



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92406** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
G01N 33/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 03264	(72) Винахідник(и): Безруков Леонід Олексійович (UA), Білоус Тетяна Михайлівна (UA), Білик Галина Анатоліївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 31.03.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.08.2014	(73) Власник(и): БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.08.2014, Бюл.№ 15	

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку шляхом дослідження конденсату видихуваного повітря, індукованого мокротиння та типу ацетилювання. Проводять визначення вмісту метаболітів оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря, вмісту еозинофілів в індукованому мокротинні та типу ацетилювання, і при одночасних показниках вмісту метаболітів оксиду азоту більше 40 мкмоль/л, еозинофілів 3 % і більше в індукованому мокротинні та швидкому типі ацетилювання прогнозують тяжкий перебіг бронхіальної астми в дітей шкільного віку.

UA 92406 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.

Наразі відомо, що близько 10-12 % пацієнтів з бронхіальною астмою страждають на тяжку форму захворювання, яка не піддається контролю, незважаючи на уникнення контакту з тригерними чинниками навколишнього середовища, проведення адекватної терапії та оптимальне дотримання режиму лікування (Levine S.J., 2010). Тяжка бронхіальна астма є чинником значного рівня смертності, великих економічних медикаментозних і немедикаментозних витрат у всьому світі, а через неадекватну відповідь на регламентовану контролювальну терапію пацієнти з тяжким перебігом захворювання мають високий ризик розвитку частих загострень і тому є постійними кандидатами для застосування агресивної терапії (Humbert M., 2009). Так, відносно невелика частка хворих із рефрактерною до терапії тяжкою бронхіальною астмою (7-8 %) акумулює в собі 40-50 % ресурсів медичної допомоги серед усіх пацієнтів з бронхіальною астмою, зумовлюючи непропорційно велику частку витрат закладів охорони здоров'я (Moore W.C., 2006; Louis R., 2009).

Раніше визначення "тяжкої бронхіальної астми", як варіанта персистування захворювання, базувалося на ступені обструкції бронхів і симптомах, які присутні до початку лікування. У більш пізніх джерелах показано, що ступінь тяжкості хвороби визначається лише після усунення агресивних тригерів (Wenzel S.E., 2003). Найчастіше критерії тяжкої бронхіальної астми ґрунтуються на суб'єктивній оцінці пацієнтом та/або медпрацівником наявності та кратності денних та нічних симптомів, загострень, обмеження щоденної активності із урахуванням ситуативних показників спірометрії та пікфлуориметрії, що неоднозначно сприймається різними фахівцями (Halterman J.S., 2006).

Наразі визначення "тяжкої бронхіальної астми" у більшості джерел є клінічним і включає в себе, окрім самої патології, наявність супутніх обтяжувальних станів, лікування високими дозами глюкокортикостероїдів, наявність постійних чи повторюваних симптомів загострення впродовж 50 % та більше днів на рік при зменшенні обсягу контролювального лікування. До ознак тяжкої бронхіальної астми належать незадовільний контроль симптоматики, епізодичні загострення, постійна значна зворотна обструкція бронхів, тривала потреба у β_2 -агоністах короткої дії та інгаляційних глюкокортикостероїдах, неадекватна відповідь на застосування даних препаратів (Chanez P., 2006).

Проте питання діагностики та подальшого прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку так і залишається суперечливим (B.D.W. Harrison, 2003; Charman K.R., 2008). Можливо, це зумовлене тим, що більшість дослідників вивчають окремо генетичні чинники схильності до бронхіальної астми чи застосовують методики, які більше відпрацьовані в терапевтичній галузі (I.D. Pavord, S.S. Birring, M. Berry, 2006).

Аналогом способу, що заявляється, може вважатися "Спосіб діагностики ступеня тяжкості періода обострення бронхіальної астми у дітей" (авт. Решетова Т.Г., Рыбкин А.И., Побединская Н.С., Андрианова Е.Н. - RU (11) 2239188 (13) C2, 2004.10.27), у якому авторами пропонується використовувати дослідження у сироватці крові рівня аденілових кислот АМФ, АДФ і АТФ. Однак слід відмітити, що такий метод дослідження ступеня тяжкості бронхіальної астми потребує забору крові дитини та є досить дороговартісним.

