



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95183** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
G01N 33/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 07646	(72) Винахідник(и): Недельська Світлана Миколаївна (UA), Акулова Олена Юріївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 07.07.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.12.2014	(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Недельська Світлана Миколаївна, вул. Гудименко, 27, кв. 167, м. Запоріжжя, 69076 (UA), Акулова Олена Юріївна, вул. Новгородська, 14, кв. 14, м. Запоріжжя, 69076 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.12.2014, Бюл.№ 23	

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ РІВНЯ КОНТРОЛЮ НАД БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ У ХЛОПЧИКІВ

(57) Реферат:

Спосіб оцінки рівня контролю над бронхіальною астмою у хлопчиків шляхом проведення імуноферментного дослідження крові до та після 3-х місяців лікування та визначення діагностичного маркера. Визначають вазоактивний інтестинальний пептид (VIP), і якщо його рівень складає 0,07 пг/мл та вище, перебіг бронхіальної астми вважають контрольованим, якщо концентрація вазоактивного інтестинального пептиду складає 0,03 пг/мл та нижче - констатують неконтрольований перебіг, коливання концентрації VIP в межах 0,03-0,07 пг/мл свідчить про частково контрольований перебіг бронхіальної астми у хлопчиків.

UA 95183 U

Корисна модель належить до медицини, а саме педіатрії та дитячої алергології, і може бути використана для оцінки рівня контролю над бронхіальною астмою у хлопчиків, що дозволить визначити ступінь керованості цього захворювання та оцінити ефективність базисної терапії з урахуванням тендерних особливостей.

Бронхіальна астма (БА) належить до найпоширеніших алергічних захворювань дитячого віку. Дослідження останніх років значно розширили уяву щодо етіології та патогенезу БА, однак, незважаючи на досягнуті успіхи, рівень контролю над перебігом захворювання не можна вважати задовільним. Труднощі ефективності лікування БА пов'язані з багатьма факторами, серед яких є поліетіологічність БА, індивідуальні особливості кожної дитини, великий спектр сенсibiliзації, соціально-економічні, екологічні фактори тощо. Таким чином, максимальна ефективність лікування та, як наслідок, досягнення переходу захворювання до контрольованої форми є актуальною проблемою кожного педіатра та системи охорони здоров'я в цілому.

Найбільш близьким за технічною суттю та результатом, що досягається, до пропонованої корисної моделі є спосіб, який полягає у визначенні концентрації ендотеліну-1 в сироватці крові до і після трьох місяців лікування дитини за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). На підґрунті динаміці змін концентрації ендотеліну-1 оцінюють обсяг і тривалість протизапальної терапії та ступінь контролю БА (патент РФ 2357259, заявка № 2008113858/15, "Спосіб оцінки ефективності базисної протизапальної терапії бронхіальної астми у дітей", дата публікації 27.05.2009).

Спільні суттєві ознаки прототипу та способу, що заявляється, є такі:

- проведення ІФА крові;
- визначення рівня діагностичного маркера у сироватці крові;
- термін визначення діагностичних маркерів становить: до та після 3-х місяців лікування.

Але такий спосіб є недостатньо достовірним тому, що не враховує тендерні особливості хворих дітей. Даний спосіб є неспецифічним, так як підвищення концентрації ендотеліну-1, який загальновідомий як могутній вазоконстриктор, може спостерігатися не тільки у хворих на БА, а також при онкологічних захворюваннях, серцевій недостатності та гострому інфаркті міокарда, ураженнях нирок та печінки тощо.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу оцінки рівню контролю БА у хлопчиків шляхом використання іншого діагностичного маркера, а саме, вазоактивного інтестинального пептиду (VIP). Складний патогенез БА не обмежується тільки запаленням, яке розвивається внаслідок алергічних реакцій, а й включає в собі механізми нейрогенного запалення за участі нейропептидів, серед яких найбільш доведено значення VIP. Він бере участь в інервації дихальних шляхів і є медіатором неадренергічних гальмуючих нервів. Також є важливим регулятором бронхіального тону, найбільш потужним з відомих у даний час ендогенних бронходилататорів, який здатен протидіяти бронхоспазму при БА. Зазначений пептид розслаблює трахеобронхіальну мускулатуру і запобігає бронхоконстрикції. На додаток до розслаблення гладкої мускулатури VIP пригнічує вивільнення медіаторів запалення з дихальних шляхів. Ось чому визначення концентрації VIP забезпечить підвищення достовірності та селективності оцінки рівня контролю БА.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який включає проведення ІФА крові до та після 3-х місяців лікування та визначення діагностичного маркера, новим є те, що визначають концентрацію VIP. Якщо його рівень складає 0,07 пг/мл та вище, перебіг бронхіальної астми вважають контрольованим, якщо концентрація VIP складає 0,03 пг/мл та нижче - констатують неконтрольований перебіг, коливання концентрації VIP в межах 0,03-0,07 пг/мл свідчить про частково контрольований перебіг бронхіальної астми у хлопчиків.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у такому:

