



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **96416**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/53 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 07709**

(22) Дата подання заявки: **09.07.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.02.2015**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.02.2015, Бюл.№ 3**

(72) Винахідник(и):

**Колоскова Олена Костянтинівна (UA),
Безруков Леонід Олексійович (UA),
Білоус Тетяна Михайлівна (UA),
Богуцька Наталя Казимирівна (UA)**

(73) Власник(и):

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

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОНТРОЛЮЮЧОЇ ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування ефективності контролюючої терапії бронхіальної астми у дітей шляхом дослідження алельного поліморфізму глутатіон-S-трансферази, при якому проводять визначення делецій у генах глутатіон-S-трансферази T₁ та M₁ методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції та за наявності делеційного поліморфізму даних генів прогнозують неконтрольований перебіг бронхіальної астми в дітей шкільного віку, а також недостатню ефективність стандартної контролюючої терапії.

UA 96416 U

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

Виходячи з сучасних поглядів, бронхіальна астма розглядається як мультифакторне захворювання (Охотникова Е.Н., 2009), що виникає внаслідок взаємодії генетичних та екзогенних чинників (Arron J.R., Harris J.M., 2014; Антипкін Ю.Г., 2010). Зокрема, за недостатнього функціонування антиоксидантних систем, ксенобіотики, пошкоджуючи епітелій дихальних шляхів, порушують функціонування слизового секрету, призводять до обструкції бронхів та їх гіперреактивності. Активні форми кисню та інші патогенні чинники, зазвичай, знешкоджуються системою біотрансформації ксенобіотиків, проте поліморфізм генів, що кодують ферменти даної системи, може сприяти розвитку схильності дитини до постійного токсичного стресу (Islam T., 2009). Так, гени сімейства ферментів глутатіон-S-трансфераз (GSTT₁ і GSTM₁), які залучені до патогенезу багатьох захворювань, виступають як модифікатори та чинники ризику (схильності) при патології, пов'язаній із несприятливими впливами навколишнього середовища (Saadat M., Ansari-Lari M., 2007). Поліморфізм генів, які кодують дані ферменти II фази системи детоксикації, впливає на їх функціональну активність у легенях та інших органах, що зумовлює генетичну схильність до окислювального стресу і бронхіальної астми. Проте питання особливостей перебігу бронхіальної астми та результати її лікування у дітей залежно від поліморфізму генів глутатіон-S-трансфераз (зокрема, GSTT₁ та GSTM₁) залишається суперечливим (McLeish S., 2007). Можливо, це зумовлене тим, що більшість дослідників вивчають окремо генетичні чинники чи застосовують методики, які більше відпрацьовані в терапевтичній галузі.

Першим аналогом способу, що заявляється, може вважатися спосіб прогнозування перебігу бронхіальної астми (патент RU 2316254 C1, 14.08.2006. - Способ прогнозирования нестабильного течения бронхиальной астмы, авт. Крылова Ю.О., Колосов В.П., Перельман Ю.М., Тюрикова Т.И., Нарышкина С.В.), в якому прогнозування нестабильного перебігу бронхіальної астми досягається дослідженням функціональної резервної можливості легенево-капілярного кровотоку за допомогою перфузійної пульмоангіосцинтиграфії, середнього тиску в легеневій артерії за даними доплерографії, добової варіабельності пікової об'ємної швидкості видиху за показниками пікфлоуметрії. Надалі автори пропонують обраховувати інтегральний показник, який свідчить про наявність нестабильного перебігу захворювання.

Недоліком цього аналогу-способу є потреба в наявності спеціального обладнання та підготовленого персоналу, що у переважній більшості є малодоступним для закладів практичної охорони здоров'я, особливо первинної та вторинної її ланок.