Іншим аналогом-способом діагностики запалення дихальних шляхів та прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми є "Спосіб діагностики воспалительных процессов бронхолегочной системы у детей" (авт. Петричук С.В., Разуваева Ю.В., Шищенко В.М., Крепец В.В., Духова З.Н. - RU 2256926 C2, 20.07.2005), в якому діагностика інтенсивності запалення бронхів досягається шляхом цитоморфоденситометричного визначення активності ферментів клітин крові. Недоліком цього способу є необхідність у наявності спеціального обладнання і підготовленого персоналу, й у переважній більшості є малодоступним для закладів практичної охорони здоров'я, особливо первинної та вторинної її ланок.

Прототипом-аналогом способу, що заявляється, є спосіб прогнозування тяжкості ступеня бронхіальної астми шляхом оцінки біохімічних показників (патент Російської Федерації "Спосіб прогноза тяжкості обострення атопической бронхиальной астмы", авт. Собко Е.А., Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И. - Красноярск, Красноярская государственная медицинская академия. - RU 2190217 (13) C2, 27.09.2002). Спосіб-прототип здійснюється наступним чином: визначаються показники активності ферментів гліцерол-3-фосфатдегідрогенази та НАД-залежної малатдегідрогенази лімфоцитів крові та при їх певному рівні прогнозується ступінь загострення бронхіальної астми з чутливістю 90 % та передбачуваною цінністю позитивного результату 48,6 %.

Недоліками прототипу є інвазивність цього способу, оскільки для аналізу необхідний забір периферичної крові хворого, а також недостатня передбачувана цінність позитивного результату. Окрім цього, у дитячому віці, на відміну від дорослих пацієнтів, персистування бронхообструктивного синдрому повсякчас спричиняється інтеркурентними вірусними та/або бактеріальними респіраторними інфекціями, які призводять до змін кількісного й якісного складу лейкоцитів периферичної крові, що при застосуванні даного способу буде супроводжуватись виникненням хибних результатів.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалити спосіб прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку шляхом дослідження конденсату видихуваного повітря (вмісту метаболітів оксиду азоту), індукованого мокротиння (вміст еозинофілів) та типу ацетилювання, що є об'єктивним способом визначення активності запального процесу в дихальних шляхах та швидкості метаболізму і дозволить досягти позитивного економічного ефекту шляхом підбору пацієнтам індивідуалізованого лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку шляхом дослідження вмісту метаболітів оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря, вмісту еозинофілів в індукованому мокротинні та типу ацетилювання, і при одночасних показниках вмісту метаболітів оксиду азоту більше 40 мкмоль/л, еозинофілів 3 % і більше в індукованому мокротинні та швидкому типі ацетилювання прогнозують тяжкий перебіг бронхіальної астми в дітей шкільного віку.

Спільними ознаками прототипу та способу, що заявляється, є прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми (тяжкого запалення бронхів) за біохімічними показниками.

Корисна модель відрізняється від прототипу тим, що проводять дослідження конденсату видихуваного повітря, в якому аналізують вміст метаболітів оксиду азоту, індукованого мокротиння на вміст еозинофілів та визначають тип ацетилювання (у прототипі - аналіз ферментів лімфоцитів периферичної крові).

Спосіб здійснюють наступним чином.

У дитини з бронхіальною астмою збирають конденсат видихуваного повітря й визначають вміст метаболітів оксиду азоту, проводять індукцію мокротиння та визначають вміст еозинофілів, і після прийому сульфадимезину збирають ранкову сечу й визначають тип ацетилювання. При одночасному вмісті метаболітів оксиду азоту більше 40 мкмоль/л в конденсаті видихуваного повітря, вмісті еозинофілів 3 % і більше в індукованому мокротинні та швидкому типі ацетилювання (75 % та більше ацетилюваного сульфадимезину в ранковій сечі) прогнозують тяжкий перебіг бронхіальної астми в дітей шкільного віку зі специфічністю 99,0 % (95 % ДІ: 67,1-99,9), передбачуваною цінністю позитивного результату 98,0 % (95 % ДІ: 45,5-99,9). За умови вказаних показників у дітей, хворих на бронхіальну астму, відношення шансів наявності в них тяжкого алергічного запалення бронхів становить 35,7, відносний ризик сягає 1,7, атрибутивний ризик - 39,7, відношення правдоподібності - 26,6, посттестова ймовірність - 96,4 %.

