



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92407** (13) **U**  
(51) МПК (2014.01)  
**A61P 37/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2014 03269</b>	(72) Винахідник(и): <b>Колоскова Олена Костянтинівна (UA), Білоус Тетяна Михайлівна (UA), Шевченко Наталія Олександрівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>31.03.2014</b>	(73) Власник(и): <b>БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>11.08.2014</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.08.2014, Бюл.№ 15</b>	

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

### (57) Реферат:

Спосіб прогнозування неконтрольованого перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку шляхом дослідження генетичного поліморфізму глутатіон-S-трансферази та оцінки рівня контролю бронхіальної астми. Проводять визначення делецій у генах глутатіон-S-трансферази T1 та M1 методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції й оцінку рівня контролю над бронхіальною астмою за клінічно-інструментальною шкалою за GINA-2008 і при наявності делеційного поліморфізму глутатіон-S-трансферази T1 чи M1 та показника контрольованості за клінічно-інструментальною шкалою 17 і більше прогнозують неконтрольований перебіг бронхіальної астми в дітей шкільного віку.

UA 92407 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.

Незважаючи на гетерогенність природи бронхіальної астми у дітей, основним феноменом захворювання вважається хронічне запалення дихальних шляхів, а схеми базисної терапії, які використовуються з метою досягнення контролю над захворюванням, спрямовані на усунення даної патофізіологічної компоненти. Досягнення та втримання контролю над хворобою - головна мета Глобальної ініціативи з профілактики та лікування астми та локальних протоколів багатьох країн (E.D. Bateman, J. Bousquet, W.W. Busse, 2008). Результати сучасних клінічних досліджень доводять, що у більшості пацієнтів астма може добре контролюватися, однак, як показує практика, неконтрольований перебіг захворювання трапляється у дитячому й дорослому віці, а тривале утримання повного контролю залишається недосяжною метою для більшості пацієнтів (O.O. Desalu, A.E. Fawibe, A.K. Salami, 2012; R.A. Covar, R. Strunk, R.S. Zeiger, 2010). Хоча наразі ключовою особливістю бронхіальної астми визнана бронхіальна гіперреактивність, яка включає хронічне запалення дихальних шляхів, гіперсекрецію слизу, ремоделювання бронхів (D. Sistek, K. Wickens, R. Armstrong, 2006), однак розвиток клінічно значимих фенотипів астми, у першу чергу, залежить від генетичних та зовнішньо-середовищних чинників. Так, вважається, що астма викликається поєднанням декількох генетичних та екологічних факторів, які слід враховувати при вивченні її патогенезу, і саме цю взаємодію можна пояснити неоднорідність захворювання, яка особливо проявляється у дітей (F. Kauffmann, F. Demenais, 2012). Проте питання діагностики та подальшого прогнозування неконтрольованого перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку залишається суперечливим (B.D.W. Harrison, 2003; Chapman K.R., 2008). Можливо, це зумовлене тим, що більшість дослідників вивчають окремо генетичні чинники чи застосовують методики, які більше відпрацьовані в терапевтичній галузі (I.D. Pavord, S.S. Birring, M. Berry, 2006).

Першим аналогом способу, що заявляється, може вважатися "Спосіб прогнозування нестабільного течення бронхіальної астми" (авт. Крылова Ю.О., Колосов В.П., Перельман Ю.М., Тюрикова Т.И., Нарышкина С.В. - RU 2316254 C1, 14.08.2006), коли прогнозування нестабільного перебігу бронхіальної астми досягається дослідженням функціональної резервної можливості легенево-капілярного кровотоку за допомогою перфузійної пульмоангіосцинтиграфії, середнього тиску в легеневій артерії за допомогою доплерографії, добової варіабельності пікової об'ємної швидкості видиху за допомогою пікфлоуметрії. Надалі обраховують інтегральний показник, який свідчить про наявність нестабільного перебігу захворювання, однак ці дослідження потребують наявності спеціального обладнання та підготовленого персоналу, й у переважній більшості є малодоступним для закладів практичної охорони здоров'я, особливо первинної та вторинної її ланок.

Іншим аналогом-способом оцінки рівня контролю бронхіальної астми в дітей є "Спосіб оцінки урвня контролю над бронхиальной астмой у детей" (авт. Сависько А.А., Батюшин М.М., Лебеденко А.А. - RU (11) 2458634 (13) C1, 05.05.2011). Недоліком другого методу є те, що авторами пропонується використовувати цілу низку досліджень: клінічних (оцінка частоти денних та нічних симптомів астми), анамнестичних (тривалість та вік дебюту захворювання, тривалість протизапальної терапії за препаратами різних груп, наявність пасивного чи активного паління, атопічного дерматиту, алергічного риніту), імунологічних (вміст загального імуноглобуліну Е у сироватці крові), алергологічних (алергопроби), антропометричних (обсяг грудної клітки, зріст, маса тіла дитини і батьків), інструментальних (характеристики функції легень за даними спірограми). Однак така методика оцінки рівня контролю над бронхіальною астмою є досить об'ємною, потребує значних затрат вільного часу дитини, її батьків та медичного персоналу.

