



УКРАЇНА

(19) UA (11) 11822 (13) U  
(51) МПК (2006)  
G01N 33/48  
A61B 5/08

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) ПРОЦЕС ОЦІНКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНІВ

1

(21) u200506026

(22) 21.06.2005

(24) 16.01.2006

(46) 16.01.2006, Бюл. № 1, 2006 р.

(72) Єфімов Володимир В'ячеславович, Блажко Віктор Іванович, Воєйкова Любов Степанівна, Замазій Антоніна Євгенівна, Талалай Ірина Василівна

(73) ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМ. Л.Т.МАЛОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ, Єфімов Володимир В'ячеславович, Блажко Віктор Іванович, Воєйкова Любов Степанівна, Замазій Антоніна Євгенівна, Талалай Ірина Василівна

(57) Процес оцінки ризику розвитку та прогресування хронічних обструктивних захворювань легень, який полягає у тому, що до лікування проводять загальноприйняті клініко-функціональні обстеження пацієнтів та біохімічне дослідження

2

плазми крові, визначають та оцінюють показники функції ендотелію, який **відрізняється** тим, що оцінку показників функції ендотелію здійснюють у хворих з I стадією хвороби та у осіб, які активно курять і у яких відсутні порушення функції зовнішнього дихання (ФЗД) - показник об'єму форсованого видиху за першу секунду ( $ОФВ_1$ )  $\geq 80\%$  від належного, як показники функції ендотелію визначають концентрацію ендотеліну-1 (Е-1) та суму стабільних метаболітів NO-( $NO_2+NO_3$ ) у плазмі крові, розраховують і оцінюють контрольний показник для оцінки ступеня ендотеліальної дисфункції - коефіцієнт дисфункції ендотелію ( $K_{дис.}$ ) за формулою  $K_{дис.} = (NO_2+NO_3)/E-1$ , і при  $K_{дис.} < 5,7$  судять про відсутність адаптації ендотелію до пошкоджуючих факторів, у тому числі гіпоксії, і прогнозують ризик розвитку ХОЗЛ у осіб, які активно курять, та прогресування ХОЗЛ у хворих з I стадією хвороби.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до пульмонології і може бути застосована при амбулаторному лікуванні, а також у стаціонарних умовах для оцінки ризику розвитку та прогресування хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) у хворих з I стадією та у осіб, які активно курять.

ХОЗЛ є однією з найбільш поширених причин інвалідизації та смертності у світі, швидко прогресує.

На етапі первинної медичної допомоги, яку проводять участкові, сімейні лікарі, зосереджена значна кількість хворих з легким (I стадією) перебігом ХОЗЛ. Рання діагностика цього захворювання не повинна запізнюватися, її можна і необхідно активно проводити.

Так як паління є найбільш важливим фактором ризику розвитку та прогресування хронічного обструктивного захворювання легень, діагностика ХОЗЛ на ранніх стадіях дуже необхідна для того, щоб запобігти розвитку необоротної бронхообструкції - типових функціональних змін у легенях для тяжкого перебігу ХОЗЛ, та наслідків процесу прогресування.

Оглядаючи на це, своєчасне виявлення ознак ендотеліальної дисфункції є актуальною проблемою, що зумовлює доцільність розробки нових ефективних способів прогнозування ризику розвитку або прогресування захворювання.

Відомий спосіб оцінки розвитку ХОЗЛ [Див. Ю.І.Фещенко, Л.А.Яшина, Н.Г.Горовенко "Хронические обструктивные заболевания легких" // Київ. - "Морион". - 2001] - в якому прогнозують розвиток захворювання на підставі виявлення клінічних ознак хвороби, віку хворого та темпів зниження показника функції зовнішнього дихання (ФЗД) - об'єму форсованого видиху за першу секунду ( $ОФВ_1$ ).

Недоліком є те, що спосіб не передбачає прогнозування ранніх стадій ХОЗЛ при значенні показника  $ОФВ_1 \geq 80\%$  від належного та залишається необхідність довготривалого моніторингу ФЗД у людей, які активно курять, але знаходяться поза зоною медичного спостереження.