VIP бере участь в іннервації дихальних шляхів і є медіатором неадренергічних гальмуючих нервів. Він є важливим регулятором бронхіального тону, найбільш потужним з відомих у даний час ендогенних бронходилататорів і здатний протидіяти бронхоспазму при БА. Зазначений пептид розслаблює трахеобронхіальну мускулатуру і знижує прояви бронхоконстрикції. На додаток до розслаблення гладкої мускулатури VIP пригнічує вивільнення медіаторів запалення з дихальних шляхів. Ось чому, визначення VIP у хворих на БА дітей, є більш специфічним та селективним способом визначення контрольованості перебігу цього захворювання на відміну від запропонованих раніше.

Крім того, жодний з запатентованих методів не враховує тендерні особливості діагностики БА. У науково-дослідній літературі вказується, що у дитячому віці хлопчики хворіють на БА частіше, ніж дівчата, але не доведено патогенетичні механізми таких відмінностей. Ми обстежили 20 здорових дітей, серед яких було 11 хлопчиків та 9 дівчаток та 34 дитини, хворих

на БА, з яких 23 та 11 осіб становили хлопчики та дівчатка відповідно. Проведені нами дослідження свідчать, що концентрація VIP має тендерну закономірність коливань: його рівень у сироватці крові був статистично нижчий у хворих хлопчиків з неконтрольованою формою БА у порівнянні із здоровими хлопчиками, тоді як статистично достовірних коливань цього маркера у

здорових та хворих на БА дівчаток ми не визначили. При зміні перебігу хвороби на контрольовану форму мало місце статистичне значне підвищення рівня VIP у порівнянні з групою здорових хлопчиків та наближення до рівня здорових. Використання як показника перебігу БА нейропептиду VIP є сучасним незапатентованим підходом, що дозволить патогенетично обґрунтувати ступінь керованості цього захворювання.

Спосіб здійснюють таким чином: У хлопчиків, хворих на БА, натщесерце беруть з ліктьової вени 5 мл крові для визначення концентрації вазоактивного інтестинального пептиду (VIP). За для цього використовують метод прямого імуноферментного аналізу (тест - система Bender MedSystems GmbH, Австрія). Якщо концентрація VIP у сироватці крові складає 0,07 пг/мл та вище, перебіг бронхіальної астми вважають контрольованим, якщо концентрація вазоактивного інтестинального пептиду складає 0,03 пг/мл та нижче - констатують неконтрольований перебіг, коливання концентрації VIP в межах 0,03-0,07 пг/мл свідчить про частково контрольований перебіг бронхіальної астми у хлопчиків.

