



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92299 (13) C2
(51) МПК (2009)
A61B 10/00
G01N 33/48

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ЗАГРОЗИ РОЗВИТКУ ПНЕВМОСКЛЕРОЗУ ПРИ НЕГОСПІТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

1

(21) a201000855
(22) 28.01.2010
(24) 11.10.2010
(46) 11.10.2010, Бюл.№ 19, 2010 р.
(72) САВЕЛІХІНА ІРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА, ОСТРОВСЬКИЙ МИКОЛА МИКОЛАЙОВИЧ, ВАРУНКІВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ
(73) САВЕЛІХІНА ІРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА
(56) UA 85154 C2, 25.12.2008

2

(57) Спосіб діагностики загрози розвитку пневмосклерозу при негоспітальній пневмонії вірусно-бактеріальної етіології, який включає загальноклінічні методи обстеження хворих на пневмонію, який **відрізняється** тим, що додатково визначають вміст колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині та при його показнику $178,21 \pm 1,32$ нг/мл і вище діагностують передумови розвитку пневмосклерозу легень.

Винахід відноситься до медицини, зокрема до пульмонології, і може бути призначений для діагностики прогнозування розвитку пневмосклерозу при негоспітальній пневмонії вірусно-бактеріальної етіології.

Стрімка еволюція легеневої патології та невпинне прогресування медичних знань зумовлюють необхідність подальшого проведення сучасних досліджень ранньої діагностики взаємодії саногенетичних систем захисту макроорганізму в умовах, як агресії патологічних екзо- та ендогенних факторів, так і наступної адаптації до них (Ю.І.Фещенко, 2010). Незважаючи на поступ сучасної медичної науки, проблема захворюваності, інвалідизації та смертності населення світу внаслідок патології органів дихання залишається пріоритетною в галузі розробки новітніх медичних технологій діагностики ускладнень, а відтак і їх профілактики (Ю.І.Фещенко та співав., 2009).

Пневмонія і в новому тисячолітті продовжує залишатися важливою медико-соціальною проблемою, що зумовлено, в першу чергу, її значною поширеністю, високими показниками інвалідизації та смертності, а також суттєвими економічними витратами (Ю.І.Фещенко, О.Я.Дзюблик, 2008; Т.О.Перцева, 2009).

Особливої уваги заслуговує повідомлення робочої групи експертів ВООЗ від 14-16 жовтня 2009 року стосовно пневмоній, що розвиваються як ускладнення вірусної інфекції в тому числі й грипу А(H1N1). Вчені констатують, що таке запалення легень є як правило клінічно тяжким і швидко прогресуючим, часто паралельно розвиваються недо-

статність інших органів на тлі системної гіпоксії, дихальної недостатності й рефрактерного шоку. В 40-60% прижиттєва діагностика не дає чіткої відповіді на верифікацію етіології хвороби, проте у 30% летальних випадків діагностується змішана вірусно-бактеріальна інфекція (N.Shindo, 2009).

Незважаючи на деякі успіхи в діагностиці та лікуванні пневмоній, в тому числі й при підозрі на їх вірусну етіологію, дана патологія залишається до кінця не приборканою, а проблеми, спричинені нею, особливо на етапах усунення незворотніх склеротичних процесів та наступної реабілітації є далеко не вирішеними. Дані аспекти пояснюються як сучасними особливостями етіології та патогенезу негоспітальної пневмонії, так і змінами реакції організму самої людини (К.Ф.Чернушенко, 2007). Внаслідок розладу компенсаторних процесів при запаленні легень наявність вірусного компонента спричиняє масове пошкодження епітелію дихальних шляхів, ущільнення стінки альвеол, пошкоджується ендотелій дрібних судин та порушується мікроциркуляція, а в наслідок на тлі надвираженої гіпоксії - розвивається масивне склерозування легеневої паренхіми та бронхів. Запальний процес в органах дихання, порушення механізмів репарації організму, схильність до трансформації компенсаторно-адаптаційних реакцій у відверто патологічні - сприяють розвитку значних пневмосклеротичних проявів при некапітальній пневмонії (Ю.І.Фещенко, 2006; Л.О.Яшина, 2006). Виявлення закономірностей даних порушень на молекулярному рівні міжклітинної взаємодії, безсумнівно, дасть змогу на більш ранніх етапах попереджувати і розпізнавати склеротичні усклад-

(13) C2

(11) 92299

(19) UA

нення перебігу негоспітальної пневмонії вірусно-бактеріальної етіології та застосовувати адекватні програми її лікування. У зв'язку з цим зрозумілою є цікавість до проблеми пневмосклерозу та ранньої випереджувальної діагностики процесів пускової активації фібробластів та синтезу ними колагену IV типу (на тлі порушень мікроциркуляції, активації перекисного окислення ліпідів та явищ гіпоксії), а значить й вираженості явищ потовщення базальних мембран і пластинок, а відтак і порушення процесів як обміну у власних біологічних системах, так і дисоціації ряду лікарських форм.