Найближчим аналогом способу, що заявляється, є прогнозування неконтрольованого перебігу тяжкої бронхіальної астми шляхом оцінки показника вірогідності ризику неконтрольованого перебігу захворювання (патент Російської Федерації "Спосіб прогнозування неконтролируемого течения тяжелой бронхиальной астмы", авт. Селиванова П.А., Старовойтова Е.А., Краснобаева Л.А., Огородова Л.М., Кистенев Ю.В., Фокин В.А., Куликов Е.С. - ГОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России. - RU 2470582 (13) C1, 28.07.2011). Спосіб-найближчий аналог здійснюється наступним чином: визначаються параметри функції зовнішнього дихання: пікова швидкість видиху, функціональна життєва ємність легень, максимальна об'ємна швидкість бронхів різного калібру, об'єм форсованого видиху до та після вдиху сальбутамолу, показники АСТ-тесту, показники концентрації газів у видихуваному повітрі (CO, NO, NO<sub>2</sub>) та при їх певному рівні розраховують показник вірогідності високого чи низького ризику неконтрольованого перебігу тяжкої бронхіальної астми. Недоліками

способу-найближчого аналогу є те, що даний спосіб потребує регулярного визначення багатьох показників та значних затрат часу дитини та її батьків.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалити спосіб прогнозування неконтрольованого перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку шляхом дослідження генотипу дитини, зокрема, генів, що кодують активність глутатіон-S-трансферази T1 та M1, що наразі вважаються одними з основних генів-кандидатів тяжкої бронхіальної астми, та рівня контролю за клінічно-інструментальною шкалою за GINA-2008, що є об'єктивним способом визначення схильності дитини до важкого чи неконтрольованого перебігу бронхіальної астми й рівня контролю над захворюванням і дозволяє досягти позитивного економічного ефекту шляхом підбору індивідуалізованого лікування пацієнтів.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі прогнозування неконтрольованого перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку шляхом дослідження генетичного поліморфізму глутатіон-S-трансферази, зокрема, визначення делецій у генах глутатіон-S-трансферази T1 і M1 методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції, й оцінки рівня контролю за клінічно-інструментальною шкалою за GINA-2008 і при наявності делеційного поліморфізму глутатіон-S-трансферази T1 чи M1 і показнику контрольованості за клінічно-інструментальною шкалою більше 17 прогнозують неконтрольований перебіг бронхіальної астми в дітей шкільного віку.

Спільними ознаками найближчого аналогу та корисної моделі, що заявляється, є прогнозування неконтрольованого перебігу бронхіальної астми за показниками опитувальників і функції зовнішнього дихання.

Корисна модель відрізняється від найближчого аналогу тим, що окрім опитування дитини за анкетой та визначення функції зовнішнього дихання, проводять дослідження генотипу дитини з визначенням делецій у генах глутатіон-S-трансферази T1 і M1, 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 найближчому аналозі - показники функції легень 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 T1 і M1, проводять оцінку рівня контролю за клінічно-інструментальною шкалою (опитують дитину за пунктами анкети та визначають функцію зовнішнього дихання за показниками об'єму форсованого видиху та пікової об'ємної швидкості). При наявності делеційного поліморфізму глутатіон-S-трансферази T1 чи M1 і показника контрольованості за клінічно-інструментальною шкалою більше 17 прогнозують неконтрольований перебіг бронхіальної астми в дітей шкільного віку з чутливістю 66,7 % (95 % ДІ: 43,0-85,4), специфічністю 94,4 % (95 % ДІ: 72,7-99,9), передбачуваною цінністю позитивного результату 93,3 % (95 % ДІ: 68,1-99,8) та негативного результату 70,8 % (95 % ДІ: 48,9-87,4). За умов вказаних показників у дітей, хворих на бронхіальну астму, відношення шансів розвитку неконтрольованого перебігу захворювання становить 34,0, відносний ризик сягає 3,2, атрибутивний ризик - 64,0, відношення правдоподібності - 12,0, посттестова ймовірність - 92,3 %.

