



УКРАЇНА

(19) UA (11) 50586 (13) U
(51) МПК (2009)
G01N 33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВІБРАЦІЙНУ ХВОРОБУ ТА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

1

2

(21) u201000671

(22) 25.01.2010

(24) 10.06.2010

(46) 10.06.2010, Бюл.№ 11, 2010 р.

(72) КАПУСТНИК ВАЛЕРІЙ АНДРІЙОВИЧ, АРХІП-
КІНА ОЛЬГА ЛЕОНІДІВНА

(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб оцінки ефективності лікування хворих
на вібраційну хворобу та хронічне обструктивне

захворювання легень, що включає вимір клініко-
лабораторних показників, який **відрізняється** тим,
що додатково виконують вимір показників обміну
сполучної тканини шляхом визначення у сироватці
крові рівня сумарних глікозаміногліканів, вмісту
вільного оксипроліну, пептиднозв'язаного оксипро-
ліну, колагенолітичну активність та рівень елас-
тази до лікування та після, а лікування оцінюють
як ефективне при нормалізації даних показників.

Корисна модель відноситься до медицини, а
саме до професійних і внутрішніх хвороб, і може
бути використаною для оцінки ефективності ліку-
вання хворих на вібраційну хворобу (ВХ) та хроні-
чне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ).

Відомо, що ХОЗЛ займає одне з провідних
місць щодо інвалідизації хворих, встановлено та-
кож, що на дію вібрації реагують більшість органів
та систем людини. Поеднання ВХ з ХОЗЛ негатив-
но впливає на перебіг обох захворювань. Лікуван-
ня такої категорії хворих є особливою задачею, що
обумовлює необхідність моніторингу його ефекти-
вності.

Стандартним способом оцінки ефективності
лікування хворих на вібраційну хворобу та хроні-
чне обструктивне захворювання легень є контроль
за клініко-лабораторними показниками хворого
(Давыдова Н.С., Лизарев А.В., Абраматец Е.А.,
Иванская Т.И. Нарушение основных параметров
стресс-реализующей системы при действии на
организм локальной вибрации // Медицина труда и
пром. экология. - 2003. - №3. - С.32-35; Коломієць
Г.О. Стан імунної системи у робітників машинобу-
дівної промисловості з хронічними обструктивними
захворюваннями легень // Сучасні інфекції. - 2007.
- №1. - С.21-23.).

Даний спосіб оцінки ефективності лікування
хворих на вібраційну хворобу та хронічне обструк-
тивне захворювання легень є найбільш близьким
до того, що заявляється, за технічною суттю та
результатом, який може бути досягнутим, тому
його обрано за прототип.

В основу корисної моделі покладено задачу
розширення арсеналу способів оцінки ефективно-
сті лікування хворих на вібраційну хворобу та хро-
нічне обструктивне захворювання легень.

Задачу, яку покладено в основу корисної мо-
делі, вирішують тим, що у відомому способі оцінки
ефективності лікування хворих на вібраційну хво-
робу та хронічне обструктивне захворювання ле-
гень, що включає вимір клініко-лабораторних по-
казників, згідно з корисною моделлю, додатково
виконують вимір показників обміну сполучної тка-
нини шляхом визначення у сироватці крові рівня
сумарних глікозаміногліканів, вмісту вільного окси-
проліну, пептиднозв'язаного оксипроліну, колаген-
олітичну активність та рівень еластази до ліку-
вання та після, а лікування оцінюють як ефективне
при нормалізації даних показників.

Технічний ефект корисної моделі обумовлений
тим, що сполучна тканина є складовою структурної
та багатофункціональної системи, яка об'єднує
різні органи та тканини організму в єдине ціле. Від
метаболічних процесів, які відбуваються у сполуч-
ній тканині, залежать процеси адаптації організму,
стабільність його органів та систем, а також ефек-
тивність призначеної терапії.

Технічний ефект корисної моделі доведений
експериментально.

Під спостереженням перебувало 86 хворих, які
знаходилися на стаціонарному лікуванні та на мо-
мент обстеження мали встановлений діагноз про-
фесійного захворювання.

