



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95519** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
G01N 33/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 07888	(72) Винахідник(и): Колоскова Олена Костянтинівна (UA), Білоус Тетяна Михайлівна (UA), Шахова Ольга Олександрівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 14.07.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.12.2014	(73) Власник(и): БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.12.2014, Бюл.№ 24	

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ НЕКОНТРОЛЬОВАНОГО ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ШКОЛЯРІВ

(57) Реферат:

Спосіб визначення ризику неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у школярів шляхом дослідження генетичного поліморфізму глутатіон-S-трансферази та конденсату видихуваного повітря. Проводять дослідження генів, які кодують активність глутатіон-S-трансферази T1 та M1, й протеолітичної активності за лізисом азоальбуміну в конденсаті видихуваного повітря, і при наявності делеційного поліморфізму глутатіон-S-трансферази T1 чи M1 та протеолітичній активності за лізисом азоальбуміну більше 1,56 мл/год. визначають високий ризик неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у школярів.

UA 95519 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.

Метою лікування бронхіальної астми є досягнення та підтримання контролю над захворюванням упродовж тривалого часу з урахуванням безпечності терапії, потенційних небажаних реакцій, вартості лікування. Так, при оцінці контролю над бронхіальною астмою наразі алергологи орієнтуються не лише на клінічні прояви, але й на контроль над майбутніми ризиками - загострення, швидкого погіршення функції легень, побічними ефектами лікарських засобів (Bateman E.D., Bousquet J., Keetch M.L., 2007). Не зважаючи на регулярний прийом базисної терапії в окремих пацієнтів загострення можуть продовжуватися, а досягнення контролю досягти не вдається. В таких випадках особливе значення має контроль не лише клінічних проявів бронхіальної астми, але й запальних патофізіологічних особливостей. Доведено, що зменшення запалення за допомогою базисної терапії дозволяє досягти достатнього контролю та зменшити ризик загострень. Окрім того, запальні маркери є предикторами ризику загострень та зниження функції легень незалежно від рівня клінічного контролю (Osborne M.L., Pedula K.L., O'Hollaren M., 2007; van Rensen E.L., Sont J.K., Evertse C.E., 2005). Водночас, питання діагностики та подальшого прогнозування ризику загострення та утримання контролю бронхіальної астми в дітей шкільного віку так і залишаються суперечливими (Chapman K.R., 2008). Можливо, це зумовлене тим, що більшість дослідників вивчають окремо запальні маркери і генетичні чинники схильності до бронхіальної астми чи застосовують методики, які більше відпрацьовані в терапевтичній галузі (Pavord I.D., Birring S.S., Berry M., 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 СВ. - 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 діагностики запалення дихальних шляхів та прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми є "Спосіб діагностики воспалительных процессов бронхолегочной системы у детей" (авт. Петричук СВ., 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 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 Сиб-ГМУ Минздравсоцразвития России. - RU 2470582 (13) C1, 28.07.2011). Спосіб-прототип 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, NO₂) та при їх певному рівні розраховують показник вірогідності високого чи низького ризику неконтрольованого перебігу тяжкої бронхіальної астми. Недоліками способу-прототипу 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 визначення ризику неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у школярів шляхом дослідження генетичного поліморфізму глутатіон-S-трансферази та конденсату видихуваного повітря, що є об'єктивним способом визначення схильності до неконтрольованого перебігу захворювання й активності запального процесу в дихальних шляхах і дозволить досягти позитивного економічного ефекту шляхом підбору пацієнтам індивідуалізованого лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі визначення ризику неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у школярів проводять дослідження генетичного поліморфізму глутатіон-S-трансферази, зокрема, визначення делецій у генах глутатіон-S-трансферази T1 і M1 методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції, й протеолітичної активності за лізисом азоальбуміну в конденсаті видихуваного повітря, і при наявності делеційного поліморфізму глутатіон-S-трансферази T1 чи M1 та протеолітичній активності за лізисом азоальбуміну більше 1,56 мл/год. визначають високий ризик неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у школярів.

Спільними ознаками прототипу та способу, що заявляється, є прогнозування неконтрольованого перебігу і ризику загострень бронхіальної астми (тяжкого запалення бронхів) за біохімічними показниками конденсату видихуваного повітря.

Корисна модель відрізняється від прототипу тим, що проводять дослідження конденсату видихуваного повітря та однократного вивчення генотипу дитини з визначенням делецій у генах глутатіон-S-трансферази T1 і M1, що є фактично її "генетичним паспортом", на який зможуть орієнтуватися лікарі при призначенні індивідуалізованої базисної терапії (в прототипі - 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 та збирають конденсат видихуваного повітря, в якому досліджують протеолітичну активність за лізисом азоальбуміну. При наявності делеційного поліморфізму глутатіон-S-трансферази T1 чи M1 і протеолітичній активності за лізисом азоальбуміну більше 1,56 мл/год. в конденсаті видихуваного повітря визначають високий ризик неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у школярів зі специфічністю 96,8 % (95 % ДІ: 27,3-99,9), передбачуваною цінністю позитивного результату 99,0 % (95 % ДІ: 67,1-99,9). За умови вказаних показників у дітей, хворих на бронхіальну астму, відношення шансів підвищення ризику неконтрольованого перебігу захворювання становить 42,9, відносний ризик сягає 1,4, атрибутивний ризик - 29,0, відношення правдоподібності - 18,2, посттестова ймовірність - 94,8 %.