Відомо ряд сучасних способів діагностики негоспітальних пневмоній та розвитку ускладнень у їх протіканні, проте найбільш близькими до заявляемо корисної моделі є наступні, що ґрунтуються на дослідженні ендобронхіальних факторів: Патент України №72645 C2, A61B10/00, G01N33/48 затв. 15.03.2005р., Бюл. №3; Патент України №72643 C2, A61B10/00, G01N33/48, затв. 15.03.2005р., Бюл. №3; Патент України на винахід №85154 A61B10/00, G01N33/50 затв. 25.12.1008 р., Бюл. №4. Зокрема, наявний спосіб верифікації такого ускладнення негоспітальної пневмонії, як пролонгація її перебігу [Патент України №72645 C2, A61B 10/00, G01N33/48 затв. 15.03.2005р., Бюл. №3], який ґрунтується на використанні загальноклінічних методів обстеження хворих та додатковому визначенні активності лізоциму сироватки крові та бронхіального секрету. Проте, згаданий вище спосіб діагностики [Патент України №72645 C2, A61B 10/00, G01N33/48 затв. 15.03.2005р., Бюл. №3] включає лише оцінку неспецифічного локального захисту слизових оболонок дихальних шляхів і не передбачає можливості оцінки вмісту колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині з метою прогнозування розвитку незворотніх пневмосклеротичних ускладнень при негоспітальній пневмонії. Наступний відомий спосіб діагностики розвитку ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії [Патент України №72643 C2, A61B10/00, G01N33/48, затв. 15.03.2005р., Бюл. №3] передбачає поряд із загальноклінічними методиками обстеження пацієнта додаткове дослідження поверхнево-активної фракції сурфактанта легень, за вмістом якої 5,6 мкмоль/л і менше діагностують розвиток такого грізного та фармакоекономічно обтяжливого ускладнення, як затяжний перебіг запалення легень. Проте, даний спосіб враховує лише антиателектатичний потенціал внутрішньоальвеолярного простору та опосередковану оцінку клітинного компоненту системи сурфактанта легень - альвеолярних макрофагів, як головного фактору катаболізму відпрацьованого сурфактанта, залишаючи без уваги ряд віддалених ускладнень пневмоній, а серед них й склеротичні процеси та явища неколагеногенезу в легеневої тканини.

Відомий також і спосіб діагностики розвитку пневмосклерозу при негоспітальній пневмонії [Патент України на винахід №85154 A61B10/00, G01N33/50 затв. 25.12.2008 р., Бюл. №4], який ґрунтується на визначенні вмісту колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині, проте даний метод не враховує величин вмісту колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині є чіткою ознакою акти-

вації розвитку пневмосклерозу при негоспітальній пневмонії за умови наявності вірусно-бактеріальної етіології хвороби.

Отож, внаслідок такого комплексного підходу створено новий спосіб діагностики розвитку й прогресування пневмосклерозу при запаленні легень, зокрема вірусно-бактеріальної етіології, що дозволить використовувати випереджувальну лікувальну тактику і значно скоротить фармакоекономічні витрати та термін госпіталізації при даній нозології, покращить ефективність та дієвість лікування пацієнтів, а значить і якість їх життя.

Запропонований спосіб здійснювали таким чином. Вміст колагену-IV досліджували в бронхоальвеолярній рідині, яку отримували при проведенні фібробронхоскопії за методикою Clements S. (1967) у модифікації Ramirez H. (1980), з урахуванням локалізації запального ураження легень, методом імуноферментного аналізу на аналізаторі "StatFax 303 Plus" (США) за допомогою реагентів «Biotrin Collagen IV EI A».

Приклад 1. Хворий К. 32 років, діагноз: Пневмонія негоспітальна вірусно-бактеріальна з локалізацією у нижніх долях обох легень, гострий перебіг, тяжка токсична форма - стадія розпаду, ускладнена гострою дихальною недостатністю II ст.

При поступленні в крові - ШОЕ-48 мм/год, лейкоцитоз з нейтрофільним зсувом вліво; вміст колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині склав 176,43 нг/мл. Рентгенологічно відзначається двобічне збільшення коренів легень, інфільтративне вогнище зливе ущільнення у нижніх долях обох легень. Сатурація кисню SpO₂ - 87%.

Проводилася комплексна терапія із включенням протівірусних, антибактеріальних, протизапальних, бронхолітичних, муколітичних, антиоксидантних груп препаратів та оксигенотерапія (FiO₂=0,5) через щільну лицеву маску з позитивним тиском в кінці видиху +5-10 см водного стовпчика.