(13) U
(11) 50586
(19) UA

До I групи віднесено 39 пацієнтів з вібраційною хворобою від дії локальної вібрації. Усі обстежені - особи чоловічої статі, середній вік яких склав $51 \pm 1,5$ рік. За професією це були клепальники, слюсарі механоскладальних робіт, шліфувальники, наждачники, обрубники, які контактували з вібрацією впродовж $19,5 \pm 1,7$ років. II клінічну групу склали 47 хворих на вібраційну хворобу від дії локальної вібрації, поєднану з хронічним обструктивним захворюванням легень I-II стадії у фазі загострення. Це також були особи чоловічої статі. Середній вік обстежених пацієнтів II групи склав $54 \pm 1,6$ роки. За професійним складом вони поділялися на обрубників, формувальників, шліфувальників, наждачників. Стаж роботи у контакті з вібрацією склав $18,4 \pm 1,2$ років. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб, які не мали контакту з вібрацією та хронічних захворювань дихальної системи, і можуть бути порівняні за віком та статтю.

Стан сполучної тканини оцінювали шляхом дослідження елементів міжклітинної речовини, волокнинних структур та активності ферментів катаболізму колагену та еластину. Для цього у

сироватці крові визначали рівень сумарних глікозаміногліканів (ГАГ), вивчали вміст вільного оксипроліну (ВОП), пептиднозв'язаного оксипроліну (ПЗОП) та колагенолітичну активність (КА) плазми за методами П.Н. Шараєва та співав. (1981,1987) [Шараєв П.Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови // Лабор. дело. - 1981. - №5. - С.284-286; Шараєв П.Н., Пишков В.Н., Зворыгина Н.Г. и др. Определение коллагенолитической активности плазмы крови // Лабор. дело. - 1987. - №1. - С.60-62; Шараєв П.Н., Пишков В.Н., Соловьева Н.И. и др. Метод определения гликозаминогликанов в биологических жидкостях // Лабор. дело. - 1987. - №5. - С.330-332.]. Рівень еластази (Е) визначали імуноферментним методом за допомогою набору реактивів PMN Elastase Human ELISA фірми Bio Vendor (Чехія).

Статистичну обробку одержаних даних проводили на персональному комп'ютері з використанням програми Statistica 6.0 for Windows.

Проведені дослідження показали, що у хворих обох клінічних груп мають місце метаболічні зміни стану сполучної тканини. Дані, отримані при виконанні роботи, представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Показники елементів сполучної тканини у обстежених хворих

Показники сполучної тканини	I група, n=39	II група, n=47	Контрольна група, n=20
ГАГ, мкмоль/л	$97,63 \pm 1,2^*$	$103,4 \pm 3,2^*$	$36,75 \pm 2,0$
ВОП, мкмоль/л	$16,21 \pm 0,18^*$	$18,4 \pm 0,02^*$	$13,8 \pm 0,36$
ПЗОП, мкмоль/л	$35,07 \pm 0,21^*$	$59,02 \pm 0,17^*$	$21,3 \pm 0,09$
КА, мкмоль/л/г	$39,9 \pm 1,21^*$	$35,2 \pm 0,74^*$	$9,3 \pm 0,44$
Е, нг/мл	$159,64 \pm 0,7^*$	$182,4 \pm 0,5^*$	$37,16 \pm 0,9$

Примітка: * - $p < 0,05$

Аналіз результатів дослідження основної речовини сполучної тканини показав значне підвищення рівня глікозаміногліканів у обох групах обстежених пацієнтів у порівнянні з контролем: у I групі - в 2,8 рази, у II групі - в 2,9 рази, що свідчить про посилення фібропластичних процесів у обстежених пацієнтів. Метаболічні зміни основної речовини сполучної тканини набули максимальних змін під дією вібраційного подразника, тому рівень ГАГ у обох клінічних групах між собою значно не відрізнявся. Можливо припустити, що розвиток системного фіброзу є одним з тригерних механізмів фіброзування легень та значно підвищує можливість формування ХОЗЛ.

Також виявлені зміни іншого маркера сполучної тканини - оксипроліну. Так, рівень ВОП в сироватці крові хворих на вібраційну хворобу вірогідно перевищував його значення у здорових (I група - $16,21 \pm 0,18$ мкмоль/л; контрольна - $13,8 \pm 0,36$ мкмоль/л; $p < 0,05$), а при поєднаному перебігу вібраційної хвороби з ХОЗЛ був ще вищим ($18,4 \pm 0,02$ мкмоль/л; $p < 0,05$). Високий рівень вільного оксипроліну у сироватці крові обстежених хворих свідчить про підвищену швидкість розпаду колагену в тканинах. Виявлені більш виражені зміни концентрації у сироватці крові ПЗОП

($35,07 \pm 0,21$ мкмоль/л - I група; $59,02 \pm 0,17$ мкмоль/л - II група; $21,3 \pm 0,09$ мкмоль/л - група контролю; $p < 0,05$). Одержані дані вказують на одночасне підвищення синтезу та швидкості розпаду колагену.

