определяют количество КОЕ/ см^2 *S. aureus* и при
15 значении ИИ $>70\%$, ИА $>100-150$ микробных клеток на эпителиоцит, КОЕ $>200/\text{см}^2$ и ЭЛА $<20\%$ - прогнозируют тяжелое (осложненное) течение атопического дерматита, а при ИИ $<30\%$, ИА <50 микробных клеток на эпителиоцит, КОЕ $<50/\text{см}^2$ и ЭЛА $>30\%$ прогнозируют легкое (не осложненное) течение атопического дерматита [3].

20 Основным недостатком данного аналога является сложность способа за счет необходимости проведения большого числа диагностических исследований.

Известен способ прогнозирования развития осложненных форм атопического дерматита, при котором определяют факторы риска: наличие семейной отягощенности по аллергическим заболеваниям и очагов хронической инфекции, неонатальные,
25 антенатальные, алиментарные, микрoэкологические, макроэкологические. По конкретным данным проводят расчет значений дискриминантных функций (fb f2, fs) на основе экспериментально определенных коэффициентов с помощью IBM PC. При наибольшем ее значении прогнозируют вероятность развития атопического дерматита у детей и его осложненных форм вторичной инфекцией бактериальной и грибковой
30 этиологии [4].

Основным недостатком данного аналога является недостаточная точность, так как исследуют факторы риска, которые не всегда приводят к развитию инфекционных осложнений [5].

35 Наиболее близким аналогом - прототипом - является способ прогнозирования развития инфекционных осложнений атопического дерматита у взрослых, согласно которому проводят иммунологическое исследование периферической крови больных атопическим дерматитом и определяют содержание субпопуляций лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD72⁺, $\gamma\delta\text{T}$ и CD8 $\alpha\alpha$ и при повышении числа CD3⁺, CD4⁺, CD72⁺
40 лимфоцитов на фоне уменьшения содержания CD8⁺, CD16⁺, $\gamma\delta\text{T}$ и CD8 $\alpha\alpha$ -лимфоцитов прогнозируют формирование инфекционных осложнений атопического дерматита [6].

Основным недостатком данного аналога является недостаточная точность способа за счет низкой специфичности маркеров, так как увеличение или уменьшение числа субпопуляций лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD72⁺, $\gamma\delta\text{T}$ и CD8 $\alpha\alpha$ может
45 наблюдаться при других патологиях, не связанных с кожными заболеваниями.

Для повышения точности способа прогнозирования риска развития инфекционных осложнений при атопическом дерматите в сыворотке крови у пациентов определяют уровень экспрессии Toll-2 рецепторов на моноцитах и при содержании Toll-2 рецепторов

более 216 Cell/uL прогнозируют высокий риск развития инфекционных осложнений, при содержании Toll-2 рецепторов менее 216 Cell/uL прогнозируют низкий риск развития инфекционных осложнений у пациентов с атопическим дерматитом.

Способ осуществляют следующим образом. Производят забор венозной крови натощак, центрифугируют. В сыворотке крови метят моноциты анти-CD14 МАТ для наложения оптимального окна дискриминации (гейта) для моноцитов/макрофагов на точечном графике прямого и бокового светорассеяния. При анализе, моноцитарно-макрофагальный гейт включает не менее 93-96% клеток с фенотипом CD14⁺. В каждом образце анализировали не менее 10⁴ клеток. Для удаления эритроцитов пробоподготовку проводят с использованием лизирующего раствора Opti Lise C фирмы Immunotex (Франция) по прилагаемому протоколу. Определяют экспрессию Toll-2 рецепторов на моноцитах методом четырехпараметрического фенотипирования, используя комбинации моноклональных антител (МАТ) к дифференцировочным (CD 14) и активационным маркерам (CD282, CD284, HLADR). Результаты фиксируют на проточном цитофлюориметре Beckman Coulter FC-500 (США), используя стандартные протоколы.

Таблица. Уровень экспрессии Toll-2 рецепторов моноцитами при атопическом дерматите.

Показатель	Ед. измерения	Атопический дерматит (n=56)		Контроль (здоровые люди) (n=15)
		Высокий риск развития инфекционных осложнений	Низкий риск развития инфекционных осложнений	
TLR2 (CD14+ CD282+)	Абс. (Cell/uL)	От 216,0 до 459,0 P1**,P2**	От 98,0 до 216,0 P1**,P2**	76,0 [58,0;98,0]

Примечание: * - различия от группы контроля при $p < 0,05$; ** - различия от группы контроля при $p < 0,001$. P1 = Манна-Уитни по сравнению с контролем, P2 = Манна-Уитни сравнение между группами, P3 = Вилкоксона сравнение между ремиссией и обострением

В качестве показателя для прогнозирования атопического дерматита взят Toll-2 рецептор. Известно, что кожа является барьером между внутренней средой и окружающим пространством, выполняя защитную функцию. Это первый барьер нашего организма, сталкивающийся с инфекционными агентами, где возникает воспалительный процесс, реализующийся через Toll-подобные рецепторы. От площади кожного покрова, вовлеченного в патологический процесс, зависит распределение и активность данных рецепторов. Для Toll-2 рецептора основным лигандом являются *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, которые по современным данным, активно персистируют на коже пациентов с атопическим дерматитом [7, 8, 9]. Следовательно, учитывая уровень экспрессии Toll-2 рецептора моноцитами, можно использовать данный показатель в качестве прогностического критерия развития осложнений при атопическом дерматите.