Приклад 1: Хворий Богдан Б., 12 років, історія хвороби № 4441, знаходився на обстеженні та лікуванні в алергологічному відділенні 5 дитячій лікарні м. Запоріжжя з 16.04.2013. по 30.04.2013. На диспансерному обліку з приводу БА відбуває з 4 років. При госпіталізації до лікарні скаржився на напади задухи, сухий кашель, які виникали останні 2-3 тижні щоденно вдень та вночі, використовував сальбутамол за потребою до 3 разів на день, інгаляційні глюкокортикостероїди як базисної терапії отримувач нерегулярно, що й призвело до загострення захворювання. Об'єктивний стан: середньої тяжкості, частота дихання - 26 в хв., експираторна задишка, над легеньми коробковий відтінок перкуторного тону, аускультативно - дифузні сухі свистячі хрипи на фоні жорсткого дихання. Тони серця - приглушені, частота серцевих скорочень - 95 на хв., артеріальний тиск - 100/70 мм рт. ст. За даними спірографії знижено ОФВ₁ до 55 % від належної величини; добові коливання ПОШВ >30 %. Зміст загального Ig E у сироватці крові складає - 173,2 МЕ/мл, еозинофільного катіонного білка - 109,0 нг/мл. У загальному аналізі крові - легка еозинофілія (8 %). Рівень VIP у сироватці крові склав 0,03 пг/мл. Враховуючі дані анамнезу, скарги та об'єктивний стан хворого, встановлено діагноз: "Бронхіальна астма, екзогенна форма, тяжкий персистуючий перебіг, неконтрольована." Для купірування нападів ядухи у відділенні використовували інгаляції ^β2-агоністи короткої дії за допомогою небулайзера, призначили базисну протизапальну терапію пульмікортом (будесонід) 0,250 мкг/2 р на день. Після 3-х місяців лікування показники пікфлоуметрії (ПОШВ) досягли 85 % від належної величини; добові коливання ОФВ₁ <20 %. При повторному визначенні рівень VIP у сироватці крові склав 0,22 пг/мл. Ці показники свідчать про досягнення контролю над перебігом БА у хлопчика, базисну терапію оцінили як ефективну та запропонували зменшити її обсяг і перейти на попередню ступінь лікування (терапія step down).

Приклад 2: Хворий Кирило Т., 10 років, історія хвороби № 2335, знаходився на обстеженні та лікуванні в алергологічному відділенні 5 дитячій лікарні м. Запоріжжя з 24.02.2014. по 14.03.2014. На диспансерному обліку з приводу БА відбуває з 5 років. При госпіталізації до лікарні скаржився на напади задухи, сухий кашель, переважно зранку, які виникали 3-4 рази на тиждень, напади провокували ГРВІ, зміна погодних умов, беродуал використовував за потребою через небулайзер, інгаляційні глюкокортикостероїди як базисну терапію не отримувач. Об'єктивний стан: частота дихання - 18 в хв., дихання через ніс не ускладнено, над легеньми коробковий відтінок перкуторного тону, аускультативно - поодинокі сухі свистячі хрипи при форсованому видохи. Тони серця - звучні, частота серцевих скорочень - 76 на хв., артеріальний тиск - 90/60 мм рт. ст. За даними спірографії знижено ОФВ₁ до 80 % від належної величини; добові коливання ПОШВ > 25 %. У загальному аналізі крові - легка еозинофілія (7 %). Рівень VIP у сироватці крові склав 0,05 пг/мл. Враховуючі дані анамнезу, скарги та об'єктивний стан хворого, встановлено діагноз: "Бронхіальна астма, атопічна форма, легкий персистуючий перебіг, частково контрольована" Для купірування нападів ядухи у відділенні використовували інгаляції ^β2-агоністи короткої дії за допомогою небулайзера, призначили базисну протизапальну терапію - фліксотид 0,1 мкг/2 р на день. Після 3-х місяців лікування хлопчик скаржився на поодинокі епізоди ускладненого дихання в ранкові часи та вночі (2 рази на тиждень), від батьків стало відомо, що інгаляцію фліксотиду увечері хлопець неодноразово не отримувач. Показники пікфлоуметрії (ПОШВ) склали 80 % від належної величини; добові коливання ОФВ₁ >22 %. При повторному визначенні рівень VIP у сироватці крові склав 0,05 пг/мл. Отже, у даного пацієнта практично відсутня позитивна динаміка, тобто можна констатувати частково контрольований

перебіг БА, що потребує перегляду базисної протизапальної терапії та вживанню більш жорстких засобів щодо контролю над захворюванням (терапія step up).

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5

Спосіб оцінки рівня контролю над бронхіальною астмою у хлопчиків шляхом проведення імуноферментного дослідження крові до та після 3-х місяців лікування та визначення діагностичного маркера, який **відрізняється** тим, що визначають вазоактивний інтестинальний пептид (VIP), і якщо його рівень складає 0,07 пг/мл та вище, перебіг бронхіальної астми

10

вважають контрольованим, якщо концентрація вазоактивного інтестинального пептиду складає 0,03 пг/мл та нижче - констатують неконтрольований перебіг, коливання концентрації VIP в межах 0,03-0,07 пг/мл свідчить про частково контрольований перебіг бронхіальної астми у хлопчиків.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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