Важливе значення для розуміння процесів склерозування має дослідження ферментних систем, які приймають участь у процесах катаболізму основних компонентів сполучної тканини. Отримані дані стосовно оксипроліну обумовили визначення колагенолітичної активності плазми хворих для отримання більш детальних відомостей про обмін колагену. Підвищення КА плазми було виявлено у пацієнтів обох клінічних груп ($39,9 \pm 1,21$ мкмоль/л/г та $35,2 \pm 0,74$ мкмоль/л/г, відповідно, в контролі - $9,3 \pm 0,44$ мкмоль/л/г, $p < 0,05$). Проте активність колагенази була вищою у групі з ізолюваним перебігом ВХ у 4,3 рази, а при поєднаному перебігу - у 3,8 рази у порівнянні з контролем. Це може свідчити про її витрати у вогнищі запалення легеневої тканини. Масивна дія протеолітичних ферментів викликає некроз пневмоцитів I типу, які заміщуються пневмоцитами II типу. Цей процес супроводжується активацією фіброblastів та накопиченням колагенів IV та V типів, які не розщеплюються звичайною колагеназою, що і призводить до роз-

виту склеротичних змін. Обумовлене дією вібрації, підвищення КА плазми хворих обох груп носить, можливо, адаптаційно-компенсаторний характер. Зменшення активності ферменту в умовах приєднання ХОЗЛ свідчить про більшу розповсюдженість та тривалість процесів руйнування тканин, що й викликає поступове пригнічення активності або зменшення ресурсів колагенази.

Вивчення рівня еластази показало, що в обох групах хворих мало місце підвищення активності цього ензиму, у порівнянні з контролем, проте найбільш виразніші зміни були констатовані у хворих з поєднаною патологією.

Так, у першій групі рівень еластази склав $159,64 \pm 0,7$ нг/мл, у другій - $182,4 \pm 0,5$ нг/мл, у контрольній - $37,16 \pm 0,9$ нг/мл ($p < 0,05$). Можливо припустити, що виявлені більш значні зміни рівня еластази у хворих з поєднаним перебігом ВХ та ХОЗЛ обумовлені наявністю хронічного запалення у легеневій системі, що супроводжується присутністю великої кількості нейтрофілів, які при дегрануляції виділяють значну кількість еластази. Таким чином, тривалий запальний процес у сполучній тканині викликає її деструкцію.

Таким чином, виявлені у результаті проведеного дослідження зміни стану сполучної тканини у обох груп хворих свідчать про її участь у формуванні ВХ та ХОЗЛ. Накопичення ГАГ у обох груп хворих вказує на розпочаті склеротичні процеси. Зміни активності ферментів катаболізму колагену та еластину свідчать про порушення рівноваги у системі протеоліз-антипротеоліз, що призводить до подальших деструктивних змін сполучної тканини.

Вочевидь, тривалий запальний процес у легенях індукує проліферацію фібробластів та таким чином збільшує кількість колагенпродукуючих клітин, що обтяжує перебіг поєднаної патології. Таким чином, хронічне запалення у дихальній системі стимулює процеси підвищеного колагеноутворення, викликані вібрацією, що й обумовлює розвиток фібротичних змін у стінках судин та бронхів.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади.

Приклад 1

Хворий А., 47 років, надійшов зі скаргами на інтенсивний ниючий біль та почуття оніміння і мерзлякуватості кистей, на напади побіління пальців при переохолодженні, головний біль. За професією - обрубник, стаж контакту з вібрацією - 14 років. Близько 3-х років страждає на ХОЗЛ. Об'єктивно: гіпотермія, гіпергідроз кистей. У перший день знаходження у стаціонарі проведено комплексне обстеження. У клінічному аналізі крові: ер. - $4,9 \times 10^9$ /л, гемоглобін - 143 г/л, кольоровий показник - 0,9, лейкоцити - $7,1 \times 10^9$ /л, п - 4%, с - 61%, л - 31%, м - 3%. Глюкоза крові - 5,3 ммоль/л, загальний білірубін - 25,3 ммоль/л, прямий білірубін - 4,1 ммоль/л, тимолова проба - 3,8 од., АлАт - 0,74 ммоль/л (г х л), протромбіновий індекс - 82%, креатинін плазми - 79 ммоль/л, холестерин - 7,2 ммоль/л, ліпопротеїди - 61 ммоль/л. Холодова проба виявилася позитивною, $t^\circ\text{C}$ пальців до проведення проби - $23,5^\circ\text{C}$, після - $17,2^\circ\text{C}$. Палестезі-