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

Дитина Ю., 09.09.1993 р.н., знаходилась на лікуванні в алергологічному відділенні ОДКЛ з 14.09.2009 р. по 02.10.2009 р. з діагнозом: Бронхіальна астма, змішана форма, персистуючий перебіг тяжкого ступеня, період загострення, ДН І ступ., хронічний алергічний риніт. За даними конденсату видихуваного повітря вміст метаболітів оксиду азоту становив 46,6 мкмоль/л, вміст еозинофілів у індукованому мокротинні 22 %, швидкість ацетилювання - 86,3 %. Таким чином, у дитини визначено високу активність хронічного запалення дихальних шляхів і прогнозується тяжкий перебіг бронхіальної астми, виходячи з чого збільшено обсяг базисної протизапальної терапії. При оцінюванні активності запального процесу бронхів через 6 місяців виявлено, що вміст метаболітів оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря сягає 57,1 мкмоль/л, що підтверджує утримання інтенсивного запалення і тяжкий перебіг бронхіальної астми. Зважаючи на недостатню ефективність отримуваної терапії, рекомендовано ще збільшити обсяг базисної протизапальної терапії на одну сходинку за рекомендаціями GINA.

Дитина Б., 16.03.2001 р.н., знаходилась на лікуванні в алергологічному відділенні ОДКЛ з 14.09.2009 р. по 25.09.2009 р. з діагнозом: Бронхіальна астма, змішана форма, персистуючий перебіг середньо-тяжкого ступеня, період загострення, ДН І ступ. За даними конденсату видихуваного повітря вміст метаболітів оксиду азоту становив 72,7 мкмоль/л, вміст еозинофілів у індукованому мокротинні 1 %, швидкість ацетилювання - 81,4 %, що дозволило прогнозувати не тяжкий перебіг бронхіальної астми, тому вирішено продовжувати отримувану базисну протизапальну терапію. При проведенні оцінки активності запального процесу бронхів через 6 місяців виявлено, що вміст метаболітів оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря сягає

54,4 мкмоль/л, що підтверджує ефективність отримуваної терапії і рекомендовано надалі продовжувати отримуваний обсяг базисної протизапальної терапії за рекомендаціями GINA.

Дитина А., 20.08.1996 р.н., знаходилась на лікуванні в алергологічному відділенні ОДКЛ з 01.02.2009 р. по 05.02.2009 р. з діагнозом: Бронхіальна астма, atopічна форма, персистуючий перебіг легкого ступеня, період ремісії, хронічний алергічний риніт. За даними конденсату видихуваного повітря вміст метаболітів оксиду азоту становив 31,0 мкмоль/л, вміст еозинофілів у індукованому мокротинні 0 %, швидкість ацетилювання - 60,4 %, що дозволило визначити помірне алергічне запалення бронхів та не прогнозувати тяжкий перебіг бронхіальної астми, тому вирішено продовжувати отримувану мінімальну базисну протизапальну терапію. При оцінюванні активності запального процесу бронхів через 6 місяців виявлено, що вміст метаболітів оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря сягає 26,1 мкмоль/л, що підтверджує утримання мінімального запалення дихальних шляхів, достатню ефективність отримуваної терапії та рекомендовано зменшити обсяг базисної протизапальної терапії на одну сходику за рекомендаціями GINA.

Технічний результат. Таким чином, спосіб, що заявляється, має кращі якості порівняно з прототипом за рахунок того, що не потребує забору крові хворого, тобто є неінвазивним, причому з вищою діагностичною цінністю результатів. Це дає підстави вважати, що спосіб, який заявляється, дає можливість прогнозувати тяжкий перебіг бронхіальної астми в дітей шкільного віку неінвазивним шляхом і, завдяки цьому, проводити моніторинг перебігу бронхіальної астми, що дозволить ефективніше призначати адресні лікувально-профілактичні заходи пацієнтам, оптимізувати призначення глюкокортикостероїдів і, таким чином, досягти позитивного економічного ефекту.

Використання способу діагностики й подальшого прогнозування, що заявляється, дозволяє підвищити інформативність параклінічних методів обстеження пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, шляхом неінвазивного визначення тяжкого алергічного запалення бронхів, типу ацетилювання і верифікації тяжкого перебігу бронхіальної астми та оптимізації протизапальної терапії.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку шляхом дослідження конденсату видихуваного повітря, індукованого мокротиння та типу ацетилювання, який **відрізняється** тим, що проводять визначення вмісту метаболітів оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря, вмісту еозинофілів в індукованому мокротинні та типу ацетилювання, і при одночасних показниках вмісту метаболітів оксиду азоту більше 40 мкмоль/л, еозинофілів 3 % і більше в індукованому мокротинні та швидкому типі ацетилювання прогнозують тяжкий перебіг бронхіальної астми в дітей шкільного віку.