



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **99175** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61B 5/08 (2006.01)
A61B 5/145 (2006.01)
A61B 10/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 12031	(72) Винахідник(и): Ільченко Світлана Іванівна (UA), Чергінець Валерій Ігорович (UA), Фіалковська Анастасія Олександрівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 06.11.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.05.2015	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2015, Бюл.№ 10	(73) Власник(и): Ільченко Світлана Іванівна, пр. Пушкіна, 1, кв. 59, м. Дніпропетровськ, 49101 (UA)

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування розвитку хронічного бронхіту у дітей та підлітків включає визначення факторів ризику, зокрема наявність тютюнопаління, та їх аналіз за клініко-функціональними показниками з наданням кожному показнику відповідного балу і обчисленням суми всіх балів. Визначають у хворого наступні клініко-функціональні показники та аналізують, надаючи кожному показнику бали відповідно його наявності у хворого та впливовості на основні ланки патогенезу розвитку хронічного запалення: стаж хвороби (рецидивуючі бронхіти) більше 5 років - 5 балів, спадковість за хронічними бронхолегеневими захворюваннями - 4 бали, довга киснева терапія в неонатальному періоді - 2 бала, більше 3 бронхітів на рік - 2 бала, пневмонія з затяжним перебігом або тяжке гостре респіраторне захворювання в ранньому віці - 13 балів, наявність тютюнопаління - 9 балів, м'язова гіпотонія - 6 балів, деформація грудної клітки або сколіоз - 1 бал, наявність задишки - 10 балів, зниження рухливості стінок трахеї та бронхів при візуальному дослідженні під час бронхоскопії - 4 бали, двосторонній ендобронхіт - 3 бали, гнійний ендобронхіт - 2 бала, незворотне зниження FEV1 < 80 % від норми - 4 бали, рівень альфа-1-антитрипсину крові < 0,8g/1-10 балів, рівень сироваткового трансформуючого фактора росту TGF- β в крові - 2 бала, зниження потенціалу проліферації епітелію бронхів за даними імуноцитохімічного аналізу - 12 балів, рівень СДГ в лімфоцитах крові - 1 бал, і при сумі балів 60 і вище прогнозують ризик розвитку хронічного бронхіту.

UA 99175 U

Корисна модель належить до медичної галузі, здебільшого до пульмонології, і може бути використана в дитячій пульмонологічній практиці для прогнозування ймовірності формування хронічного запального процесу в бронхах на тлі повторних інфекційних бронхітів у дітей та підлітків зі схожими клініко-анамнестичними даними.

5 Проблема хронічного бронхіту (ХБ) у дітей та значення цієї патології в дитячій пульмонології - предмет багатолітніх дискусій. Насамперед це стосується питань існування первинного бронхіту у дітей, можливості його виникнення на тлі повторних інфекційних бронхітів. Останніми роками з'явилися праці, що свідчать про можливість формування ХБ у дітей як окремої нозологічної форми. Однією з сучасних й маловивченою є проблема прогнозування ризику розвитку ХБ у дитячому віці.

10 Відомий спосіб оцінки фази захворювання легень та перебігу бронхолегеневого процесу у дітей (Патент України № UA 101103 C2, A61B 10/00, заявка № a201113257, від 10.11.2011, опубл. 25.02.13), що включає дослідження у мазках лаважної рідини та браш-біопсіях субпопуляційного складу бронхіального епітелію; функціональної активності тканинних макрофагів; рівня експресії матриксної металопротеїнази (ММП); маркерів проліферації; апоптозний каскад в клітинах епітелію оболонки бронхів дітей і це дає можливість діагностики хронізації бронхолегеневого процесу на ранніх етапах. Даний спосіб є інформативним, проте використовується для діагностики вже існуючого хронічного запалення бронхів.