Відомий також спосіб оцінки ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ [Див. Cella G, Sbarai A, Mazzaro G, Vanzo B. та ін. "Plasma markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease." // Clin. Appl. Thromb. Hemost.

(19) UA (11) 11822 (13) U

2001 Jul;7(3):205-8] - обраний нами за прототип. Спосіб полягає у проведенні біохімічного дослідження плазми крові, визначенні показників функції ендотелію (концентрації ендотеліну-1 (Е-1), оксиду азота (NO)) у плазмі крові хворих на ХОЗЛ. Оцінку ендотеліальної дисфункції здійснюють за змінами значень плазменних маркерів відносно показників контрольної групи.

Недоліком прототипу є відсутність можливості визначення ендотеліальної дисфункції в залежності від ступенів порушень функції зовнішнього дихання (ФЗД). Тому відсутня можливість визначення адаптації ендотелію до пошкоджуючих факторів, у тому числі, гіпоксії у пацієнтів на ранній стадії, особливо якщо відсутні порушення ФЗД (ОФВ<sub>1</sub> ≥ 80%).

В основу корисної моделі поставлена задача здійснити вибір доступних і інформативних контрольних критеріїв для забезпечення можливості оцінки ступеня ендотеліальної дисфункції та бронхіальної обструкції, що дозволить прогнозувати ризик розвитку або прогресування ХОЗЛ. А це, в свою чергу, забезпечить своєчасне призначення адекватних терапевтичних та профілактичних заходів та поліпшення якості життя пацієнтів.

Поставлена задача - вирішується тим, що до лікування проводять загально прийняті клініко-функціональні обстеження пацієнтів та біохімічне дослідження плазми крові, визначають та оцінюють показники функції ендотелію.

Згідно корисної моделі, відрізняючими ознаками у порівнянні з прототипом є те, що:

- оцінку показників функції ендотелію здійснюють у хворих з I стадією та у осіб, які активно курять, і у яких відсутні порушення функції зовнішнього дихання (ФЗД) - показник об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) ≥ 80% від належного;

- у якості показників функції ендотелію визначають концентрацію ендотеліну -1 (Е-1) та суму стабільних метаболітів NO- (NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>) у плазмі крові;

- розраховують і оцінюють контрольний показник для оцінки ступеня ендотеліальної дисфункції та бронхіальної обструкції - коефіцієнт дисфункції ендотелію (К<sub>дис.</sub>) за формулою

$$K_{\text{дис.}} = (\text{NO}_2 + \text{NO}_3) / \text{E-1};$$

- і при К<sub>дис.</sub> < 5,7 судять про відсутність адаптації ендотелію до пошкоджуючих факторів, у тому числі, гіпоксії і прогнозують ризик розвитку ХОЗЛ у осіб, які активно курять, та прогресування ХОЗЛ у хворих з I стадією хвороби.

Сучасні дослідження показують, що на ранніх стадіях ХОЗЛ вже можуть відмічатися порушення функції ендотелію легневих судин. Пошкодження ендотелію відмічається також у осіб, які активно курять, з нормальною функцією легенів (ОФВ<sub>1</sub> ≥ 80%), що свідчить про раннє порушення тонусу судин і гемостазу до появи основних клінічних симптомів ХОЗЛ. [Карели Н.А., Ребров А.П. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. -2004. -№2. - С.70-78. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Архипенко Ю.В. Оксид азота в сердечнососудистой систе-

ме: роль в адаптационной защите // Вести. РАМН. -2000. -№4. -С.16-20.]

