



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109020** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/50 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2016 01042</p> <p>(22) Дата подання заявки: 08.02.2016</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.08.2016</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.08.2016, Бюл.№ 15</p>	<p>(72) Винахідник(и): Колоскова Олена Костянтинівна (UA), Білоус Тетяна Михайлівна (UA), Ходоровський Володимир Михайлович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ", пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)</p>
--	--

(54) СПОСІБ НЕІНВАЗИВНОЇ ДІАГНОСТИКИ АКТИВНОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики активності ремоделювання дихальних шляхів при бронхіальній астмі у дітей шляхом визначення рівня васкулярного ендотеліального фактора росту (VEGF) та інтерлейкіну-13 у надосадковій рідині мокротиння. В якому при рівні VEGF більше 120 пг/мл та рівні інтерлейкіну-13 більше 12 пг/мл діагностують високу активність ремоделювання дихальних шляхів.

UA 109020 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до пульмонології й алергології, та може бути використана для покращення результатів лікування дітей, хворих на бронхіальну астму.

5 Останніми роками у науковій літературі накопичені результати вивчення ключових особливостей бронхіальної астми в дитячому віці, зокрема маркерів атопії, гіперсприйнятливості дихальних шляхів до прямих і непрямих бронхоспазмогенних чинників, а також характеру й активності місцевого запального процесу дихальних шляхів (Brannan J.D., 2010; Busse W.W., 2010). Це стало результатом, у тому числі, широкого впровадження в практику дитячої алергології доступних і водночас неінвазивних методик обстеження (Pavord I.D., 2012) й оптимізації підходів до моніторингу активності запалення та гіперсприйнятливості дихальних шляхів. Водночас, виразна бронхіальна гіперреактивність, особливо без клінічних ознак обструкції, часто супроводжується у подальшому погіршенням функції зовнішнього дихання та розвитком ремоделювання дихальних шляхів (Baldwin L., 2002). Останні дослідження показують, що структурні зміни, які характеризують ремоделювання бронхів, частіше виявляються до верифікації клінічного діагнозу бронхіальної астми. Ці структурні зміни включають субепітеліальний фіброз, гіперплазію та гіпертрофію слизових залоз, гіперплазію бокаловидних клітин, накопичення міофібробластів (Bai T.R., 2005). Саме з ремоделюванням дихальних шляхів, яке тісно пов'язане з їх хронічним запаленням, часто пов'язують недостатню ефективність регламентованого базисного контролюючого лікування астми та її неконтрольований перебіг (Vaena-Sagnani C., 2007). Ціла низка різноманітних морфологічних, біохімічних та імунологічних біомаркерів використовується на даний час як показники ремоделювання бронхів, серед яких варто відзначити інтерлейкіни (-4,-5,-6,-13,-17, 1 β та інш.), фактор некрозу пухлин- α , судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), окремі матричні металопротеїнази, зокрема MMP-9 (Fahy John V., 2009).

15 З цієї позиції, діагностика активності ремоделювання бронхів при бронхіальній астмі за допомогою сучасних маркерів безпосередньо у вогнищі алергічного запалення - васкулярного ендотеліального фактора росту та інтерлейкіну-13 у надосадковій рідині мокротиння може вважатися перспективною для покращення терапії таких хворих, попередження ремоделювання дихальних шляхів та досягнення позитивного економічного ефекту.

30 Першим аналогом способу, що заявляється, є спосіб діагностики тяжкості бронхіальної астми у дітей (патент UA 5898 U МПК 7 А61В5/00, заяв. 20041008290 від 13.10.2004, опубл. 15.03.2005, бюл. № 3. - Спосіб діагностики ступеня тяжкості бронхіальної астми у дітей, авт. Волосовець О.П., Щотка Т.П. - патентовласник Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця), в якому проводять клінічний огляд дитини та спірографію із визначенням показника лабільності бронхів і при значній оборотності бронхообструкції діагностують тяжкий перебіг бронхіальної астми.

Недоліком даного аналогу-способу є визначення лише окремого показника обструкції бронхів, що не дає можливості повністю оцінити активність місцевого запалення та стан ремоделювання бронхів.