Іншим аналогом-способом корисної моделі є спосіб прогнозування перебігу бронхіальної астми у дітей (патент UA (19) 11976 (11) C1, 16.01.2006. - Способ прогнозирования тяжкого перебігу нападів бронхіальної астми у дітей шкільного віку, авт. Прунчак С.І., Колоскова О.К., Власик Л.І.). Недоліком цього методу є те, що автори пропонують досліджувати тип ацетилювання після провокаційного тесту з сульфадимезином із подальшим визначенням відсотку ацетильованого сульфадимезину в сечі.

Недоліком цього аналогу-способу є необхідність дотримання дієти перед пробою, можливі алергічні реакції на сульфадимезин, а також високий комплайєнс лікаря з батьками дитини. Окрім того, за допомогою даного способу прогнозують тяжкість нападів бронхіальної астми, але не перебігу захворювання.

Найближчим прототипом корисної моделі є спосіб діагностики та прогнозування перебігу захворювання на рак легень за допомогою визначення активності глутатіонтрансферази (патент UA 30389 (11) C1, 25.02.2008. - Способ диагностики та прогнозування перебігу захворювання на рак легень за допомогою глутатіонтрансферази, авт. Складаров О.Я., Фартушок Н.В., Федевич Ю.М., Хаврона О.П., Мелех О.Я.), в якому визначають активність глутатіонтрансферази в гемолізаті еритроцитів і за різних показників діагностують здоровий стан легень чи онкологічну патологію, а при зниженні даного показника в динаміці прогнозують позитивний перебіг захворювання.

Недоліками способу-прототипу є те, що даний спосіб не враховує іншої нозологічної патології органів дихання, а також потребує динамічного визначення із заборою периферійної крові.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалити спосіб прогнозування ефективності контролюючої терапії бронхіальної астми у дітей шляхом дослідження генотипу дитини, зокрема, генів, що кодують активність глутатіон-S-трансферази T1 та M1, які наразі вважаються одними з основних генів-кандидатів тяжкої бронхіальної астми, є об'єктивним

способом прогнозування ефективності базисної терапії, а також дозволяє досягти позитивного економічного ефекту шляхом підбору індивідуалізованого лікування пацієнтів.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі прогнозування ефективності контролюючої терапії бронхіальної астми у дітей шляхом дослідження алельного поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази, зокрема, визначення делецій у генах глутатіон-S-трансферази T_1 і M_1 методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції, та за наявності делеційного поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази T_1 і M_1 прогнозують неконтрольований перебіг бронхіальної астми в дітей шкільного віку, а також недостатню ефективність стандартної контролюючої терапії.

Спільними ознаками прототипу та корисної моделі є прогнозування перебігу захворювання органів дихання та ефективності терапії за показниками делеційного поліморфізму генів глутатіон-трансферази.

Корисна модель відрізняється від прототипу тим, що визначають не активність глутатіонтрансферази у гемолізаті еритроцитів, а проводять дослідження генотипу для встановлення делецій у генах глутатіон-S-трансферази T_1 і M_1 , результати якого залишаються в картці дитини на все життя та є фактично її "генетичним паспортом", на який зможуть орієнтуватися лікарі при призначенні індивідуалізованої базисної терапії (в прототипі - показники активності глутатіонтрансферази у гемолізаті еритроцитів слід визначати кожного разу при візиті пацієнта до лікаря-алерголога).

Спосіб здійснюють наступним чином.

У дитини з бронхіальною астмою визначають наявність делецій у генах глутатіон-S-трансферази T_1 та M_1 , і за наявності делеційного поліморфізму в даних генах прогнозують недостатню ефективність контролюючої терапії бронхіальної астми у дітей зі специфічністю 87,5 % (95 % ДІ: 47,4-99,7), передбачуваною цінністю позитивного результату 95,0 % (95 % ДІ: 75,1-99,8), відношенням шансів розвитку неконтрольованого перебігу захворювання 8,9 при відносному ризику 1,4, відношенні правдоподібності 4,5, посттестовій ймовірності позитивного результату 81,7 %.