Визначені авторами у власних дослідженнях певні кореляційні зміни коефіцієнта дисфункції (К<sub>дис.</sub>) за формулою, як відношення різних біологічно активних речовин (Е-1 та суми стабільних метаболітів NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>) дозволяє об'єктивно судити про адаптацію ендотелію до пошкоджуючих факторів, у тому числі, гіпоксії у взаємозв'язку зі ступенем ендотеліальної дисфункції та забезпечує можливість прогнозування ризику розвитку або прогресування ХОЗЛ. Це особливо важливо при обстеженні пацієнтів, у яких відсутні порушення функції зовнішнього дихання. І на доклінічній стадії або на ранній стадії захворювання є можливість своєчасно передбачати терапевтичні або профілактичні заходи.

Дослідження згідно корисної моделі проведені у відділі пульмонології Інституту терапії ім. Л.Т.Малої АМН України. Обстежено 66 пацієнтів у віці від 28 до 74 років (середній вік 46,7±1.13 року), з них 26 активних курців з індексом паління не менш 5 пачок-літ, що не мають клінічних і інструментальних даних, що говорять про наявність бронхообструктивного синдрому, 18 хворих ХОЗЛ I стадії. У якості контрольної групи обрано 12 практично здорових осіб з нормальним артеріальним тиском, що не мають судинних захворювань в анамнезі, без обтяженої спадковості по ІХС, алергічним захворюванням, з концентрацією загального холестерину плазми менш 5,5ммоль/л.

Відтвореність процесу прогнозування, що заявляють, - 95%. Використання способу у медичній практиці забезпечує, у порівнянні з прототипом, об'єктивність прогнозування ризику розвитку або прогресування ХОЗЛ

Запропоновану корисну модель здійснюють у такій послідовності:

- Для виявлення хворих на ХОЗЛ (якщо ОФВ<sub>1</sub> ≥ 80%), здійснюють спірографічне обстеження: вимірюють швидкісні показники ФЗД - об'єм форсованого видиху за першу секунду ОФВ<sub>1</sub> згідно стандартної методики [Общая пульмонология. под ред. Н.В.Путова в кн. Болезни органов дыхания: руководство для врачей. Под общей ред. Н.Р.Палеева. - том I -с.305] з використанням спірографа "Спирометр-3000" (Японія);

- Реєструють вихідне значення ОФВ<sub>1</sub>;

- Проводять біохімічне дослідження плазми крові:

- Визначення ендотеліну проводять імунофлуоресцентним методом за допомогою набору реактивів BIG Endothelin-1 (HUMAN) S-1235 (EIAH6912) виробництва фірми PENINSULA LABORATORIES INC. DIVISION OF BACHEM.;

- Рівень нитриту в плазмі крові визначали спектрофотометрично за методом Грисса-Илосвая. [Ванханен В.Д., Суханова Г.А. Техника санитарно-гигиенических исследований. Киев: "Вища школа", 1983, с.236-237];

- Визначають коефіцієнт дисфункції ендотелію (К<sub>дис.</sub>) як відношення сумарного рівня метаболітів NO (NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>) до вмісту ендотеліну;

- Оцінюють ступінь ендотеліальної дисфункції та бронхіальної обструкції-коефіцієнт дисфункції;

- І при  $K_{\text{дис.}} < 5,7$  судять про відсутність адаптації ендотелію до пошкоджуючих факторів, у тому числі, до гіпоксії, і прогнозують ризик розвитку ХОЗЛ у осіб, що активно курять, та прогресування ХОЗЛ у хворих з І стадією хвороби.

Можливість здійснення запропонованого способу підтверджується прикладами.

#### Приклад 1

Чоловік Б., 54 роки надійшов до пульмонологічного відділення Інституту терапії АМН України для обстеження.

Скарги на момент огляду: кашель з невеликою кількістю грузлим харкотинням, переважно по ранках, задишка при значному фізичному навантаженні.

В анамнезі: кашель, харкотиння турбують протягом 5 років. Палить протягом 20 років - 20 сигарет у день (20 пачко-лет).

Об'єктивно: стан задовільний. У легенях вислуховуються поодинокі сухі хрипи. Тони серця приглушені, ритмічні, АД 140/80, ЧСС 74 у 1 хвилину. Живіт м'який, безболісний. Печінка і селезінка не збільшені. Фізіологічні відправлення в нормі.