40 Іншим аналогом-способом корисної моделі є спосіб діагностики інтенсивності запалення бронхів (патент RU 2370773 С1, МПК G01 N33/53, заяв. 2008125586/15, 23.06.2008. - Спосіб прогноза прогрессировать хронической обструктивной болезни легких, авт. Калинина Е.П., Лобанова Е.Г., Иванов Е.М. - ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения Российской академии медицинских наук), в якому визначають концентрацію трансформувального фактора зросту TGF- β 1 та фактора зросту фібробластів у сироватці крові, і при їх високих рівнях прогнозують прогресування хронічного обструктивного захворювання легень зі значним зниженням об'єму форсованого видиху на 1 секундні впродовж року.

Недоліком даного аналогу-способу є його інвазивність, пов'язана з заборою крові, висока вартість і необхідність наявності спеціального обладнання, що, у переважній більшості, є малодоступним для закладів практичної охорони здоров'я.

55 Найближчим аналогом способу, що заявляється, є прогнозування наявності ремоделювання бронхів (патент UA 36549 U МПК G01N 33/48, G01N 33/53, А61В 10/02, заяв. 200808141, 17.06.2008, опубл. 27.10.2008, бюл. № 20. - Спосіб прогнозування ремоделінгу бронхів на тлі хронічного та рецидивуючого бронхіту, авт. Ільченко С.І., Бондарева В.О., Дніпропетровська державна медична академія) шляхом браш-біопсії слизової оболонки бронхів та імуноцитохімічного дослідження аналізату з визначенням маркерів ремоделінгу дихальних шляхів, а саме моноклональних антитіл TGF- β , 34 β E12, Ki-67, що дозволяє, за їх певного рівня, прогнозувати високий ризик ремоделювання бронхів.

Недоліками найближчого аналогу є його інвазивність, оскільки для аналізу необхідне дослідження біопсійного матеріалу, що є небажаним у дитячій практиці та може погіршити стан пацієнтів, а також значні затрати часу та необхідність використання спеціалізованого обладнання.

5 В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб діагностики активності ремоделювання дихальних шляхів при бронхіальній астмі у дітей шляхом визначення рівня васкулярного ендотеліального фактора росту (VEGF) та інтерлейкіну-13 у надосадковій рідині мокротиння.

10 Спільними ознаками найближчого аналогу та корисної моделі, що заявляється, є діагностика активності ремоделювання дихальних шляхів.

Корисна модель відрізняється від найближчого аналогу тим, що неінвазивним шляхом визначають маркери активності ремоделювання бронхів - рівень васкулярного ендотеліального фактора росту та інтерлейкіну-13 у надосадковій рідині мокротиння.

Спосіб здійснюють наступним чином.

15 У дитини шкільного віку, хворої на бронхіальну астму, визначають рівень васкулярного ендотеліального фактора росту (VEGF) та інтерлейкіну-13 у надосадковій рідині мокротиння, та при рівні VEGF більше 120 пг/мл і рівні інтерлейкіну-13 більше 12 пг/мл діагностують високу активність ремоделювання дихальних шляхів зі специфічністю 84,7 %, передбачуваною цінністю негативного результату 83,6 %. За умови досягнення вказаних показників відношення шансів високої активності ремоделювання бронхів при бронхіальній астмі сягає 1,8, відносний ризик - 1,6.

Використання способу, що заявляється, можна підтвердити за допомогою наступних прикладів.