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

Приклад 1

Дитина Б., 16.03.2001 р.н., знаходилась на лікуванні в алергологічному відділенні Обласної дитячої клінічної лікарні з 14.09.2009 р. по 25.09.2009 р. з діагнозом: Бронхіальна астма, змішана форма, персистуючий перебіг середньо-тяжкого ступеню, період загострення, дихальна недостатність I ступ. За даними молекулярно-генетичного аналізу визначено генотип $GSTT_1+M_1+$, тобто відсутність делецій генів, що кодують активність глутатіон-S-трансфераз T_1 та M_1 . Таким чином, у дитини прогнозується умовно-контрольований чи контрольований перебіг бронхіальної астми та достатня ефективність стандартної контролюючої терапії. Перед призначенням базисної контролюючої терапії рівень контролю бронхіальної астми за клінічно-інструментальною оціночною шкалою становив 20 балів, тобто визначено умовно-контрольований перебіг бронхіальної астми, виходячи з чого вирішено призначити стандартний обсяг базисної протизапальної терапії за GINA-2008. При проведенні моніторингу через 6 місяців виявлено досягнення контролю над бронхіальною астмою (11 балів за оціночною шкалою) і достатню ефективність отриманого обсягу базисної протизапальної терапії.

Приклад 2

Дитина М., 22.05.1996 р.н., знаходилась на лікуванні в алергологічному відділенні Обласної дитячої клінічної лікарні з 30.05.2007 р. по 13.06.2007 р. з діагнозом: Бронхіальна астма, atopічна форма, персистуючий перебіг тяжкого ступеню, період загострення, дихальна недостатність I-II ступ., хронічний алергічний риніт, період загострення. За даними молекулярно-генетичного аналізу визначено генотип $GSTT_1-M_1-$, тобто делеції генів, що кодують активність глутатіон-S-трансферази T_1 та M_1 . Таким чином, у дитини прогнозується неконтрольований перебіг бронхіальної астми та недостатня ефективність стандартної базисної терапії. Перед призначенням базисної контролюючої терапії рівень контролю бронхіальної астми за клінічно-інструментальною оціночною шкалою становив 29 балів, тобто визначено неконтрольований перебіг бронхіальної астми, виходячи з чого вирішено призначити більший на одну "сходінку" обсяг базисної протизапальної терапії за GINA-2008. При проведенні моніторингу через 6 місяців виявлено утримання контролю над бронхіальною астмою майже на попередньому рівні (27 балів за оціночною шкалою - неконтрольований перебіг) і недостатню ефективність отриманого обсягу базисної протизапальної терапії, виходячи з чого вирішено збільшити обсяг базисної терапії ще на одну "сходінку" за рекомендаціями GINA.

Технічний результат. Таким чином, спосіб прогнозування ефективності контролюючої терапії бронхіальної астми у дітей дозволяє прогнозувати ефективність контролюючої терапії

5 бронхіальної астми у дітей і, завдяки цьому, ефективніше призначати адресні лікувально-профілактичні заходи пацієнтам, оптимізувати призначення глюкокортикостероїдів і досягти позитивного економічного ефекту. До того ж спосіб, який заявляється, має кращі якості порівняно з прототипом за рахунок того, що результати дослідження генотипу дитини з визначенням делецій у генах, які кодують активність глутатіон-S-трансферази T_1 і M_1 , залишаються в картці дитини на все життя та фактично є її "генетичним паспортом".

10 Використання способу прогнозування, що заявляється, дозволяє підвищити інформативність параклінічних методів обстеження пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, шляхом визначення генотипу дитини, прогнозування ефективності контролюючої терапії бронхіальної астми й оптимізації протизапальної терапії.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15 Спосіб прогнозування ефективності контролюючої терапії бронхіальної астми у дітей шляхом дослідження алельного поліморфізму глутатіон-S-трансферази, який **відрізняється** тим, що проводять визначення делецій у генах глутатіон-S-трансферази T_1 та M_1 методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції та за наявності делеційного поліморфізму даних генів прогнозують неконтрольований перебіг бронхіальної астми в дітей шкільного віку, а також недостатню ефективність стандартної контролюючої терапії.

20

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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