



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95211 (13) C2  
(51) МПК (2011.01)  
A61B 10/00  
G01N 33/50 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ЗАГРОЗИ ДЕСТАБІЛІЗАЦІЇ ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ПРИ РОЗВИТКУ ФАЗИ ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

1

(21) a201012911  
(22) 01.11.2010  
(24) 11.07.2011  
(46) 11.07.2011, Бюл.№ 13, 2011 р.  
(72) ГЕРИЧ ПЕТРО РОМАНОВИЧ, ОСТРОВСЬКИЙ МИКОЛА МИКОЛАЙОВИЧ, ВАРУНКІВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ  
(73) ГЕРИЧ ПЕТРО РОМАНОВИЧ  
(56) UA 88751 C2, 10.11.2009  
UA 17498 U, 15.09.2006  
UA 69669 A, 15.09.2004  
RU 2305845 C1, 10.09.2007  
RU 2152617 C1, 10.07.2000  
RU 2209587 C2, 10.08.2003  
Barnes PJ, Liew FY. Nitric oxide and asthmatic inflammation. Immunol Today. 1995 Mar;16(3):128-30 (abstract). PMID: 7536418  
Jang An-Soo, Yeum Chung-Ho, Choi In-Seon. Nitric oxide metabolites, eosinophils, and eosinophilic cationic protein in patients with asthma: sputum

2

versus blood. J Korean Med Sci. 2003 August; 18(4): 489–493 (abstract). PMID: PMC3055074  
Мишина Е. А. Клинико-патогенетические характеристики хронической обструктивной болезни легких в сочетании со стабильной стенокардией напряжения: клинико-экспериментальное исследование. Автореф. дисс.д.м.н. - Москва, 2006.  
(57) Спосіб діагностики загрози дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця при розвитку фази загострення хронічного обструктивного захворювання легень, який включає загальноклінічні методи обстеження хворих, який **відрізняється** тим, що додатково визначають вміст продуктів метаболізму оксиду азоту (нітратів (NO<sub>3</sub>)/нітритів (NO<sub>2</sub>)) в сироватці периферійної крові і в бронхоальвеолярній рідині, та при їх показниках у сироватці периферійної крові  $9,72 \pm 1,93$  мкмоль/л, а у бронхоальвеолярній рідині  $15,25 \pm 1,13$  нмоль/мг і вище діагностують передумови загрози дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця.

Винахід належить до медицини, зокрема до пульмонології, і може бути призначений для діагностики прогнозування ризику дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця при розвитку фази загострення хронічного обструктивного захворювання легень.

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, 2010).

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та ішемічна хвороба серця - найбільш поширені захворювання населення старших вікових груп і складають більше 50% в структурі смертності (D. Sin, S. Man, 2008; Ю.І. Фещенко, 2010). За повідомленнями провідних вчених сучасності саме

серцево-судинні захворювання є провідною причиною інвалідизації та летальності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (F.H.Rutten et al., 2005; К.М. Амосова, 2009; В.К. Гаврисюк та співавт., 2009; Ю.І. Фещенко 2010). Часте поєднання хронічного обструктивного захворювання легень та серцево-судинних захворювань пояснюється не тільки впливом гіпоксії та інших порушень вентиляційної функції легень, притаманних хронічному обструктивному захворюванню легень, а й спільністю деяких ланок патогенезу обох патологій (Ю.І. Фещенко та співавт., 2009; К.М. Амосова та співавт., 2009; А.Г. Чучалін, 2009; Ю.М. Мостовий, 2010). Вважається, що розвиток локального запалення в бронхах, легеневої паренхіми та судинах викликає системну дію і сприяє прогресії хронічного обструктивного захворювання легень, розвитку атеросклерозу і коморбідної ішемічної хвороби серця (T. Tojo et al., 2002;

