



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96206 (13) C2
(51) МПК (2011.01)
A61B 10/00
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ РОЗВИТКУ ПОСТПНЕВМОНІЧНОГО ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ПЕРИВАСКУЛЯРНОГО Й ПЕРИБРОНХІАЛЬНОГО ПНЕВМОСКЛЕРОЗУ В ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

1

(21) а201001906

(22) 22.02.2010

(24) 10.10.2011

(46) 10.10.2011, Бюл.№ 19, 2011 р.

(72) ОСТРОВСЬКИЙ МИКОЛА МИКОЛАЙОВИЧ,
ВАРУНКІВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, САВЕЛІХІНА
ІРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА, КОРЖ ГАЛИНА ЗІНО-
ВІЇВНА, СТОВБАН МИКОЛА ПЕТРОВИЧ, ВАРУН-
КІВ НАТАЛІЯ БОГДАНИВНА, ОСТРОВСЬКА ОК-
САНА МИКОЛАЇВНА, КУЛИНИЧ-МІСЬКІВ
МАР'ЯНА ОЛЕГІВНА, ГАЙОВА ІРИНА МИРОСЛА-
ВІВНА

(73) ОСТРОВСЬКИЙ МИКОЛА МИКОЛАЙОВИЧ

(56) UA 85154 C2, 25.12.2008

2

UA 201000855, 12.07.2010

(57) Спосіб діагностики розвитку постпневмонічно-го та прогресування перибронхіального й периваскулярного пневмосклерозу в хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, що перенесли негоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології, який включає загальноклінічні методи обстеження та **відрізняється** тим, що додатково визначають вміст колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині, та при його показнику $220,47 \pm 3,21$ нг/мл і вище діагностують передумови розвитку постпневмонічного та прогресування периваскулярного та перибронхіального пневмосклерозу легень.

Винахід належить до медицини, зокрема до пульмонології, і може бути призначений для діагностики розвитку постпневмонічного та прогресування, периваскулярного й перибронхіального пневмосклерозу в хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, що перенесли негоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології.

Не дивлячись на стрімкий розвиток сучасної медицини, проблема захворюваності, інвалідизації та смертності населення світу внаслідок патології органів дихання залишається першочерговою в плані розробки та впровадження новітніх медичних технологій діагностики та профілактики ускладнень, а відтак і їх лікування [Ю. І. Фещенко, 2009].

Одним із найбільш обтяжливих у соціальному та економічному планах вважають хронічне обструктивне захворювання легень, яке в даний час є 4-ю провідною причиною смертності в економічно розвинених країнах, а за прогнозами експертів ВООЗ до 2020 р. займе 3-є місце (GOLD, Guidelines 2008). Це захворювання виявляють у 4-6 % чоловіків та 1-3 % жінок, що старші 40 років, а поширеність його у світі складає відповідно 9,3 і 7,3 на 1000 населення [Ю. І. Фещенко та співав, 2010; Т. О. Перцева, 2010].

Загострення є головною причиною звернення хворих на хронічне обструктивне захворювання

легень за медичною допомогою. Провідною причиною загострення хронічного обструктивного захворювання легень вважається бактеріальна та/або вірусна інфекція, що становить 50-60 % від усіх причин загострення [Фещенко Ю. І., 2009]. Вірусні інфекції виявлялися як причини загострення у 30 % випадків, і за результатами наукових досліджень домінуючим вірусом частіше виступає вірус грипу А [Goh S. K., Joban A., Cheong T. H., 1999; Message S. D., Johnston S. L., 2001, N.Shindo, 2009]. Відомо, що віруси провокують пошкодження різних ланок системи місцевого захисту легень та мукоциліарного кліренсу. Вищеписані зміни сприяють колонізації бактерій на слизовій і розвитку поєднання бронхолегеневої бактеріальної та вірусної інфекції. В період епідемії грипу А частота вірусних пневмоній може досягати 15 % усіх людей, що захворіли [N.Shindo, 2009].

Особливої уваги заслуговує повідомлення робочої групи експертів ВООЗ від 14-16 жовтня 2009 року стосовно пневмоній, що розвиваються як ускладнення вірусної інфекції пандемічного грипу А(H1N1). Вчені констатують, що таке запалення легень є, як правило, клінічно тяжким і швидко прогресуючим. Паралельно розвивається поліорганна недостатність на тлі системної гіпоксії, диха-

(13) C2

(11) 96206

(19) UA

льної недостатності й рефрактерного шоку. Окремо хочемо наголосити, що тяжкість перебігу, тривалість й інтенсивність реабілітаційних програм, загроза летальності прямопропорційно залежали від наявності супутньої хронічної патології органів дихання (хронічний бронхіт, бронхіальна астма [N.Shindo, 2009]).

