



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114801** (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: <b>u 2016 07817</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>15.07.2016</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>27.03.2017</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>27.03.2017, Бюл.№ 6</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Колоскова Олена Костянтинівна (UA), Білоус Тетяна Михайлівна (UA), Микалюк Людмила Вікторівна (UA), Білик Сергій Вікторович (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ", пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)</b></p>
---	---

**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРСИСТУВАННЯ ЛОКАЛЬНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ В БРОНХАХ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ**

**(57) Реферат:**

Спосіб прогнозування персистування локального запального процесу в бронхах при бронхіальній астмі у дітей шляхом діагностики тяжкості астми і прогнозування розвитку загострення з урахуванням інструментальних показників. Визначають наявність генетичного поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази T1 і M1 та вміст метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті видихуваного повітря. При генотипі GSTT<sub>1</sub>+M<sub>1</sub>-, GSTT<sub>1</sub>.M1+ або GSTT<sub>1</sub>.M<sub>1</sub>- та вмісті метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті видихуваного повітря більше 45,0 мкмоль/л прогнозують персистування виразного запального процесу у бронхах зі співвідношенням шансів 2,0 (95 % ДІ: 0,5-8,5), відносним ризиком 1,3 (95 % ДІ: 0,5-3,6), атрибутивним ризиком – 17 %.

UA 114801 U



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

5 Все більше дослідників схиляються до того, що бронхіальна астма - це швидше  
узагальнюючий термін, що охоплює низку клінічно подібних захворювань, синдромів і симптомів  
(Murray C.S., 2004), зокрема, рекурентні епізоди свистячих хрипів, кашлю, задишки і  
утрудненого дихання (Papadopoulos N.G., 2012). Бронхіальна астма відноситься до  
10 успадкованої патології, але закономірності її успадкування є складними і почасти  
суперечливими. Так, генетичні дослідження показали погану реплікацію астма-фенотипу, тому,  
в цілому, складно пояснити дуже малу частку реалізації схильності до неї (Bosse Y., 2007; Murk  
W., 2011). У той час, як фенотип є показником певних характеристик або симптомів  
захворювання, ендотипи представляють собою "підтип нозології, яка визначається окремим  
функціональним чи патофізіологічним механізмом". Тому вважається, що різні ендотипи  
15 бронхіальної астми мають унікальні основні патофізіологічні механізми, що в їх основі лежить  
ряд генетичних і екологічних предикторів (Lotvall J., 2011). Клінічна значимість цього полягає у  
тому, що різні ендотипи астми по-різному реагують на стандартне лікування, що, у кінцевому  
підсумку, і є важливим кроком на шляху до оптимізації стратегії лікування з позицій ендотипової  
неоднорідності (Bousquet J., 2007).

20 Особливий інтерес представляє пошук неінвазивних біомаркерів, які дозволяють  
віддиференціювати ранній початок персистувального візину від транзиторного фенотипу  
астми. У цьому відношенні дослідження, спрямовані на розробку надійних діагностичних  
маркерів астми у хворих раннього віку з використанням неінвазивних методик, зокрема, легких і  
нелетких показників запалення на кшталт цитокінів, хемокінів у повітрі, що видихується (Van De  
Kant K.D., 2009) є актуальними. Видихувана фракція оксиду азоту (FeNO), за даними  
25 літератури, асоціює з тяжкістю запалення дихальних шляхів за Th2-механізмом, і виступає  
біомаркером окремих астма-ендотипів (Bastain T.M., 2011), а також тісно корелює з атопією (Olin  
A.C., 2010), характеризується неінвазивністю (Baraldi E., 2002). Показано, що вже у віці одного  
місяця життя зростання кількості FeNO відмічене у новонароджених із наступними рецидивами  
візинг-синдрому впродовж першого року життя (Chawes B.L., 2010).

30 Отже, підхід із позицій неоднорідності бронхіальної астми сприятиме розвитку  
персоналізованого лікування, включаючи стратегії менеджменту і профілактики захворювання у  
ранньому дитячому віці, що може вважатися перспективним напрямком у покращенні терапії  
таких хворих та досягненні позитивного економічного ефекту.

35 Першим аналогом корисної моделі є спосіб оцінювання тяжкості перебігу бронхіальної  
астми у дітей (Патент України №56461, МПК G01N 33/50. Спосіб оцінки ступеня тяжкості  
перебігу бронхіальної астми у дітей / Бичкова Н.Г., Лисовець О.В., Петриченко В.Г., Мурланова  
Т.П., Бичков О.А., Кузьміна І.С., Мурланова К.С., Воронова О.С.; Заявник Національний  
медичний університет ім. О.О. Богомольця. - заяв. и201010811 від 08.09.2010, опубл.  
40 10.01.2011, бюл. №1.), в якому в сироватці крові визначають концентрацію циркулюючих  
імуних комплексів великого, середнього та малого розміру на спектрофотометрі при довжині  
хвилі 450 нм та при зниженні концентрації комплексів великого розміру та збільшенні частки  
середнього і малого розміру визначають ступінь тяжкості перебігу бронхіальної астми.