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

Дитина М, 03.09.1994 р.н., знаходилась на лікуванні в алергологічному відділенні ОДКЛ з 29.06.2007 р. по 20.07.2007 р. з діагнозом: Бронхіальна астма, atopічна 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, а протеолітична активність за лізисом азоальбуміну в конденсаті видихуваного повітря сягала 1,48 мл/год. Таким чином, у дитини верифіковано середньо-тяжкий перебіг і відсутність делеційного поліморфізму генів, що кодують активність глутатіон-S-трансферази T1 та M1, невиражене запалення дихальних шляхів, і, отже, визначено низький ризик неконтрольованого перебігу бронхіальної астми, виходячи з чого вирішено зменшити отримуваний обсяг базисної терапії на одну сходинку за рекомендаціями GINA. При оцінюванні контролю через 6 місяців виявлено, що рівень контролю за клінічно-інструментальною шкалою сягав 24 бали (на початку спостереження 13 балів), тобто відзначено утримання контролю над захворюванням і достатню ефективність отримуваного обсягу базисної протизапальної терапії.

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, які кодують активність глутатіон-S-трансферази T1 та M1; за даними конденсату видихуваного повітря вміст метаболітів оксиду азоту становив 1,76 мл/год., що дозволило визначити помірний ризик неконтрольованого перебігу бронхіальної астми, тому вирішено продовжувати отримувану базисну протизапальну терапію. При проведенні контрольного спостереження через 6 місяців відзначено, що загострень за цей період не було, показник рівня контролю над захворюванням за АСТ-тестом збільшився з 13 балів до 17 балів, що підтверджує ефективність отримуваної терапії і рекомендовано надалі продовжувати отримуваний обсяг базисної протизапальної терапії за рекомендаціями GINA.

Дитина М., 22.05.1996 р.н., знаходилась на лікуванні в алергологічному відділенні ОДКЛ з 30.05.2007 р. по 13.06.2007 р. з діагнозом: Бронхіальна астма, atopічна форма, персистуючий перебіг тяжкого ступеню, період загострення, ДН І-II ступ., хронічний алергічний риніт. За даними молекулярно-генетичного аналізу визначено генотип GSTT1-M1-, тобто наявність

делецій генів, що кодують активність глутатіон-S-трансферази T1 та M1, протеолітична активність за лізисом азоальбуміну в конденсаті видихуваного повітря становила 3,04 мл/год. Таким чином, у дитини виявлено наявність делеційного поліморфізму генів, що кодують активність глутатіон-S-трансферази T1 та M1, виражену активність запального процесу у дихальних шляхах, і, отже, визначено високий ризик неконтрольованого перебігу бронхіальної астми, виходячи з чого збільшено обсяг базисної протизапальної терапії. При оцінюванні рівня контролю над захворюванням через 6 місяців виявлено, що у дитини за цей період було два загострення, рівень контролю за АСТ-тестом збільшився з 15 балів до 18 балів, виходячи з чого рекомендовано збільшити обсяг базисної протизапальної терапії на одну сходику за рекомендаціями GINA.

Технічний результат. Таким чином, спосіб, що заявляється, володіє кращими якість порівняно з прототипом за рахунок того, що результати однократного дослідження генотипу дитини з визначенням делецій у генах, що кодують активність глутатіон-S-трансферази T1 і M1 є фактично "генетичним паспортом", і необхідно лише декілька разів на рік оцінювати інтенсивність запального процесу в дихальних шляхах та рівень контролю над захворюванням. Це дає підстави вважати, що спосіб, який заявляється, дає можливість визначати ризик неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у школярів і, завдяки цьому, ефективніше призначати адресні лікувально-профілактичні заходи пацієнтам, оптимізувати призначення глюкокортикостероїдів і, таким чином, досягти позитивного економічного ефекту.

Використання способу діагностики і прогнозування, що заявляється, дозволяє підвищити інформативність параклінічних методів обстеження пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, шляхом визначення генотипу дитини і запалення дихальних шляхів, та подальшої оптимізації базисної протизапальної терапії.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб визначення ризику неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у школярів шляхом дослідження генетичного поліморфізму глутатіон-S-трансферази та конденсату видихуваного повітря, який **відрізняється** тим, що проводять дослідження генів, які кодують активність глутатіон-S-трансферази T1 та M1, й протеолітичної активності за лізисом азоальбуміну в конденсаті видихуваного повітря, і при наявності делеційного поліморфізму глутатіон-S-трансферази T1 чи M1 та протеолітичній активності за лізисом азоальбуміну більше 1,56 мл/год. визначають високий ризик неконтрольованого перебігу бронхіальної астми у школярів.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

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