



УКРАЇНА

(19) UA (11) 66746 (13) U  
(51) МПК  
G01N 33/48 (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВО-  
РЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

1

2

(21) u201109982

(22) 12.08.2011

(24) 10.01.2012

(46) 10.01.2012, Бюл. № 1, 2012 р.

(72) БИЧКОВА СВИТЛАНА АНАТОЛІЇВНА, БИЧКОВА  
НАІНА ГРИГОРІВНА, ГОЛИК ЛЕВ АНТОНОВИЧ,  
ДЯЧЕНКО ВІКТОР ВІКТОРОВИЧ(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ(57) Спосіб оцінки ефективності лікування хворих  
на хронічне обструктивне захворювання легень,  
що включає дослідження крові, який **відрізняється**  
тим, що до та після лікування в сироватці кровівизначають концентрацію циркулюючих імунних  
комплексів великого, середнього та малого розмі-  
ру на спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм,  
отримані результати виражають в умовних одини-  
цях за формулою:
$$ЦІК = (E_1 - E_0) \times 1000, \text{ де}$$

ЦІК - циркулюючі імунні комплекси,

 $E_1$  - дослід, одиниць екстинкції, $E_0$  - контроль, одиниць екстинкціїі при зниженні ЦІК середнього та малого розміру  
та збільшенні концентрації великого розміру оці-  
нюють лікування як ефективне.

Корисна модель, що заявляється, належить до  
галузі медицини, зокрема до терапії, пульмоноло-  
гії, клінічної імунології і призначена для оцінки  
ефективності лікування хворих на хронічне об-  
структивне захворювання легень.

Хронічне обструктивне захворювання легень  
(ХОЗЛ) - це хронічне дифузне прогресуюче неалер-  
гічне запалення бронхів, обумовлене довготри-  
валим подразненням та запаленням слизової обо-  
лонки бронхіального дерева, з переважним  
ураженням дистальних відділів дихальних шляхів  
із частково зворотною або незворотною обструкці-  
єю, що проявляється постійним або періодичним  
кашлем з виділенням харкотиння, задишкою та  
веде до прогресуючого порушення легеневої вен-  
тиляції та газообміну за обструктивним типом [1].

Виявлено, що поширення ХОЗЛ у світі серед  
чоловіків та жінок в усіх вікових групах становить  
відповідно 9,3 % та 7,3 % на 1000 населення. При  
порівнянні з 1990 та 1999 роками встановлено, що  
захворюваність на ХОЗЛ серед жінок збільшилась  
більш, ніж серед чоловіків - на 69 % в порівнянні з  
25 %. Отримані вірогідні дані щодо поширеності та  
вартості лікування ХОЗЛ у кожній окремо взятій  
країні повинні стати пріоритетним напрямком в  
охороні здоров'я при плануванні профілактичних  
та лікувальних заходів. У 1990 році ХОЗЛ займало  
12-те місце серед причин смерті, а до 2020 року,  
за прогнозами Всесвітньої організації охорони  
здоров'я (ВООЗ) та Всесвітнього банку, це захво-

рювання буде займати 5-те місце. Ці цифри є на-  
слідком двох тенденцій зростання тютюнопаління в  
усьому світі та старіння населення в країнах, що  
розвиваються. На жаль, у найближчі роки прогно-  
зується подальше зростання ХОЗЛ в Україні. Най-  
більш важливими причинами цього є щорічне збі-  
льшення кількості людей, що палять (58 %  
чоловіків і 14 % жінок в Україні - курці, а серед під-  
літків цей відсоток становить 46,8 %), практично  
необмежена реклама тютюнових виробів і поряд із  
цим відсутність програми боротьби з тютюнопа-  
лінням та реальних профілактичних заходів дер-  
жавного рівня [1].

За даними Національного інституту здоров'я  
США показники смертності від ХОЗЛ невеликі се-  
ред людей молодше 45 років, але в старших віко-  
вих групах вона займає 4-5 місце, тобто входить  
до числа основних у структурі смертності США. Це  
відображає так званий "кумулятивний ефект від  
паління". У зв'язку з широким розповсюдженням  
ХОЗЛ прями і непрямі медичні витрати на хворобу  
через передчасну смертність складають значні  
економічні навантаження на бюджет для суспіль-  
ства і органів охорони здоров'я. Експерти Європей-  
ського респіраторного товариства вважають, що  
адекватне лікування, яке вимагає значних фінан-  
сових витрат, може значно поліпшити якість і три-  
валість життя хворих на ХОЗЛ.