20 Більш наблизеним до даної корисної моделі серед об'єктів аналогічного призначення за найбільшою кількістю суттєвих ознак є спосіб прогнозування перебігу гострого обструктивного бронхіту у дітей (Патент № UA21703 U, Україна, A61B 5/08, заявка № u200613334, від 18.12.2006, опубл. 15.03.07), що включає визначення факторів ризику, зокрема наявність тютюнопаління, та їх аналіз за клініко-функціональними показниками з присвоєнням кожному показнику відповідного балу і обчисленням суми всіх балів. Досліджують реологічні якості мокротиння шляхом визначення часу релаксації нитки мокротиння в динаміці захворювання, проводять кореляційний аналіз порушень цих якостей за коефіцієнтом Спірмена з клініко-функціональними показниками, наявністю тютюнопаління, вирізняють найбільш інформативні щодо порушень реологічних якостей мокротиння та ризику затяжного перебігу бронхообструктивного синдрому.

30 Недоліком цього методу є те, що він є ефективним при гострій патології бронхів у дітей, і не дає можливості спрогнозувати розвиток хронічного бронхіту у дітей та підлітків. Крім цього цей спосіб включає визначення тільки одного фактора ризику, зокрема наявність тютюнопаління, але не враховує наявність обтяжуючої спадковості та несприятливого перебігу неонатального періоду, задишки, енергодефіцитних станів, м'язової гіпотонії, сколіозу або деформації грудної клітки, TGF- β в крові.

35 В основу корисної моделі поставлена задача створення способу прогнозування розвитку хронічного бронхіту у дітей та підлітків за рахунок застосування прогностичної моделі щодо ймовірності формування хронічного запального процесу в бронхах на тлі повторних інфекційних бронхітів у дітей та підлітків.

40 Поставлена задача вирішується тим, що у способі прогнозування розвитку хронічного бронхіту у дітей та підлітків, що включає визначення факторів ризику, зокрема наявність тютюнопаління, та їх аналіз за клініко-функціональними показниками з наданням кожному показнику відповідного балу і обчисленням суми всіх балів, згідно з корисною моделлю, визначають у хворого наступні клініко-функціональні показники та аналізують, надаючи кожному показнику бали відповідно його наявності у хворого та впливовості на основні ланки патогенезу розвитку хронічного запалення: стаж хвороби (рецидивуючі бронхіти) більше 5 років - 5 балів, спадковість за хронічними бронхолегеневими захворюваннями - 4 бали, довга киснева терапія в неонатальному періоді - 2 бала, більше 3 бронхітів на рік - 2 бала, пневмонія з затяжним перебігом або тяжке гостре респіраторне захворювання в ранньому віці - 13 балів, наявність тютюнопаління - 9 балів, м'язова гіпотонія - 6 балів, деформація грудної клітки або сколіоз - 1 бал, наявність задишки - 10 балів, зниження рухливості стінок трахеї та бронхів при візуальному дослідженні під час бронхоскопії - 4 бали, двосторонній ендобронхіт - 3 бали, гнійний ендобронхіт - 2 бала, незворотне зниження FEV1<80 % від норми - 4 бали, рівень альфа-1-антитрипсину крові <0,8г/л - 10 балів, рівень сироваткового трансформуючого фактора росту TGF- β в крові - 2 бала, зниження потенціалу проліферації епітелію бронхів за даними імуноцитохімічного аналізу - 12 балів, рівень СДГ в лімфоцитах крові - 1 бал, і при сумі балів 60 і вище прогнозують ризик розвитку хронічного бронхіту.

60 Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає в наступному: хронічний бронхіт належить до мультифакторних захворювань, в патогенезі яких задіяні як внутрішні, так і зовнішні фактори.

Встановлено, що на розвиток хронічних бронхітів у дітей впливає комплекс факторів, таких як: обтяжена спадковість за хронічними бронхолегеневими захворюваннями, перебування на ШВЛ або довга киснева терапія в неонатальному періоді, пневмонія з затяжним перебігом або тяжке гостре респіраторне захворювання в ранньому віці, часті бронхіти (більше 3 на рік), стаж

5

хвороби, активне тютюнопаління, енергодефіцитні стани. Гіпероксидне пошкодження легень у дітей, які довго перебували на ШВЛ в неонатальному періоді, призводить до некрозу епітелію дихальних шляхів, ендотелію легневих капілярів та трансформації альвеоцитів II типу в альвеоцити I типу.

10

Перенесені в ранньому віці гострі респіраторні захворювання призводять до деструктивних змін, переважно в дистальних відділах бронхів, альвеолах, інтерстиціальній тканині з можливим її фіброзом.