Незважаючи на незаперечні успіхи в діагностиці, лікуванні та профілактиці пневмоній, проблеми, спричинені нею, залишаються не вирішеними, особливо це стосується питань терапії та реабілітації запалення легень при супутній легеневої патології в умовах епідемії пандемічного грипу. Внаслідок розладу компенсаторних процесів при розвитку пневмонії на тлі хронічного обструктивного захворювання легень виникає пошкодження епітелію дихальних шляхів, збільшується ущільнення стінок альвеол та бронхів, пошкоджується ендотелій дрібних судин, що призводить до порушення мікроциркуляції та, як наслідок, до розвитку склерозування легеневої паренхіми [N.Shindo, 2009; Островський М. М. та співавт., 2010]. Порушення механізмів репарації організму, запальний процес у легенях, перетворення компенсаторно-адаптаційних реакцій у патологічні сприяють розвитку значних пневмосклеротичних проявів при негоспітальній пневмонії у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень, що буде супроводжуватись підвищенням тиску в малому колі кровообігу та розвитком емфіземи легень [Ю. І. Фещенко, 2009; Л. О. Яшина, 2010]. Виявлення закономірностей даних порушень на молекулярному рівні міжклітинної взаємодії, закономірностей даних порушень на молекулярному рівні міжклітинної взаємодії, безсумнівно, дасть змогу на більш ранніх етапах діагностувати та попереджувати розвиток склеротичних процесів у легеневій паренхімі та бронхах після перенесеної негоспітальної пневмонії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та застосовувати адекватні програми їх лікування. У зв'язку з цим зрозумілою є цікавість до проблеми розвитку постпневмонічного та активації вже існуючого перибронхіального пневмосклерозу при супутньому хронічному обструктивному захворюванні легень в умовах циркуляції й пандемічного, й сезонних штамів грипу. Рання випереджувальна діагностика процесів пускової активації фібробластів та синтезу ними колагену IV типу при негоспітальних пневмоніях вірусно-бактеріальної етіології на тлі супутнього хронічного обструктивного захворювання легень буде основою модифікації лікувальних програм скерованих на протидію неоколагеногенезу та незворотної модифікації дихального тракту таких хворих.

Відомо ряд сучасних способів діагностики негоспітальних пневмоній та розвитку ускладнень у їх протіканні, проте найбільш близькими до винаходу, що заявляється, є наступні, що ґрунтуються на дослідженні ендобронхіальних факторів: Патент України № 72645 С2, А61В10/00, G01N33/48 затв. 15.03.2005 р., Бюл. № 3; Патент України № 72643 С2, А61В10/00, G01N33/48, затв. 15.03.2005 р., Бюл. № 3; Патент України на винахід № 85154 А61В10/00, G01N33/50 затв. 25.12.2008 р., Бюл. №

4. Зокрема, наявний спосіб верифікації такого ускладнення негоспітальної пневмонії, як пролонгація її перебігу [Патент України № 72645 С2, А61В10/00, G01N33/48 затв. 15.03.2005 р., 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 С2, А61В10/00, G01N33/48 затв. 15.03.2005 р., 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, а також не враховує наявність супутнього хронічного обструктивного захворювання легень і можливості запуску прогресування вже наявних перибронхіальних та переваскулярних склеротичних змін. Наступний відомий спосіб діагностики розвитку ускладненого перебігу негоспітальної пневмонії [Патент України № 72643 С2, А61В10/00, G01N33/48, затв. 15.03.2005 р., Бюл. № 3] передбачає порядок 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 наявність чи відсутність супутньої хронічної запальної патології бронхіального дерева та ряд віддалених ускладнень пневмонії, а серед них й склеротичні процеси та явища неоколагеногенезу в легеневій тканині.

Відомий також і спосіб діагностики розвитку пневмосклерозу при негоспітальній пневмонії [Патент України на винахід № 85154 А61В10/00, 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 можливість наявності супутнього хронічного обструктивного захворювання легень з характерними ознаками перибронхіального та периваскулярного склерозу, а також етіології негоспітальної пневмонії та того особливого відбитку, який здатна накласти на перебіг запалення легень та активацію неоколагеногенезу вірусна інфекція.