ометричне дослідження на частотах 63 Гц - 15, 125 Гц - 20, 250 Гц - 25. Електротермометрія шкіри лоба - $30,0^\circ\text{C}$, грудей - $30,4^\circ\text{C}$, плеча - $31,4^\circ\text{C}$, кисті - $23,5^\circ\text{C}$, стегна - $24,4^\circ\text{C}$, стопи - $23,4^\circ\text{C}$. Динамометрія: справа - 30 кг, зліва 30 кг; витривалість м'язів: справа - 10 хвилин, зліва - 10 хвилин. Додатково визначали вміст елементів сполучної тканини: ГАГ - 107,25 ммоль/л, ВОП - 18,71 ммоль/л, ПЗОП - 60,22 ммоль/л, еластаза - 194,38 нг/мл, КА - 37,42 ммоль/л/г.

Після проведення комплексу стандартних лікувальних заходів на 18-20 день перебування у стаціонарі проведено повторне обстеження хворого. У клінічному аналізі крові: ер. - $4,9 \times 10^9$ /л, гемоглобін - 144 г/л, кольоровий показник - 0,9, лейкоцити - $7,1 \times 10^9$ /л, п - 4%, с - 61%, л - 31%, м - 4%. Глюкоза крові - 4,9 ммоль/л, загальний білірубін - 21,7 ммоль/л, прямий білірубін - 4,0 ммоль/л, тимолова проба - 3,6 од., АлАт - 0,59 ммоль/л (гхл), протромбіновий індекс - 86%, креатинін плазми - 77 ммоль/л, холестерин - 7,0 ммоль/л, ліпопротеїди 58 ммоль/л. Холодова проба була позитивною, $t^\circ\text{C}$ пальців до проведення проби - $23,7^\circ\text{C}$, після - $17,5^\circ\text{C}$. Палестезіометричне дослідження на частотах 63 Гц - 15, 125 Гц - 20, 250 Гц - 25. Електротермометрія шкіри лоба - $30,0^\circ\text{C}$, грудей - $30,4^\circ\text{C}$, плеча - $31,6^\circ\text{C}$, кисті - $23,7^\circ\text{C}$, стегна - $24,4^\circ\text{C}$, стопи - $23,4^\circ\text{C}$. Динамометрія: справа - 30 кг, зліва 30 кг; витривалість м'язів: справа - 10 хвилин, зліва - 10 хвилин. Вміст елементів сполучної тканини: ГАГ - 97,63 ммоль/л, ВОП - 17,49 ммоль/л, ПЗОП - 55,47 ммоль/л, еластаза - 178,62 нг/мл, КА - 35,86 ммоль/л/г.

Хворому додатково призначили антиоксидант та антигіпоксикс мексидол у дозі 0,25 г двічі на день 12-14 днів, після чого провели повторне обстеження у день виписки зі стаціонару (30-й день). У клінічному аналізі крові: ер. - $4,9 \times 10^9$ /л, гемоглобін - 144 г/л, кольоровий показник - 0,9, лейкоцити - $6,9 \times 10^9$ /л, п - 4%, с - 59%, л - 33%, м - 4%. Глюкоза крові - 4,9 ммоль/л, загальний білірубін - 20,5 ммоль/л, прямий білірубін - 4,0 ммоль/л, тимолова проба - 3,1 од., АлАт - 0,54 ммоль/л (гхл), протромбіновий індекс - 86%, креатинін плазми - 73 ммоль/л, холестерин - 7,0 ммоль/л, ліпопротеїди 57 ммоль/л. Холодова проба була позитивною, $t^\circ\text{C}$ пальців до проведення проби - $23,9^\circ\text{C}$, після - $17,6^\circ\text{C}$. Палестезіометричне дослідження на частотах 63 Гц - 15, 125 Гц - 20, 250 Гц - 25. Електротермометрія шкіри лоба - $30,2^\circ\text{C}$, грудей - $30,7^\circ\text{C}$, плеча - $31,9^\circ\text{C}$, кисті - $24,1^\circ\text{C}$, стегна - $24,4^\circ\text{C}$, стопи - $23,5^\circ\text{C}$. Динамометрія: справа - 30 кг, зліва 30 кг; витривалість м'язів: справа - 15 хвилин, зліва - 15 хвилин. Вміст елементів сполучної тканини: ГАГ - 64,25 ммоль/л, ВОП - 15,49 ммоль/л, ПЗОП - 34,11 ммоль/л, еластаза - 142,79 нг/мл, КА - 26,4 ммоль/л/г.