15

Вище наведені фактори призводять до функціональної деформації бронхів (дистонія м'язової стінки і циліндричне розширення деяких ділянок бронхів через затримку мокротиння або звуження через збільшення лімфатичних переbronхіальних вузлів). Цей стан сам по собі є фактором, що підтримує інфікування бронхів, а також сприяє трансформації рецидивного запалення в хронічне.

Стаж хвороби понад 5 років відповідає терміну трансформації рецидивуючого бронхіту в хронічний.

20

Запальні реакції в трахеї та бронхах, які виникають під впливом тютюнового диму, проявляються гіперсекрецією слизу, гіперплазією слизових залоз та гіпертрофією непосмугованих м'язів в їх стінках, що призводить до дисфункції дихальних м'язів, дискінезії бронхів та порушення мукоциліарного кліренсу, що також сприяє трансформації рецидивного запалення в хронічне.

25

Визначна роль в розвитку ХБ відводиться генетичним факторам, зокрема спадковому дефіциту альфа-1-антитрипсину. При дефіциті α -1-антитрипсину виникає порушення в системі "протеази-антипротеази": альвеолярні макрофаги набувають великої хемотаксичної активності, що збільшує кількість нейтрофільних гранулоцитів у легеневій тканині. При загибелі цих гранулоцитів вивільнюються ферменти, які руйнують еластин альвеолярних перетинок, що призводить до емфіземи.

30

При сколіозі та деформації грудної клітки за рахунок порушення руху ребер, асиметрії м'язів відбувається суттєве підвищення роботи дихання і більш швидке виснаження енергетичного потенціалу м'язів.

35

Пригнічення активності сукцинатдегірогенази (СДГ), що є маркером клітинного енергообміну, призводить до дисфункції дихальних м'язів, зниження рухливості стінок трахеї та бронхів, сприяє зниженню рухливості в'язкого епітелію внаслідок чого виникає порушення дренажної функції бронхів, виникає стаз бронхіального секрету, і сприяє хронічному запаленню. Тому у хворих з хронічними запальними захворюваннями бронхолегеневої системи для висновку про стан енергообміну нарівні з цитохімічними дослідженнями проводять морфологічні дослідження дихальних м'язів, визначають рухливість стінок трахеї та бронхів.

40

Морфологічно хронічне запалення характеризується появою дистрофічних та атрофічних змін структурних елементів бронхів, зниженням регенеративного потенціалу епітелію, його метаплазією.

45

Прояви змін миготливого епітелію слизової бронхів чітко залежать від активності ендобронхіту. При гнійному ендобронхіті різко зменшується кількість війок, та спостерігається їх скорочення.

Зниження проліферативного потенціалу епітелію бронхів є ознакою зриву адаптації проліферативних можливостей бронхіального епітелію, на тлі довготривалої сумарної дії патогенних чинників, та початком незворотнього ремоделінгу бронхів.

50

Підвищення рівня TGF- β , який є ознакою формування незворотних ремоделюючих процесів в бронхах у дорослих, що страждають на ХОЗЛ, призводить до розвитку "неадекватного" пневмофіброзу у дітей.

Незворотне зниження FEV1 < 80 % від норми підтверджує наявність незворотних ремоделюючих процесів в бронхах.

55

Оскільки, кожна окремо взята ознака неспецифічна і може зустрічатися при різноманітній соматичній патології - тільки поєднання ознак визначає ймовірність розвитку хронічних захворювань органів дихання.

60

Тому сукупність запропонованих відмітних ознак заявленої корисної моделі при вирішенні поставленої задачі та перевершенні технічного результату є суттєвою, характеризує затребуваний обсяг її правового захисту "новим" і поширюється на усі випадки її багаторазової реалізації.