Примеры конкретного применения способа.

ПРИМЕР №1.

Пациент А., 18 лет. Обратился с жалобами на высыпания и выраженный кожный зуд. Болеет с детства. Наследственность не отягощена. Объективно: Дыхание в легких

везикулярное хрипов нет. ЧДД 19 в минуту Тоны сердца ясные ритмичные. Пульс 70 в минуту. АД 110/70 мм рт.ст. Локальный статус: Кожный процесс распространенного характера, локализуется на коже лица, верхних и нижних конечностей в виде

5 множественных папулезных элементов, эскориаций, выраженной лихенификации. Выставлен диагноз: атопический дерматит, взрослый период, распространенная форма, стадия обострения. Пациенту назначена базовая стандартная терапия. Определили уровень Toll-2 рецепторов в сыворотке крови. Абсолютный показатель составил 301, что соответствует высокому риску развития инфекционных осложнений. К базовому лечению добавили антибактериальную терапию, через 10 дней пациент выписан с

10 выздоровлением.

ПРИМЕР №2.

Пациент Е., 21 год. Обратился с жалобами на высыпания, кожный зуд и сухость кожи. Болеет в течении 10 лет. Наследственность не отягощена. Объективно: Дыхание в легких везикулярное хрипов нет. ЧДД 18 в минуту Тоны сердца ясные ритмичные.

15 Пульс 68 в минуту. АД 110/70 мм рт.ст. Локальный статус: Кожный процесс распространенного характера, локализуется на коже лица, груди, спины, сгибательной поверхности верхних и нижних конечностей в виде эритематозно-папулезных элементов, множественных эскориаций, геморрагических корочек, выраженной лихенификации. Выставлен диагноз: атопический дерматит, взрослый период, распространенная форма,

20 стадия обострения. Назначена базовая терапия атопического дерматита. Определили уровень TLR-2 рецепторов в сыворотке крови, абсолютный показатель составил 412, что соответствует высокому риску развития инфекционных осложнений. К базовой терапии добавлен антибактериальный препарат, от приема которого пациент отказался, мотивируя возникновением побочных эффектов при приеме лекарственного препарата.

25 Через 5 суток у пациента появились клинические симптомы стрептококковой инфекции, терапия была пролонгирована за счет этиотропного лечения пиодермии. Пациент выписан с улучшением на 14 сутки.

ПРИМЕР №3.

Пациент О., 27 лет. Обратился с жалобами на высыпания и кожный зуд. Болеет с 10

30 лет. Наследственность не отягощена. Объективно: Дыхание в легких везикулярное хрипов нет. ЧДД 16 в минуту Тоны сердца ясные ритмичные. Пульс 72 в минуту. АД 120/80 мм рт.ст. Локальный статус: Кожный процесс распространенного характера, локализуется на коже лица, груди, спины, разгибательной поверхности верхних конечностей в виде эритематозно-папулезных элементов, эскориаций, лихенификации.

35 Выставлен диагноз: атопический дерматит, взрослый период, распространенная форма, стадия обострения. Назначена базовая терапия атопического дерматита. Определили уровень Toll-2 рецепторов в сыворотке крови, абсолютный показатель составил 201, что соответствует низкому риску развития инфекционных осложнений. Пациент получил стандартную базовую терапию, через 10 суток выписан с выздоровлением.

40 Данный способ прогнозирования риска развития инфекционных осложнений использовали у 56 пациентов с атопическим дерматитом. Точность диагностики - 91%.

Литература

1. Текучева, Л.В. Мониторинг стафилококковой микрофлоры у больных атопическим дерматитом / Л.В. Текучева, Е.В. Зайцева, В.Г. Арзумян // Вестн. дерматол. и венерол.

45 2006. - №5. - С. 69-72.

2. Баткаев, Э. Лечение атопического дерматита у детей с измененным микробиоценозом кожи / Э. Баткаев, И. Попов // Врач. - 2017. - №12. - 40-47.

3. RU 2310195, G01N 33/48 –аналог.

4. RU 2297797, A61B 10/00 – аналог.

5. Клиническая аллергология. Руководство для практических врачей / под ред. Р.М. Хаитова. - М. - МЕДпресс-информ. - 2002. - 624 с.

6. RU 2350960, G01N 33/53 – прототип.

5 7. Сорокина, Е.В. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе некоторых дерматозов / Е.В. Сорокина, С.А. Масюкова // Клиническая дерматология и венерология. - 2011. - №5. - С. 13-16.

8. Кожа как орган иммунной системы. / Т.Э. Боровик [и др.] // Педиатрия. - 2010. - №2. - С. 10-18.

10 9. Катунина, О.Р. Функции Toll-подобных рецепторов как компонента врожденного иммунитета и их участие в патогенезе дерматозов различной этиологии / О.Р. Катунина // Вестн. дерматол. и венерол. -2011.-№2. - С. 18-25.

(57) Формула изобретения

15 Способ прогнозирования риска развития инфекционных осложнений при атопическом дерматите, включающий биохимическое исследование крови, отличающийся тем, что определяют уровень экспрессии Toll-2 рецепторов на моноцитах и при содержании Toll-2 рецепторов более 216 Cell/uL прогнозируют высокий риск развития инфекционных осложнений, при содержании Toll-2 рецепторов менее 216 Cell/uL прогнозируют низкий
20 риск развития инфекционных осложнений.

25

30

35

40

45