Приклад 2

Хворий Б., 54 роки, наждачник, скаржився на ниючий біль та почуття повзання мурашок і оніміння кистей, напади побіління пальців при переохолодженні, головний біль. Стаж контакту з вібрацією - 21 рік. Близько 5-х років страждає на ХОЗЛ. Об'єктивно: гіпотермія, гіпергідроз кистей та набряк пальців. У перший день знаходження у стаці-

онарі проведено комплексне обстеження. У клінічному аналізі крові: ер. - $4,7 \times 10^9$ /л, гемоглобін - 139г/л, кольоровий показник - 0,9, лейкоцити - $6,4 \times 10^9$ /л, п - 3%, с - 59%, л - 33%, м - 5%. Глюкоза крові - 5,1ммоль/л, загальний білірубін - 18,6ммоль/л, прямий білірубін - 3,7ммоль/л, тимолова проба - 3,5од., АлАт - 0,64ммоль/(гхл), протромбіновий індекс - 90%, креатинін плазми - 83ммоль/л, холестерин - 7,4ммоль/л, ліпопротеїди 52ммоль/л. Холодова проба виявилася позитивною, $t^\circ\text{C}$ пальців до проведення проби - 22,9 $^\circ\text{C}$, після - 16,7 $^\circ\text{C}$. Палестезіометричне дослідження на частотах 63Гц - 15, 125Гц - 20, 250Гц - 30. Електротермометрія шкіри лоба - 30,0 $^\circ\text{C}$, грудей - 30,6 $^\circ\text{C}$, плеча - 31,0 $^\circ\text{C}$, кисті - 22,9 $^\circ\text{C}$, стегна - 24,1 $^\circ\text{C}$, стопи - 23,2 $^\circ\text{C}$. Динамометрія: справа - 40кг, зліва 40кг; витривалість м'язів: справа - 20 хвилин, зліва - 20 хвилин. Додатково визначали вміст елементів сполучної тканини: ГАГ - 101,47ммоль/л, ВОП - 18,05ммоль/л, ПЗОП - 58,43ммоль/л, еластаза - 182,54нг/мл, КА - 38,26ммоль/л/г.

Після стандартного лікування проведено повторне обстеження. У клінічному аналізі крові: ер. - $4,7 \times 10^9$ /л, гемоглобін - 139г/л, кольоровий показ-

ник - 0,9, лейкоцити - $6,5 \times 10^9$ /л, п - 3%, с - 59%, л - 33%, м - 5%. Глюкоза крові - 5,1ммоль/л, загальний білірубін - 19,2ммоль/л, прямий білірубін - 3,2ммоль/л, тимолова проба - 3,2од., АлАт - 0,61ммоль/(гхл), протромбіновий індекс - 90%, креатинін плазми - 80ммоль/л, холестерин - 7,3ммоль/л, ліпопротеїди 50ммоль/л. Холодова проба виявилася позитивною, $t^\circ\text{C}$ пальців до проведення проби - 23,0 $^\circ\text{C}$, після - 16,9 $^\circ\text{C}$. Палестезіометричне дослідження на частотах 63Гц - 15, 125Гц - 20, 250Гц - 30. Електротермометрія шкіри лоба - 30,2 $^\circ\text{C}$, грудей - 30,7 $^\circ\text{C}$, плеча - 31,0 $^\circ\text{C}$, кисті - 23,0 $^\circ\text{C}$, стегна - 24,4 $^\circ\text{C}$, стопи - 23,3 $^\circ\text{C}$. Динамометрія: справа - 40кг, зліва 40кг; витривалість м'язів: справа - 20 хвилин, зліва - 20 хвилин. Додатково визначали вміст елементів сполучної тканини: ГАГ - 81,61ммоль/л, ВОП - 16,33ммоль/л, ПЗОП - 31,67ммоль/л, еластаза - 140,57нг/мл, КА - 29,51ммоль/л/г.

Таким чином, метаболічні процеси, які відбуваються у сполучній тканині, впливають на процеси адаптації організму, стабільність його органів та систем, а також на ефективність призначеної терапії.