(13) C2

(11) 95211

(19) UA

R. Klemann et al., 2008).

На окрему увагу заслуговує й факт, що поєднання хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця супроводжується синдромом "взаємного обтяження", який призводить до більш ранньої інвалідазації та смерті хворих (W.Q.Gan et al, 2004; Е.Г. Зарубина и соавт., 2006; С.Н. Авдеев и соавт., 2008). Проміжними механізмами патогенезу такого синдрому "взаємного обтяження" у хворих із поєднаною кардіореспіраторною патологією (ХОЗЛ та ІХС) є формування вентиляційної, гемодинамічної, а в перспективі - й тканинної гіпоксії, на тлі періодичної дестабілізації перебігу обох нозологій, особливо при активації запального процесу в бронхіальному дереві, змін реологічних властивостей крові, що проявляються підвищенням гемостатичного та зниженням фібринолітичного потенціалу крові, які сприяють порушенню мікроциркуляції в легенях та в міокарді (М. Yamaoka-Tojo et al, 2002; В.І. Кривенко, 2002; Ю.І. Феценко та співав., 2008).

Відомо, що запалення порушує процес ендотеліальної релаксації, який початково пов'язаний із фактором розслаблення, що виробляється ендотелієм і відомий як оксид азоту (Р.І. Сепіашвілі, 2001). Однак, при запаленні органів дихання бактеріальні ендотоксини та деякі прозапальні цитокіни (особливо  $TNF\alpha$ ) можуть моделювати як процеси синтезу та метаболізму оксиду азоту, так і впливати на чутливість ендотелію до його фізіологічних впливів.

Виявлення закономірностей даних порушень на молекулярному рівні міжклітинної взаємодії, безсумнівно, дасть змогу на більш ранніх етапах попереджувати і розпізнавати умови ризику розвитку дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця при хронічному обструктивному захворюванні легень та застосовувати адекватні терапевтичні програми.

У зв'язку з цим зрозумілою є цікавість до проблеми дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця при хронічному обструктивному захворюванні легень та ранньої випереджувальної діагностики процесів пускової активації несприятливих патофізіологічних зсувів, а значить й вираженості явищ як загальної гіпоксії організму хворого в цілому, так і локальної гіпоксії міокарду.

Відомо ряд способів діагностики як запальних захворювань бронхолегеневого тракту, так і дестабілізації перебігу супутньої серцевої патології чи розвитку інших ускладнень, проте найбільш близькими до винаходу, що заявляється, є наступні: Патент України №77887 А61К31/442, А61Р11/00 затв. 15.01.2007 р., Бюл. №1 та Патент України №88751 А61В10/00, G01N33/50 затв. 10.11.2009р., Бюл. №20.

Зокрема, наявний спосіб лікування дестабілізації перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих із синдромом хронічної бронхіальної обструкції [Патент України №77887 А61К 31/442, А61Р 11/00 затв. 15.01.2007р., Бюл. №1], який передбачає вплив пропонованого авторами комплексного лікування із використанням посередника кардонат на рівні ряду метаболічних та функціональних показників роботи серця. Проте, згаданий

вище спосіб [Патент України №77887 А61К31/442, А61Р11/00 затв. 15.01.2007 р., Бюл. №1] з метою оцінки ефективності лікування включає лише детекцію біохімічних, ехокардіоскопічних та електрокардіографічних маркерів і не передбачає можливості оцінки вмісту продуктів метаболізму оксиду азоту (нітратів ( $NO_3$ )/нітритів ( $NO_2$ )) як у бронхоальвеолярній рідині, так і в сироватці периферійної крові з метою прогнозування ризику розвитку дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця при хронічному обструктивному захворюванні легень. Наступний відомий спосіб діагностики розвитку ускладнень перебігу ішемічної хвороби серця при патології органів дихання запального ґенезу [Патент України №88751 А61В10/00, G01N 33/50 затв. 10.11.2009 р., Бюл. №20] передбачає поряд із загальноклінічними методиками обстеження пацієнта додаткове визначення вмісту продуктів метаболізму оксиду азоту (нітратів ( $NO_3$ )/нітритів ( $NO_2$ )) в бронхоальвеолярній рідині та сироватці периферійної крові з метою верифікації дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця при негоспітальній пневмонії в осіб, інфікованих *Chlamydothila pneumoniae*. Проте, даний спосіб враховує можливість загрози дестабілізації перебігу стабільної стенокардії напруги за вмістом продуктів метаболізму оксиду азоту (нітратів ( $NO_3$ )/нітритів ( $NO_2$ )) в сироватці периферійної крові і в бронхоальвеолярній рідині лише при негоспітальній пневмонії та за умови наявності хламідійного інфікування, залишаючи без уваги можливість розвитку катастрофічно-загрозливих для життя ускладнень перебігу ішемічної хвороби серця при хронічному обструктивному захворюванні легень, в основі яких лежать процеси дезадаптації синтезу метаболітів оксиду азоту, особливо при розвитку фази загострення даної бронхолегеневої патології.

