



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **105115** (13) **C2**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61B 10/00**  
**G01N 33/15** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2013 02632</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Логвінова Ольга Леонідівна (UA),</b> <b>Сенаторова Ганна Сергіївна (UA),</b> <b>Омельченко Олена Володимирівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>04.03.2013</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ</b> <b>МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,</b> пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.04.2014</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Євтушенко Тамара Григорівна</b>
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.07.2013, Бюл.№ 14</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 62050 U; 10.08.2011 Басаргина М.А. "Значение матричных мегаллопротеиназ в формировании и течении бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей".- Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 14.00.09. - М.: 2009. - 24 стр. Павлинова Е.Б. "Анализ полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы у недоношенных новорожденных из группы риска по формированию бронхолегочной дисплазии".- Вопросы диагностики в педиатрии. - 2011 - Том 3/№5.14-19 стр.
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.04.2014, Бюл.№ 7</b>	

**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ РОЗВИТКУ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ДИСПЛАЗІЇ У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ**

**(57) Реферат:**

Винахід належить до медицини, а саме до педіатрії, і може бути використаний для доповнення діагностики бронхолегеневої дисплазії у недоношених дітей шляхом прогнозування її розвитку. Спосіб діагностики включає визначення симптомів дихальної недостатності зі збереженням залежності від високих концентрацій кисню у повітрі, що вдихається, на 10-14 добу життя, наявності ціанозу та крепітації над поверхнею легень, ригідної грудної клітини, втягування міжребер'їв при диханні та визначенні гена матриксної металопротеїнази-1 в букальному епітелії і, при наявності клінічних симптомів та поліморфізму гена матриксної металопротеїнази-1 - 1067insG у недоношеного новонародженого, визначають ймовірність формування бронхолегеневої дисплазії.

UA 105115 C2



Винахід належить до медицини, а саме до педіатрії, і може бути використаний для доповнення діагностики бронхолегеневої дисплазії у недоношених дітей шляхом прогнозування її розвитку.

Бронхолегенева дисплазія це хронічне поліетіологічне захворювання морфологічно незрілої респіраторної системи у дітей до 3-х років життя, що перебігає переважно з ураженням бронхіол і паренхіми легень, розвитком фіброзу та порушенням реплікації альвеол. Діагноз бронхолегеневої дисплазії встановлюється в 28 днів життя, коли вже сформовані необоротні фібротичні зміни та запущені процеси деградації колагену за допомогою матриксної протеїнази. Таким чином, головною задачею неонатології є виявлення предикторів розвитку бронхолегеневої дисплазії, а саме виявлення маркерів хвороби до розвитку необоротного фіброзу.

В Україні для діагностики формування бронхолегеневої дисплазії використовують предиктори, запропоновані в рекомендаціях Європейського та Російського респіраторних товариств. Згідно з даними рекомендаціями предикторами формування бронхолегеневої дисплазії вважаються: симптоми дихальної недостатності зі збереженням залежності від високих концентрацій кисню у повітрі, що вдихається, на 10-14 добу життя, наявність ціанозу, ригідної грудної клітини, втягування міжребер'їв при диханні та крепітації над поверхнею легень [Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Руководство для практикующих врачей. - Москва: Издательство «МДВ», 2010].

Даний спосіб діагностики розвитку бронхолегеневої дисплазії у недоношених дітей є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

Основним недоліком прототипу є недостатня точність та суб'єктивність оцінки предикторів, що веде до неадекватної діагностики стану пацієнта.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу винаходу поставлено задачу підвищення точності діагностики розвитку бронхолегеневої дисплазії у недоношених дітей.

Задачу, яку поставлено в основу винаходу, вирішують тим, що у відомому способі діагностики розвитку бронхолегеневої дисплазії у недоношених дітей, який включає визначення симптомів дихальної недостатності зі збереженням залежності від високих концентрацій кисню у повітрі, що вдихається, на 10-14 добу життя, наявність ціанозу та крепітації над поверхнею легень, ригідної грудної клітини, втягування міжребер'їв при диханні, згідно з винаходом, додатково у дитини визначають ген матриксної металопротеїнази-1 в букальному епітелії і, при наявності клінічних симптомів та поліморфізму гену матриксної металопротеїнази-1 - 1067insG у недоношеного новонародженого, визначають ймовірність формування бронхолегеневої дисплазії.

Технічний ефект винаходу, а саме підвищення точності діагностики розвитку бронхолегеневої дисплазії у недоношеної дитини обумовлений тим, що визначення проводять за діагностично значущим критерієм наявності поліморфізму гена матриксної металопротеїнази-1 - 1067insG, який є предиктором активності даного ферменту та прогнозує фіброз легень, головної ознаки бронхолегеневої дисплазії. Спосіб діагностики неінвазивний, так як предиктор визначають в букальному епітелії.

Теоретичною передумовою винаходу є науковий факт, що головним ферментом, який бере участь у руйнуванні колагену I, II та III типів, та ремоделює легеневу тканину з перибронхіальним та периаальвеолярним фіброзом вважається матриксна металопротеїназа та TGF- $\beta$ . Роль цих ферментів у розвитку бронхолегеневої дисплазії доведена науковими розробками.

Спосіб здійснюють наступним чином. У дитини на 10-14 добу життя оцінюють наявність симптомів дихальної недостатності зі збереженням залежності від високих концентрацій кисню у повітрі, що вдихається, наявність ціанозу та крепітації над поверхнею легень, наявність ригідної грудної клітини, наявність втягування міжребер'їв при диханні. Додатково в букальному епітелії визначають ген матриксної металопротеїнази-1. Якщо має місце поліморфізм гена матриксної металопротеїнази-1 - 1067insG у недоношеного новонародженого, діагностують ризик розвитку бронхолегеневої дисплазії.