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

Дитина Г., 08.04.1996 р. н., знаходилась на лікуванні в алергологічному відділенні ОДКЛ з 17.08.2009 р. по 01.09.2009 р. з діагнозом: Бронхіальна астма, atopічна форма, персистуючий перебіг тяжкого ступеню, період загострення, ДН І ступ., хронічний алергічний риніт. За даними молекулярно-генетичного аналізу визначено генотип GSTT1-M1+, тобто делецію гену, що кодує активність глутатіон-S-трансферази T1, оцінка рівня контролю бронхіальної астми за клінічно-інструментальною шкалою становила 22 бали. Таким чином, у дитини визначено тяжкий перебіг бронхіальної астми та наявність делеційного поліморфізму гену, що кодує активність глутатіон-S-трансферази T1, і, отже, прогнозується неконтрольований перебіг бронхіальної астми, виходячи з чого збільшено обсяг базисної протизапальної терапії. При оцінюванні контролю бронхіальної астми через 6 місяців виявлено, що рівень контролю за клінічно-інструментальною шкалою сягав 18 балів, тобто відмічено збереження неповного контролю над захворюванням і недостатню ефективність отриманого обсягу базисної протизапальної терапії, виходячи з чого рекомендовано збільшити обсяг базисної протизапальної терапії ще 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 ступеню, період загострення, ДН І ступ. За даними молекулярно-

генетичного аналізу визначено генотип GSTT1+M1+, тобто відсутність делецій генів, що кодують активність глутатіон-S-трансферази T1 та M1, оцінка рівня контролю бронхіальної астми за клінічно-інструментальною шкалою становила 20 балів. Таким чином, у дитини визначено тяжкий перебіг бронхіальної астми і відсутність делеційного поліморфізму генів, що кодують активність глутатіон-S-трансферази T1 та M1, і, таким чином, прогнозується умовно-контрольований перебіг бронхіальної астми, виходячи з чого вирішено продовжувати отримуваний обсяг базисної протизапальної терапії. При проведенні оцінки контролю бронхіальної астми через 6 місяців виявлено, що рівень контролю за клінічно-інструментальною шкалою сягав 11 балів, тобто відмічено досягнення контролю над захворюванням і достатню ефективність отримуваного обсягу базисної протизапальної терапії.

Дитина Г., 11.02.1997 р. н., знаходилась на лікуванні в алергологічному відділенні ОДКЛ з 17.05.2007 р. по 29.05.2007 р. з діагнозом: Бронхіальна астма, змішана форма, персистуючий перебіг середньо-тяжкого ступеню, період загострення, ДН І ступ. За даними молекулярно-генетичного аналізу визначено генотип GSTT1+M1+, тобто відсутність делецій генів, що кодують активність глутатіон-S-трансферази T1 та M1, оцінка рівня контролю бронхіальної астми за клінічно-інструментальною шкалою становила 12 балів. Таким чином, у дитини верифіковано середньо-тяжкий перебіг і відсутність делеційного поліморфізму генів, що кодують активність глутатіон-S-трансферази T1 та M1, і, отже, прогнозується контрольований перебіг бронхіальної астми, виходячи з чого вирішено зменшити отримуваний обсяг базисної терапії. При оцінюванні контролю через 6 місяців виявлено, що рівень контролю за клінічно-інструментальною шкалою сягав 6 балів, тобто відзначено утримання контролю над захворюванням і достатню ефективність отримуваного обсягу базисної протизапальної терапії.

Технічний результат. Таким чином, спосіб, що заявляється, володіє кращими якість порівняно з найближчим аналогом за рахунок того, що результати дослідження генотипу дитини з визначенням делецій у генах, що кодують активність глутатіон-S-трансферази T1 і M1, залишаються в картці дитини на все життя та фактично є її "генетичним паспортом", і необхідно лише декілька разів на рік оцінювати рівень контролю над захворюванням. Це дає підстави вважати, що спосіб, який заявляється, дає можливість прогнозувати неконтрольований перебіг бронхіальної астми в дітей шкільного віку 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 прогнозування, що заявляється, дозволяє підвищити інформативність параклінічних методів обстеження пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, шляхом визначення генотипу дитини, рівня контролю бронхіальної астми та прогнозування її неконтрольованого перебігу й оптимізації протизапальної терапії.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування неконтрольованого перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку шляхом дослідження генетичного поліморфізму глутатіон-S-трансферази та оцінки рівня контролю бронхіальної астми, який **відрізняється** тим, що проводять визначення делецій у генах глутатіон-S-трансферази T1 та M1 методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції й оцінку рівня контролю над бронхіальною астмою за клінічно-інструментальною шкалою за GINA-2008 і при наявності делеційного поліморфізму глутатіон-S-трансферази T1 чи M1 та показника контрольованості за клінічно-інструментальною шкалою 17 і більше прогнозують неконтрольований перебіг бронхіальної астми в дітей шкільного віку.

---

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

---

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