Описаний спосіб [Патент України №88751 А61В 10/00, G01N 33/50 затв. 10.11.2009 р., Бюл. №20], як і попередній [Патент України №77887 А61К31/442, А61Р11/00 затв. 15.01.2007 р., Бюл. №1], не задовольняє ні потреби практичної охорони здоров'я, ні хворих, оскільки не передбачає оцінки впливу розвитку фази загострення хронічного обструктивного захворювання легень на перебіг ішемічної хвороби серця, посередництвом визначення вмісту продуктів метаболізму оксиду азоту (нітратів ( $NO_3$ )/нітритів ( $NO_2$ )) в бронхоальвеолярній рідині та сироватці периферійної крові, які відіграють вирішальну роль у регуляції базально-дилатаційного впливу на серцево-судинну систему.

Задачею винаходу є забезпечення можливості прогнозування загрози дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця при розвитку фази загострення хронічного обструктивного захворювання легень та зменшення на цій основі перспективи ризику розвитку загрозливих для життя ускладнень такого поєднання патологій.

В основу винаходу - Спосіб діагностики загрози дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця при розвитку фази загострення хронічного обструктивного захворювання легень - поставлено задачу створення нового більш вдосконаленого способу ранньої й випереджувальної діагностики ризику

розвитку дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця при розвитку фази загострення хронічного обструктивного захворювання легень шляхом визначення вмісту продуктів метаболізму оксиду азоту (нітратів ( $\text{NO}_3$ )/нітритів ( $\text{NO}_2$ )) в бронхоальвеолярній рідині та сироватці периферійної крові.

Поставлена задача у запропонованому винаході вирішується тим, що комплекс загальноклінічних методів обстеження хворих на хронічне обструктивне захворювання легень при ішемічній хворобі серця (фізикальне обстеження, рентгенографія, електрокардіографія, спірографія, фібробронхоскопія, ехокардіоскопія, загальний та біохімічний аналізи крові, антибіотикограма харкотиння, аналіз сечі), згідно з винаходом доповнюється визначенням вмісту продуктів метаболізму оксиду азоту (нітратів ( $\text{NO}_3$ )/нітритів ( $\text{NO}_2$ )) в бронхоальвеолярній рідині та сироватці периферійної крові.

Тривале утворення оксиду азоту забезпечує базально-дилатаційний вплив на серцево-судинну систему, інгібує адгезію тромбоцитів і лейкоцитів, запобігає агрегації тромбоцитів і зменшує ріст гладких м'язів судин. Доведено, що спочатку інфекція чи запалення можуть призвести до вазодилатації внаслідок підвищеної продукції оксиду азоту чи простаноїдів із індукованих ізоформ оксидоазотсинтетики чи циклооксигенази, яка утворюється в ендотеліальних клітинах у відповідь на дію цитокінів. Проте, різке і тривале збільшення рівнів продуктів запалення здатне навпаки порушити ендотеліальну релаксацію судин, посередництвом стимуляції синтезу  $\text{TNF}\alpha$  (M.A. Mendall, 1995), що супроводжується ефектом так званого ендотеліального «оглушення» (stunning) та інтактністю судинної стінки до навіть надвисоких компенсаторних рівнів оксиду азоту (P.Vallance, 1997).

Встановлено, що вміст продуктів метаболізму оксиду азоту (нітратів ( $\text{NO}_3$ )/нітритів ( $\text{NO}_2$ )) при фазі загострення хронічного обструктивного захворювання легень на тлі дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця в бронхоальвеолярній рідині склав  $(15,25 \pm 1,13)$  нмоль/мг (при показниках  $(5,37 \pm 0,11)$  нмоль/мг у хворих із фазою загострення хронічного обструктивного захворювання легень на тлі стабільного перебігу ішемічної хвороби серця) та аналогічних показниках у сироватці периферійної крові відповідно  $(9,72 \pm 1,93)$  мкмоль/л та  $(4,17 \pm 0,18)$  мкмоль/л.