Недоліком даного аналогу-способу є його неточність, оскільки циркулюючі імунні комплекси  
можуть відображувати запальний процес іншої системи органів, так як показники досліджуються  
45 у сироватці крові; а також необхідність наявності спеціального обладнання, що, у переважній  
більшості, є малодоступним для закладів практичної охорони здоров'я, особливо первинної її  
ланки.

Іншим аналогом-способом корисної моделі є спосіб прогнозування тяжкості ступеня  
бронхіальної астми шляхом оцінки біохімічних показників (Патент РФ №2190217, Спосіб  
50 прогноза тяжести обострения атопической бронхиальной астмы / Собко Е.А., Булыгин Г.В.,  
Камзалакова Н.И.; Заявник Красноярская государственная медицинская академия, заяв.  
2000131029/14, 13.12.2000, опубл. 27.09.2002 Бюл. № 27), в якому визначають показники  
активності ферментів гліцерол-3-фосфатдегідрогенази та НАД-залежної малатдегідрогенази  
лімфоцитів крові та при їх певному рівні прогнозують відповідний ступінь загострення  
55 бронхіальної астми.

Недоліками даного аналогу-способу є інвазивність, оскільки для аналізу необхідний забір  
периферичної крові хворого, а також недостатня передбачувана цінність позитивного  
результату. Окрім того, у дитячому віці, на відміну від дорослих пацієнтів, персистування  
бронхообструктивного синдрому повсякчас спричиняється інтеркурентними вірусними та/або  
60 бактеріальними респіраторними інфекціями, які призводять до змін кількісного й якісного складу

лейкоцитів периферичної крові, що при застосуванні даного способу буде супроводжуватись виникненням хибних результатів.

Найближчим аналогом корисної моделі є спосіб прогнозування появи нападу бронхіальної астми (Патент України №94640, МПК А61Р11/06. Спосіб прогнозування появи нападу бронхіальної астми / Волошин С.Б.; Заявник ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського" МОЗ України. - заявл. U201405628 від 26.05.2014, опубл. 25.11.2014, бюл. №22.), в. - якому використовують клініко-лабораторні обстеження, результати алерготестування, дані спірографії, імунограми і рівень активних форм кисню у крові та за цими даними діагностують тяжкість перебігу астми і прогнозують розвиток її загострення.

Недоліком найближчого аналога є те, що така спосіб оцінки рівня контролю бронхіальної астми є досить об'ємним, інвазивним, та, крім того, потребує значних затрат вільного часу для проведення усіх обстежень.

В основу корисної моделі поставлена задача - удосконалити спосіб прогнозування персистенції локального запального процесу в бронхах при бронхіальній астмі у дітей шляхом визначення генетичної схильності дитини до захворювань респіраторної системи.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб прогнозування персистенції локального запального процесу в бронхах при бронхіальній астмі у дітей шляхом діагностики тяжкості астми і прогнозування розвитку загострення з урахуванням інструментальних показників, згідно з корисною моделлю, визначають наявність генетичного поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази T1 і M1 та вміст метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті видихуваного повітря, й при генотипі GSTT<sub>1</sub>+M<sub>1</sub>-, GSTT<sub>1</sub>.M1+ або GSTT<sub>1</sub>.M<sub>1</sub>- та вмісті метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті видихуваного повітря більше 45,0 мкмоль/л прогнозують персистенцію виразного запального процесу у бронхах зі співвідношенням шансів 2,0 (95 % ДІ: 0,5-8,5), відносним ризиком 1,3 (95 % ДІ: 0,5-3,6), атрибутивним ризиком – 17 %.

Спільними ознаками найближчого аналога та корисної моделі є діагностика тяжкості астми і прогнозування розвитку загострення з урахуванням інструментальних показників.

Відмінними ознаками корисної моделі від найближчого аналога є те, що визначають наявність генетичного поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази T1 і M1 та вміст метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті видихуваного повітря, й при генотипі GSTT<sub>1</sub>+M<sub>1</sub>-, GSTT<sub>1</sub>.M<sub>1</sub>+ або GSTT<sub>1</sub>.M<sub>1</sub>- та вмісті метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті видихуваного повітря більше 45,0 мкмоль/л прогнозують персистенцію виразного запального процесу у бронхах зі співвідношенням шансів 2,0 (95 % ДІ: 0,5-8,5), відносним ризиком - 1,3 (95 % ДІ: 0,5-3,6), атрибутивним ризиком – 17 %.

Спосіб здійснюють наступним чином.

У дитини шкільного віку, хворої на бронхіальну астму, визначають наявність генетичного поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази T1 і M1 та вміст метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті видихуваного повітря, й при генотипі GSTT<sub>1</sub>+M<sub>1</sub>-, GSTT<sub>1</sub>.M<sub>1</sub>+ або GSTT<sub>1</sub>.M<sub>1</sub>- та вмісті метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті видихуваного повітря більше 45,0 мкмоль/л прогнозують персистенцію виразного запального процесу у бронхах зі співвідношенням шансів 2,0 (95 % ДІ: 0,5-8,5), відносним ризиком - 1,3 (95 % ДІ: 0,5-3,6), атрибутивним ризиком - 17 %.