25 Дитина К., 01.05.1997 р.н., знаходилась на лікуванні в алергологічному відділенні ОДКЛ м. Чернівці з 17.10.2007 р. по 01.11.2007 р. з діагнозом: Бронхіальна астма, змішана форма, персистуючий перебіг тяжкого ступеню, період загострення, ДН II ступ. Рівень васкулярного ендотеліального фактора росту (VEGF) у надосадковій рідині мокротиння становив 400 пг/мл, вміст інтерлейкіну-13 у надосадковій рідині мокротиння - 90 пг/мл, індекс бронхоспазму ОФВ₁ - 47,7 %. Таким чином, у дитини діагностовано високу активність ремоделювання дихальних шляхів та рекомендовано збільшити обсяг базисної протизапальної терапії. При оцінюванні контролю через 6 місяців виявлено, що рівень контролю бронхіальної астми за клінічно-інструментальною оціночною шкалою на початку спостереження становив 20 балів, після курсу лікування 17 балів, індекс бронхоспазму ОФВ₁ - 30,0 %, тобто відзначено покращення контролю над захворюванням і достатню ефективність отриманого обсягу базисної протизапальної терапії та рекомендовано її надалі продовжити.

40 Дитина І., 20.01.1991 р.н., знаходилась на лікуванні в алергологічному відділенні ОДКЛ з 03.07.2007 р. по 11.07.2007 р. з діагнозом: Бронхіальна астма, atopічна форма, персистуючий перебіг, тяжкого ступеню, період загострення, ДН I ступ., хронічний алергічний риніт, період загострення. За даними дослідження рівень васкулярного ендотеліального фактора росту (VEGF) у надосадковій рідині мокротиння становив 60 пг/мл, вміст інтерлейкіну-13 у надосадковій рідині мокротиння - 9 пг/мл, індекс бронхоспазму ОФВ₁ - 10,6 %. Таким чином, у дитини діагностовано низьку активність ремоделювання дихальних шляхів, виходячи з чого вирішено продовжувати отримуваний обсяг базисної протизапальної терапії. При оцінюванні контролю через 6 місяців виявлено, що рівень контролю бронхіальної астми за клінічно-інструментальною оціночною шкалою на початку спостереження становив 19 бали, після курсу терапії 13 балів, індекс бронхоспазму ОФВ₁ - 8,9 %, тобто відзначено достатню ефективність базисної протизапальної терапії та вирішено її надалі продовжувати.

50 Дитина О., 27.10.1991 р.н., знаходилась на лікуванні в алергологічному відділенні ОДКЛ з 02.08.2007 р. по 08.08.2007 р. з діагнозом: Бронхіальна астма, змішана форма, персистуючий перебіг, тяжкого ступеню, період загострення, ДН II ступ., хронічний алергічний риніт, період загострення. За даними дослідження рівень васкулярного ендотеліального фактора росту (VEGF) у надосадковій рідині мокротиння становив 300 пг/мл, вміст інтерлейкіну-13 у надосадковій рідині мокротиння - 3,5 пг/мл, індекс бронхоспазму ОФВ₁ - 8,6 %. Отже, у дитини діагностовано середню активність ремоделювання дихальних шляхів, виходячи з чого вирішено продовжувати отримуваний обсяг базисної протизапальної терапії. При оцінюванні контролю через 6 місяців виявлено, що рівень контролю бронхіальної астми за клінічно-інструментальною оціночною шкалою на початку спостереження становив 16 бали, після курсу терапії 7 балів, індекс бронхоспазму ОФВ₁ - 11,5 %, тобто відзначено достатню ефективність базисної протизапальної терапії та вирішено її надалі продовжувати.

Технічний результат. Спосіб, що заявляється, володіє кращими якостями на відміну від найближчого аналогу за рахунок того, що є не інвазивним та володіє достатньо високою діагностичною цінністю результатів.

5 Спосіб, що заявляється, дає можливість ефективніше діагностувати активність ремоделювання дихальних шляхів при бронхіальній астми у дітей і, завдяки цьому, обґрунтовано призначати лікувально-профілактичні заходи пацієнтам та досягти позитивного економічного ефекту шляхом оптимізації обсягу отримуваної базисної протизапальної терапії.

10 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15 Спосіб діагностики активності ремоделювання дихальних шляхів при бронхіальній астмі у дітей шляхом визначення рівня васкулярного ендотеліального фактора росту (VEGF) та інтерлейкіну-13 у надосадковій рідині мокротиння, який **відрізняється** тим, що при рівні VEGF більше 120 пг/мл та рівні інтерлейкіну-13 більше 12 пг/мл діагностують високу активність ремоделювання дихальних шляхів.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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