Отримані значення величин вмісту продуктів метаболізму оксиду азоту (нітратів ( $\text{NO}_3$ )/нітритів ( $\text{NO}_2$ )) в бронхоальвеолярній рідині та сироватці периферійної крові є чіткою ознакою дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця в пацієнтів при розвитку фази загострення хронічного обструктивного захворювання легень.

Отож, внаслідок такого комплексного підходу створено новий спосіб діагностики загрози дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця при розвитку фази загострення хронічного обструктивного захворювання легень, що дозволить використовувати випереджувальну лікувальну тактику з метою профілактики загрозливих для життя ускладнень з боку серцево-судинної системи, значно скоротить фармакоекономічні витрати та термін госпіталізації, покращить ефективність

та дієвість лікування пацієнтів, а значить і якість їх життя.

Запропонований спосіб здійснювали таким чином. Вміст продуктів метаболізму оксиду азоту (нітратів ( $\text{NO}_3$ )/нітритів ( $\text{NO}_2$ )) досліджували в сироватці периферійної крові та 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 «BCM Diagnostics KGE001» (Росія).

Приклад 1.

Хворий А. 62 р., діагноз: Хронічне обструктивне захворювання легень. II стадія. Фаза загострення. Перібронхіальний пневмосклероз. Емфізема легень. ЛН II ст.

IXC. Стабільна стенокардія напруги, ФК II, НК 1.

При прийнятті пацієнт скаржиться на задишку, кашель з виділенням мокроти жовто-зеленого кольору, підвищення температури тіла, пітливість. Аускультативно над легенями дихання везикулярне з жорстким відтінком, множинні сухі свистячі та дзижчачі хрипи. Частота дихання 19-21 на хвилину. В крові - ШОЕ-18 мм/год., лейкоцитоз з нейтрофілічним зсувом вліво, вміст продуктів метаболізму оксиду азоту (нітратів ( $\text{NO}_3$ )/нітритів ( $\text{NO}_2$ )) в сироватці периферійної крові склав 3,95 мкмоль/л, а в бронхоальвеолярній рідині склав 5,12 нмоль/мг. При проведенні фібробронхоскопії ідентифіковане яскраво виражене гнійне запалення, без ознак атрофії слизової оболонки бронхів. Рентгенологічно визначається перебронхіальний та периваскулярний пневмосклероз, корені легень структурні, поширені; спірографічно - легенева недостатність II ст. за обструктивним типом.

ЕКГ: ритм синусовий правильний, ЧСС - 87 за 1 хвилину. Вольтаж збережений. Електрична вісь серця відхилена вліво. Помірна гіпертрофія лівого шлуночка. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса.

Проводилася комплексна терапія у визначених дозах із включенням антибактеріальних етіотропних середників, статинів, протизапальних, бронхолітичних, муколітичних, антистенокардитичних груп препаратів.

На 2 добу від початку хвороби відмічається негативна динаміка: наростання симптомів ішемії міокарду, наявні часті болі за грудиною. У крові ШОЕ - 16 мм/год., зберігається лейкоцитоз із нейтрофілічним зсувом вліво.

Спостерігається різке наростання вмісту продуктів метаболізму оксиду азоту (нітратів ( $\text{NO}_3$ )/нітритів ( $\text{NO}_2$ )) в сироватці периферійної крові до 9,13 мкмоль/л, а в бронхоальвеолярній рідині до 15,05 нмоль/мг.

Спірографічно-легенева недостатність II-III ст. змішаного типу. При ЕКГ: ритм синусовий, правильний. ЧСС - 93 за 1 хвилину. Електрична вісь серця відхилена вліво. Помірна гіпертрофія лівого шлуночка. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса. Депресія сегмента ST на 1-2 мм в I, II, AVL, V1-V3 (ознаки ішемії передньобочкових відділів

міокарду).

В динаміці модифікація діагнозу з врахуванням змін у серцево-судинній системі: Хронічне обструктивне захворювання легень. II стадія. Фаза

загострення. Перібронхіальний пневмосклероз. Емфізема легень. ЛН II ст. ІХС. Прогресуюча стенокардія напруги, ФК III, НК 1.