Для здійснення способу прогнозування розвитку хронічного бронхіту у дітей та підлітків була розроблена шкала, яка включає клініко-анамнестичні та лабораторно-інструментальні дані - усього 17 ознак (див. табл. 1). Визначають у хворого наступні клініко-функціональні показники та аналізують, надаючи кожному показнику бали відповідно його наявності у хворого та впливовості на основні ланки патогенезу розвитку хронічного запалення: стаж хвороби (рецидивуючі бронхіти) більше 5 років - 5 балів, спадковість за хронічними бронхолегеневими захворюваннями - 4 бали, довга киснева терапія в неонатальному періоді - 2 бала, більше 3 бронхітів на рік - 2 бала, пневмонія з затяжним перебігом або тяжке гостре респіраторне захворювання в ранньому віці - 13 балів, наявність тютюнопаління - 9 балів, м'язова гіпотонія - 6 балів, деформація грудної клітки або сколіоз - 1 бал, наявність задишки - 10 балів, зниження рухливості стінок трахеї та бронхів при візуальному дослідженні під час бронхоскопії - 4 бали, двосторонній ендобронхіт - 3 бали, гнійний ендобронхіт - 2 бала, незворотне зниження FEV1 < 80 % від норми - 4 бали, рівень альфа-1-антитрипсину крові < 0,8g/1-10 балів, рівень сироваткового трансформуючого фактора росту TGF- β в крові - 2 бала, зниження потенціалу проліферації епітелію бронхів за даними імуноцитохімічного аналізу - 12 балів, рівень СДГ в лімфоцитах крові - 1 бал. Надалі підсумовують бали і при сумі 60 і вище прогнозують ризик розвитку хронічного бронхіту.

Для визначення порогового (граничного) балу використано метод логістичної регресії, де сумарний бал кожного хворого, розрахований за 17 вище переліченими показниками, виступав як предиктор, а залежна змінна залишалась тією ж.

Таблиця 1

№, п/п	Показник	Бал
1.	Стаж хвороби > 5 років	5
2.	ШВЛ в неонатальному анамнезі	2
3.	Спадковість по ХНЗЛ	4
4.	Бронхітів на рік >3	2
5.	Пневмонія з затяжним перебігом в ранньому віці або тяжке гостре респіраторне захворювання в ранньому віці	13
6.	Активне тютюнопаління	9
7.	Наявність задишки	10
8.	Деформація грудної клітки або сколіоз	1
9.	М'язова гіпотонія	6
10.	Зниження рухливості стінок трахеї та бронхів	4
11.	Двосторонній ендобронхіт	3
12.	Гнійний ендобронхіт	2
13.	Незворотне зниження FEV1 < 80 % від норми	4
14.	Зниження потенціалу проліферації епітелію бронхів	12
15.	TGF- β в крові > 100 ng/ml	2
16.	Рівень альфа-1-антитрипсину крові < 0,8g/1	10
17.	СДГ в лімфоцитах крові < 16 опт.од	1

Практична перевірка ефективності прогнозування ймовірності розвитку хронічного бронхіту за сумарним балом 60 і вище показала високу специфічність (88,9 %) і чутливість (100 %) запропонованого методу (табл. 2).

Деяку можливу тенденцію до гіпердіагностики в даній ситуації, враховуючи профілактичний напрямок щодо хронізації бронхолегеневого процесу у дітей, можна вважати допустимим.

Перевірка адекватності моделі (сумарний бал більше 60)

Діагноз		Фактично	За моделлю	
			абс.	%
Рецидивуючий бронхіт	Так	27	3	11,1 %
	Ні	0	24	88,9 %
Хронічний бронхіт	Так	41	41	100,0 %
	Ні	0	0	0
Чутливість				100,0 %
Специфічність				88,9 %
Безпомилковість (точність)				95,6 %
Хибна негативна відповідь				0
Хибна позитивна відповідь				11,1 %

Таким чином, запропонований спосіб дозволяє з точністю 95,6 % прогнозувати розвиток хронічного бронхіту у дітей та підлітків та діагностувати його. Впровадження результатів роботи у практичну педіатрію сприятиме покращенню діагностики та первинної профілактики цієї патології.