Описаний спосіб [Патент України № 72643 С2, А61В10/00, G01N33/48, затв. 15.03.2005 р., Бюл. № 3], як і попередні [Патент України № 72645 С2, А61В10/00, G01N33/48 затв. 15.03.2005 р., Бюл. № 3] та [Патент України на винахід № 85154 А61В10/00, 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 неоколагеногенезу при негоспітальних пневмоніях вірусно-бактеріальної етіології у пацієнтів із

супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень, 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 постпневмонічного, перибронхіального, периваскулярного пневмосклерозу та пневмофіброзу при розрішенні запальної інфільтрації легеневої тканини за умови ідентифікації вірусно-бактеріальної причини її розвитку.

Задачею винаходу є покращення результатів діагностичного процесу пневмосклеротичних змін (постпневмонічного, периваскулярного та перибронхіального пневмосклерозу) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, що перенесли негоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології, та зменшення при цьому перспективи незворотніх, малокурабельних та інвалідизуючих ускладнень перебігу.

В основу винаходу - Спосіб діагностики розвитку постпневмонічного та прогресування периваскулярного й перибронхіального пневмосклерозу в хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, що перенесли негоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології - поставлено задачу створення нового більш вдосконаленого способу ранньої й випереджувальної діагностики виникнення пост пневмонічного та прогресування периваскулярного й перибронхіального пневмосклерозу після перенесеної пневмонії вірусної 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 при супутньому хронічному обструктивному захворюванні легень (фізикальне обстеження, вимірювання сатурації кисню, рентгенографія, спірографія, фібро-бронхоскопія 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 латині *fibro* - волокно, та з грецької *blastos* - 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, у пацієнтів із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень 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 компонента, яким є колагену IV типу може слугувати не тільки критерієм загрози розвитку склеротичних постпневмонічних змін у легенях та прогресування наявного перибронхіального пневмосклерозу, а й показником якості й дієвості проведеного лікування негоспітальних пневмоній вірусно-бактеріальної етіології у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень.

Встановлено, що вміст колагену IV типу при негоспітальній пневмонії вірусно-бактеріальної етіології у хворих із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень в бронхоальвеолярній рідині склав ($219,11 \pm 3,46$) нг/мл, а при відсутності хронічного обструктивного захворювання легень означений показник становив ($180,72 \pm 4,33$) нг/мл (при даних у практично здорових осіб ($9,87 \pm 0,52$) нг/мл). Отримані значення величин вмісту колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині є чіткою ознакою активації розвитку пневмосклерозу при негоспітальній пневмонії вірусно-бактеріальної етіології за умови наявності хронічного обструктивного захворювання легень.

Отож, внаслідок такого комплексного підходу створено новий спосіб діагностики розвитку постпневмонічного й прогресування перибронхіального та периваскулярного пневмосклерозу при запаленні легень вірусно-бактеріальної етіології у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень, що дозволить використовувати випереджувальну лікувальну тактику і значно скоротить термін госпіталізації, фармакоекономічні витрати на реабілітаційному етапі та покращить ефективність та дієвість лікування пацієнтів, а значить і якість їх життя.

Запропонований спосіб здійснювали таким чином. Рівень колагену-IV досліджували в бронхоальвеолярній рідині хворих на негоспітальну пневмонію із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень, 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 EIA".

Приклад 1. Хворий Г. 65 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. ХОЗЛ II, помірної тяжкості, стадія інфекційного загострення. Перибронхіальний та пневмосклероз. Емфізема легень.

При прийнятті в крові - ШОЕ-48 мм/год., лейкоцитоз із нейтрофільним зсувом вліво; вміст колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині склав 221,15 нг/мл. Рентгенологічно відзначається двобічне збільшення коренів легень, ознаки емфіземи легень, інфільтративне вогнищеве зливне ущільнення у нижніх долях обох легень. Сатурація кисню SpO₂-86 %.

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 - 26 мм/год., вміст колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині

склав 193,44 нг/мл. Рентгенологічно двобічне збільшення коренів легень, часткове розсмоктування інфільтративних вогнищевих зливних змін у нижніх долях обох легень; у нижніх долях обох легень ознаки постпневмонічного пневмосклерозу; периваскулярний та перибронхіальний пневмосклероз.

Сатурація кисню SpO₂-92 %.

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 розрішення Пневмосклероз нижніх долей обох легень. ХОЗЛ II, помірної тяжкості, стадія інфекційного загострення. Перибронхіальний пневмосклероз. Емфізема легень. ЛН II - III змішаного типу з переважанням обструкції.