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

Дитина М., 19.03.1992 р.н., знаходилась на лікуванні в алергологічному відділенні ОДКЛ м. Чернівці з 26.03.2007 р. по 04.04.2007 р. з діагнозом: Бронхіальна астма, змішана форма, персистуючий перебіг тяжкого ступеня, період загострення, ДН І ступ. У дитини виявлено наявність делеційного поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази T1 та M1 (генотип GSTT<sub>1</sub>-M<sub>1</sub>-), вміст метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті видихуваного повітря 63,6 мкмоль/л. Таким чином, у дитини прогнозовано високий ризик персистенції запального процесу дихальних шляхів та рекомендовано застосувати ескалаційний принцип базисної протизапальної терапії зі збільшенням її обсягу. При динамічній оцінці контролю бронхіальної астми через 3 місяці виявлено, що рівень контролю захворювання за клінічно-інструментальною шкалою на початку спостереження становив 29 балів, після курсу лікування 27 балів, тобто відзначено незначне покращання контролю над захворюванням і недостатню ефективність отриманого обсягу базисної протизапальної терапії та рекомендовано продовжити її надалі.

Дитина М, 29.01.1998 р.н., знаходилась на лікуванні в алергологічному відділенні ОДКЛ з 21.12.2015 р. по 30.12.2015 р. з діагнозом: Бронхіальна астма, атопічна форма, персистуючий перебіг, тяжкого ступеню, період загострення, ДН І ступ. За даними обстеження виявлено наявність делеційного поліморфізму гену глутатіон-S-трансферази T1 (генотип GSTT<sub>1</sub>-M<sub>1</sub>+), вміст метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті видихуваного повітря 76,4 мкмоль/л. Таким

чином, у дитини прогнозовано помірний ризик персистенції інтенсивного запалення бронхів, виходячи з чого вирішено продовжувати отримуваний обсяг базисної протизапальної терапії. При оцінці контролю захворювання через 3 місяці виявлено, що рівень контролю бронхіальної астми за клінічно-інструментальною шкалою на початку спостереження становив 28 балів (свідчить про неконтрольовану астму), а після курсу терапії 19 балів (відповідає умовно-контрольованій астмі), тобто відзначено достатню ефективність базисної протизапальної терапії та вирішено продовжувати її надалі.

Дитина І., 19.01.2001 р.н., знаходилась на лікуванні в алергологічному відділенні ОДКЛ з 14.10.2015 р. по 26.10.2015 р. з діагнозом: Бронхіальна астма, змішана форма, персистуючий перебіг тяжкого ступеню, період загострення, ДН І ступ. Хронічний алергічний риніт, період загострення. За даними обстеження не виявлено поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази T1 та M1, вміст метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті видихуваного повітря 33,0 мкмоль/л. Таким чином, у дитини прогнозовано низький ризик персистенції інтенсивного запалення бронхів, виходячи з чого вирішено продовжувати отримуваний обсяг базисної протизапальної терапії. При оцінці контролю захворювання через 3 місяці виявлено, що рівень контролю бронхіальної астми за клінічно-інструментальною шкалою на початку спостереження становив 17 бал, що відповідає умовно-контрольованій астмі, а після курсу терапії 12 балів, тобто відзначено достатню ефективність базисної протизапальної терапії та вирішено продовжувати її надалі.

Технічний результат.

Запропонований спосіб дозволяє ефективно прогнозувати персистенцію локального запального процесу в бронхах при бронхіальній астмі у дітей і, завдяки цьому, обґрунтовано та диференційовано призначати лікувально-профілактичні заходи пацієнтам та досягти позитивного економічного ефекту шляхом оптимізації обсягу отримуваної базисної протизапальної терапії; є менше трудомістким та володіє високою діагностичною цінністю результатів.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування персистенції локального запального процесу в бронхах при бронхіальній астмі у дітей шляхом діагностики тяжкості астми і прогнозування розвитку загострення з урахуванням інструментальних показників, який **відрізняється** тим, що визначають наявність генетичного поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази T1 і M1 та вміст метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті видихуваного повітря, й при генотипі GSTT<sub>1</sub>+M<sub>1</sub>., GSTT<sub>1</sub>.M1+ або GSTT<sub>1</sub>.M<sub>1</sub>. та вмісті метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті видихуваного повітря більше 45,0 мкмоль/л прогнозують персистенцію виразного запального процесу у бронхах зі співвідношенням шансів 2,0 (95 % ДІ: 0,5-8,5), відносним ризиком 1,3 (95 % ДІ: 0,5-3,6), атрибутивним ризиком – 17 %.

---

Комп'ютерна верстка О. Рябко

---

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