Хворий В., 14 років, надійшов до міського кардіо-пульмонологічного відділення КЗ "ДДМКЛ № 2 "ДОР" м. Дніпропетровська зі скаргами на довготривалий (більше місяця) кашель, що змінюється від сухого до вологого з незначною кількістю слизового мокротиння. Крім цього періодично турбує слабкість, втомлюваність. Згідно з запропонованим способом, у хворого були виявлені наступні фактори ризику: у віці 8 місяців хлопець переніс гострий бронхіоліт. З 5 років знаходився на диспансерному обліку в міському пульмонологічному центрі з діагнозом "рецидивний бронхіт" (стаж хвороби - 9 років), частота рецидивів за останні 3 роки - 3-4 рази на рік. Спадковість обтяжена по ХНЗЛ - у батька хронічний бронхіт. Стаж активного тютюнопаління, зі слів хлопця, 3 роки. При фізикальному обстеженні хлопця виявлені: порушення постаті, м'язова гіпотонія, помірний сколіоз в грудному відділі хребта. Лабораторного виявлено підвищення рівня TGF- β в сироватці крові до 174 нг/мл, зниження рівня альфа-1-антитрипсину в сироватці крові до 0,83 г/л, зниження активності СДГ лімфоцитів крові до 14,7 ум.од. За даними спірометрії: ОФВ₁=73,4 % від норми, ЖЄЛ=78,9 % від норми, після проби з вентоліном ОФВ₁=76,1 % (тест негативний). За даними рентгенографії ОГК: розширення та ущільнення коренів бронхів з обох боків, деформація бронхо-судинного малюнку. За даними проведеної діагностичної ендобронхоскопії: зниження рухливості трахеї та бронхів, двобічний катаральний ендобронхіт. Браш-біопсія не проводилась із-за відсутності згоди батьків хлопця на це дослідження. Проведено заповнення прогностичної таблиці за результатами обстеження. Сума балів дорівнювала 64 з 90. Це свідчило про те, що у хлопця, з ймовірністю 95,6 %, може бути діагноз хронічного бронхіту та високий рівень формування ХОЗЛ в подальшому. Враховуючи клініко-анамнестичні дані, дані спірометрії, рентгенографії та діагностичної ендобронхоскопії діагноз хронічного бронхіту було підтверджено. За комплексною оцінкою стану здоров'я хлопця та результатами проведеного прогнозування була розроблена індивідуальна програма його диспансерного нагляду, визначені основні засоби профілактики загострень бронхіту та розвитку пневмофіброзу.

Таким чином, запропонований спосіб дозволяє з точністю 95,6 % прогнозувати розвиток хронічного бронхіту у дітей та підлітків та діагностувати його. Впровадження результатів роботи у практичну педіатрію сприятиме покращенню діагностики та первинної профілактики цієї патології.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування розвитку хронічного бронхіту у дітей та підлітків, що включає визначення факторів ризику, зокрема наявність тютюнопаління, та їх аналіз за клініко-функціональними показниками з наданням кожному показнику відповідного балу і обчисленням суми всіх балів, який **відрізняється** тим, що визначають у хворого наступні клініко-функціональні показники та аналізують, надаючи кожному показнику бали відповідно його наявності у хворого та впливовості на основні ланки патогенезу розвитку хронічного запалення: стаж хвороби (рецидивуючі бронхіти) більше 5 років - 5 балів, спадковість за хронічними бронхолегеневими

- захворюваннями - 4 бали, довга киснева терапія в неонатальному періоді - 2 бала, більше 3 бронхітів на рік - 2 бала, пневмонія з затяжним перебігом або тяжке гостре респіраторне захворювання в ранньому віці - 13 балов, наявність тютюнопаління - 9 балів, м'язова гіпотонія - 6 балів, деформація грудної клітки або сколіоз - 1 бал, наявність задишки - 10 балів, зниження рухливості стінок трахеї та бронхів при візуальному дослідженні під час бронхоскопії - 4 бали, двосторонній ендобронхіт - 3 бали, гнійний ендобронхіт - 2 бала, незворотне зниження FEV1 < 80 % від норми - 4 бали, рівень альфа-1-антитрипсину крові < 0,8g/l - 10 балів, рівень сироваткового трансформуючого фактора росту TGF- β в крові - 2 бала, зниження потенціалу проліферації епітелію бронхів за даними імуноцитохімічного аналізу - 12 балів, рівень СДГ в лімфоцитах крові - 1 бал, і при сумі балів 60 і вище прогнозують ризик розвитку хронічного бронхіту.

Комп'ютерна верстка М. Шамоїна

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601