Якісні значення діагностичного показника було підтверджено експериментально, для чого нарівні зі стандартними методами дослідження визначалась наявність поліморфізму гена матриксної металопротеїнази-1 (ММП-1) у дітей з бронхолегеневою дисплазією, та визначався ризик захворювання у новонароджених, що мали такий поліморфізм. Проводився забір букального епітелію у 32 недоношених дітей, які мали респіраторні розлади, та методом полімеразної ланцюгової реакції визначалась наявність поліморфізму гена ММП-1. У дітей, що сформували бронхолегеневу дисплазію, достовірно частіше виявлявся поліморфізм гена

матриксної металопротеїнази-1 - 1067insG ( $r=0,432$ ;  $p<0,05$ ). Специфічність методу - 86,5%, чутливість -80,3%.

Спосіб ілюструють наступні приклади його клінічного використання.

Приклад 1. Хвора Г, 10 днів життя. Знаходилась в регіональному перинатальному центрі.

З анамнезу життя і захворювання: дитина від першої вагітності, яка перебігала на тлі загрози зриву протягом всієї вагітності, багатоводдя. Пологи перші, у терміні 26 тижнів. Маса тіла при народженні 980 г, стан при народженні тяжкий, проводились реанімаційні заходи. Знаходилась на штучній вентиляції легень 9 днів, з 10 доби переведена на допоміжну вентиляцію за допомогою nCPAP.

Стан дитини середньотяжкий. Помірна задишка у спокої, що наростала при неспокої. Втягнення нижніх відділів грудної клітини. Грудна клітина - ригідна. Шкіра бліда. Частота дихання (ЧД) 56 за хвилину. Частота дихальних рухів (ЧДР) 156 за хвилину. Видимі слизові рожеві. Перкуторно над легеньми коробковий звук, аускультативно дихання послаблене, поодинокі крепітація. Межі відносної серцевої тупості: права - права парастернальна лінія, верхня - 2 міжребер'я, ліва - на 1,5 см назовні від середньоключичної лінії. Тони серця приглушені. Живіт м'який. Печінка на 1,5 см від краю реберної дуги. Селезінка біля краю реберної дуги. Випорожнення кашкоподібні. Сечовипускання без особливостей.

У дитини визначалась помірна задишка, яка наростала при неспокої, втягнення нижніх відділів грудної клітини, крепітація. Додатково визначений ген матриксної металопротеїнази-1 в букальному епітелії. Мутації гена не виявлені. Висновок: має місце низька ймовірність розвитку бронхолегеневої дисплазії у даної дитини. На 13 добу життя дитина переведена на дихання киснем через маску. На 20 добу життя дитина вільно дихала повітрям. На 28 добу життя дитина не залежала від кисню, клінічних та рентгенологічних ознак бронхолегеневої дисплазії не виявлено.

Приклад 2. Хвора П, 10 днів життя. Знаходилась в регіональному перинатальному центрі.

З анамнезу життя і захворювання: дитина від першої вагітності. Під час вагітності мати на обліку у жіночій консультації не була. Пологи перші, у терміні 30 тижнів. Маса тіла при народженні 1002 г. Знаходилась на штучній вентиляції легень 9 днів, з 10 доби переведена на допоміжну вентиляцію за допомогою nCPAP.

Стан дитини середньотяжкий. Виявлена помірна задишка у спокої, що наростала при неспокої. Нижні відділи грудної клітини втягувались при диханні. Визначалась ригідність грудної клітини. Шкіра бліда. ЧД 52 за хвилину. ЧДР 166 за хвилину. Видимі слизові рожеві. Перкуторно над легеньми коробковий звук, аускультативно дихання послаблене, поодинокі крепітація. Межі відносної серцевої тупості: права - права парастернальна лінія, верхня - 2 міжребер'я, ліва - на 1,5 см назовні від середньоключичної лінії. Тони серця приглушені. Живіт м'який. Печінка на 2,0 см від краю реберної дуги. Селезінка біля краю реберної дуги. Випорожнення кашкоподібні. Сечовипускання без особливостей.

У дитини визначались помірна задишка, яка наростала при неспокої, втягнення нижніх відділів та ригідність грудної клітини, крепітація. Додатково визначений ген матриксної металопротеїнази-1 в букальному епітелії. Діагностовано поліморфізм гена матриксної металопротеїнази-1 - 1067insG. Висновок: у даної дитини висока ймовірність розвитку бронхолегеневої дисплазії. На 28 добу дитина зберігала киснезалежність та потребувала продовження неінвазивної вентиляції за допомогою nCPAP. Дитині за клінічними та рентгенологічними ознаками встановлений діагноз: бронхолегенева дисплазія.

# ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 Спосіб діагностики розвитку бронхолегеневої дисплазії у недоношених дітей, який включає визначення симптомів дихальної недостатності зі збереженням залежності від високих концентрацій кисню у повітрі, що вдихається, на 10-14 добу життя, наявність ціанозу та крепітації над поверхнею легень, ригідної грудної клітини, втягування міжребер'їв при диханні, який **відрізняється** тим, що додатково у дитини визначають ген матриксної металопротеїнази-1 в букальному епітелії і, при наявності клінічних симптомів та поліморфізму гена матриксної металопротеїнази-1 - 1067insG у недоношеного новонародженого, визначають ймовірність формування бронхолегеневої дисплазії.
- 10

---

Комп'ютерна верстка С. Чулій

---

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