Рентгенографія - легені без осередкових та інфільтративних змін корені неструктурні, середня тінь у нормі.

Клініко-біохімічні лабораторні дані в межах норми.

Проведено спірографічне обстеження: для оцінки ОФВ<sub>1</sub> - 2,45л (80%).

Згідно з корисною моделлю, визначають рівень NO та ендотеліну у плазмі крові, відношення сумарного рівня метаболітів NO ( $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ) до вмісту ендотеліну:  $K_{\text{дис.}} = 26:7,36 = 3,5$ , що свідчить про дисфункції ендотелію, відсутність адаптації ендотелію до пошкоджуючих факторів. Рекомендовано припинити палити.

Обстеження через рік виявило появу задишки при менш значних навантаженнях, та зменшення показника ОФВ<sub>1</sub> на 210мл - 2,24л (73%), що свідчить про порушення ФЗД.

За результатами проведених досліджень вперше встановлений діагноз ХОЗЛ І стадії, період ремісії. ДН (дихальна недостатність) - І. Призначена адекватна терапія, рекомендовано припинити палити.

#### Висновок:

Використання запропонованого способу дозволяє прогнозувати розвиток ХОЗЛ у осіб, які курять.

#### Приклад 2

Хворий Б., 62 роки надійшов до пульмонологічного відділення Інституту терапії АМН України з

передбаченим діагнозом ХОЗЛ І стадії, період ремісії.

Скарги на момент огляду: кашель з невеликою кількістю грузлим харкотинням, по ранках та протягом дня, задишка при помірному фізичному навантаженні.

В анамнезі: кашель, харкотиння турбують протягом 15 років, загострення захворювання 3-4 рази на рік, лікувався амбулаторно. Палить протягом 30 років - 20 сигарет у день (30 пачко-лет).

Об'єктивно: стан хворого задовільний. У легенях вислуховуються розсіяні сухі хрипи в невеликій кількості. Тони серця приглушені, ритмічні, АД 160/90, ЧСС 80 у 1 хвилину. Живіт м'який, безболісний. Печінка і селезінка не збільшені. Фізіологічні відправлення в нормі.

Рентгенографія - легені без осередкових та інфільтративних змін корені неструктурно середня тінь у нормі.

Клініко-біохімічні лабораторні дані в межах норми.

Проведено спірографічне обстеження: для оцінки ОФВ<sub>1</sub> - 2,5л (80%).

За результатами проведених досліджень встановлений діагноз ХОЗЛ І стадії, період ремісії. ДН дихальна недостатність)-І.

Згідно з корисною моделлю, визначають рівень NO та ендотеліну у плазмі крові, відношення сумарного рівня метаболітів NO ( $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ) до вмісту ендотеліну:  $K_{\text{дис.}} = 18:8,68 = 2,1$ , що  $< 5,7$ , що вказує на високу ступень дисфункції ендотелію, відсутність адаптації ендотелію до пошкоджуючих факторів.

Обстеження через рік виявило значні зміни ОФВ<sub>1</sub> - 2,25л (72%), що свідчить про зменшення показника ФЗД на 250мл та прогресування ХОЗЛ. Рекомендовані додаткові препарати в схему терапії.

#### Висновок:

Використання запропонованої корисної моделі дозволяє прогнозувати прогресування ХОЗЛ у хворих з І стадією хвороби.

#### Технічний результат.

Використання корисної моделі, у порівнянні з прототипом, забезпечує за рахунок додатково визначеної інформації можливість здійснення оцінки ступеня адаптації ендотелію до пошкоджуючих факторів, у тому числі, гіпоксії, що дозволяє прогнозувати ризик розвитку або прогресування ХОЗЛ на ранній стадії у пацієнтів при значенні  $\text{ОФВ}_{\text{R1}} \geq 80\%$ , а це, в свою чергу, забезпечить своєчасне призначення адекватних терапевтичних та профілактичних заходів, поліпшення якості життя пацієнтів.