На 14 добу від початку хвороби відмічається наступна динаміка: зменшення симптомів гіпоксії, задишки та інтоксикації. У крові ШОЕ - 31 мм/год, вміст етіології негоспітальної пневмонії та того особливого відбитку, який здатна накласти на перебіг запалення легень та активацію неколагенозу вірусна інфекція. Описаний спосіб [Патент України №72643 C2, A61B10/00, G01N33/48, затв. 15.03.2005р., Бюл. №3], як і попередній [Патент України №72645 C2, A61B10/00, O0Ш33У48 затв. 15.03.2005р., Бюл. №3] та [Патент України на винахід №85154 A61B10/00, G01N33/50 затв. 25.12.2008 р., Бюл. №4], не задовольняє ні потреби практичної охорони здоров'я, ні хворих, оскільки не передбачають оцінки активності незворотніх пневмосклеротичних процесів неколагенозу при негоспітальних пневмоніях, власне вірусно-бактеріальної етіології, посередництвом визначення вмісту колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині, що відіграє вирішальну роль у репараційних механізмах фізіологічного відновлення легеневої тканини чи, навпаки, розвитку ускладнень у вигляді перибронхіального, периваскулярного пневмосклерозу та пневмофіброзу при розрішенні

запальної інфільтрації легеневої тканини за умови ідентифікації вірусно-бактеріальної причини її розвитку.

Метою винаходу є покращення результатів діагностичного процесу пневмоіклеротичних змін при негоспітальних пневмоніях власне вірусно-бактеріальної етіології та зменшення при цьому перспективи незворотніх, малокурабельних та інвалідизуючих ускладнень їх перебігу.

В основу винаходу - Спосіб діагностики загрози розвитку пневмосклерозу при не госпітальній пневмонії вірусно-бактеріальної етіології - поставлено задачу створення нового більш вдосконаленого способу ранньої й випереджувальної діагностики розвитку пневмосклерозу при не госпітальних і пневмоніях вірусно-бактеріальної етіології, шляхом визначення вмісту колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині.

Поставлена задача у запропонованому винаході вирішується тим, що комплекс загальноклінічних методів обстеження хворих на негоспітальні пневмонії вірусно-бактеріальної етіології (фізикальне обстеження, вимірювання сатурації кисню, рентгенографія, спірографія, фібробронхоскопія загальний та біохімічний аналізи крові, вірусологічне та мікробіологічне дослідження, антибіотикограма харкотиння, аналіз сечі), згідно винаходу доповнюється визначенням вмісту колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині.

Відомо, що між епітеліальною оболонкою і підлеглою сполучною тканиною візуалізується особливий шар, який безпосередньо розташовується біля основи епітеліальних клітин і називається базальною мембраною. Першим шаром базальної мембрани є базальна пластинка - окремий гомогенний електроннощільний пласт товщиною 50-100 нм, який ідентифікується не лише у Комплексі базальних мембран, а й окремо у вигляді септальних структур печінки, легень. Для них є характерною унікальна форма колагену - тип IV. Дані структури синтезуються фібробластами (з латини fibra-волокно, та з грецької бластос -зародок). Базальна мембрана виконує дві головні функції: еластичного

каркасу та бар'єру для фільтрації і дифузії речовин (низькомолекулярних сполук, міжклітинної рідини).

Таким чином, підвищення вмісту колагену-IV у бронхоальвеолярній рідині при негоспітальних пневмоніях, а особливо за умови їх вірусно-бактеріальної етіології, є свідченням збільшення активності фібробластів (на тлі порушень мікроциркуляції, активації перекисного окислення ліпідів та явищ гіпоксії), а значить і демонструє вираженість явищ пневмосклерозу: потовщення базальних мембран й пластинок, а відтак і порушення процесів як обміну у власних біологічних системах, так і дисоціацію ряду лікарських форм, що використовуються у процесі лікування. Отже, вивчення такого потужного просклеротичного компоненту, яким є колаген IV типу може слугувати не тільки критерієм загрози розвитку й прогресування пневмосклеротичних змін у легенях, а й показником якості й дієвості проведеного лікування негоспітальних пневмоній вірусно-бактеріальної етіології.

Встановлено, що вміст колагену IV типу при негоспітальній пневмонії вірусно-бактеріальної етіології в бронхоальвеолярній рідині склав $(178,21 \pm 1,32)$ нг/мл, а при відсутності підозри на можливий вірусний компонент причини запалення легень означений показник становив $(80,56 \pm 4,17)$ нг/мл (при даних I_f практично здорових осіб $(9,87 \pm 0,52)$ нг/мл). Отримані значення колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині склав 189,64 нг/мл. Рентгенологічно двобічне збільшення коренів легень, часткове розсмоктування інфільтративних вогнищевих зливних змін у нижніх долях обох легень; ознаки пневмосклерозу нижніх долей обох легень.

Сатурація кисню SpO_2 - 90%.

В динаміці модифікація діагнозу з виставленням ускладнення негоспітальної вірусно-бактеріальної пневмонії у вигляді пневмосклеротичних змін: Пневмонія негоспітальна вірусно-бактеріальна з локалізацією у нижніх долях обох легень, зливна, гострий перебіг, тяжка токсична форма - стадія розриву, ускладнена гострою дихальною недостатністю I ст. Пневмосклероз нижніх долей обох легень.