ХОЗЛ розвивається під впливом так званих  
факторів ризику. Вони запускають механізми фор-

(13) U  
(11) 66746  
(19) UA

мування даної легеневої патології і, як правило, пов'язані зі станом навколишнього середовища й умовами роботи, а також з деякими генетичними особливостями пацієнта [2].

Раніше уявлення про ХОЗЛ було сфокусовано на наявності хронічної обструкції дихальних шляхів, відповідно лікування було спрямоване насамперед на зменшення вираженості обструктивного компонента. Відповідно до нових уявлень про патогенез ХОЗЛ зменшення прохідності дихальних шляхів пов'язане з їхньою запальною відповіддю на вплив факторів ризику, що надалі призводить до мукоциліарної дисфункції, структурних змін у бронхах і в паренхімі легенів, а також до системних проявів захворювання [3]. У цьому контексті ХОЗЛ розглядають як системну патологію з підвищеним рівнем циркулюючих прозапальних цитокінів, таких, як фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкін (ІЛ-8) [4]. Ці та інші медіатори, можливо, відповідальні за хронічний катаболічний стан, що, зрештою, призводить до таких системних ефектів, як втрата ваги, м'язової маси, дисфункція й порушення метаболізму кісткових м'язів, остеопору, порушення з боку серцево-судинної й нервової систем.

Медіатори запалення (лейкотрієн - В<sub>4</sub>, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$  і ін.), які продукуються макрофагами, нейтрофілами та Т-лімфоцитами також ушкоджують тканину бронхолегеневого дерева та підтримують запалення. Рівень ІЛ-8 у харкотинні при ХОЗЛ корелює зі ступенем вираженості нейтрофільного запалення та тяжкістю захворювання. В умовах високої концентрації нейтрофілів порушується баланс вмісту протеази/антипротеази. Оксиданти інактивують інгібітори протеаз. У відповідь на це еластаза руйнує альвеолярні стінки, екстрацелюлярні клітинні протеїни. Внаслідок переважання протеолітичної активності відбувається руйнування структурних елементів альвеол, розвивається емфізема. Найбільш швидко цей процес відбувається в пацієнтів з дефіцитом  $\alpha_1$ -антитрипсину - головного інгібітора еластази нейтрофілів, з яким зв'язують розвиток ХОЗЛ у осіб молодше 40 років, які не палять [5].

Основні принципи терапії хворих на ХОЗЛ: поступове нарощування інтенсивності лікування в залежності від ступеня тяжкості перебігу захворювання; регулярність, постійність базисної терапії відповідно до ступеня тяжкості перебігу захворювання; варіабельність індивідуальної відповіді на лікування визначає необхідність проведення уважного і регулярного моніторингу клініко-функціональних ознак захворювання.

Бронхолітики - основна група препаратів, які використовують у лікуванні ХОЗЛ, причому у даній групі хворих застосовують як антихолінергічні препарати, так і агоністи бета2-адренорецепторів. Вони займають головне місце в симптоматичній терапії хворих на ХОЗЛ та призначаються як регулярно як базисна терапія, так і для зняття окремих гострих симптомів, перевагу мають інгаляційні форми бронхолітиків. Обидві групи препаратів покращують бронхіальну прохідність, спороження легень, зменшують гіперінфляцію, покращують фізичну витривалість. Починаючи із третьої стадії

ХОЗЛ в лікуванні використовують інгаляційні глюкокортикостероїди [1].

Отже, терапія ХОЗЛ є складним багатокомпонентним процесом, який включає застосування декількох груп препаратів із високою вартістю лікарських засобів. Тому оцінка ефективності лікування пацієнтів із ХОЗЛ є важливим напрямом в сучасній медицині.

Однією із причин тяжкого перебігу захворювання, частих його загострень та низької ефективності лікування у пацієнтів із ХОЗЛ є порушення стану імунної системи [4, 6]. Так, за нашими даними [7], хворі на ХОЗЛ II стадії мають підвищений рівень прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6), підвищений вміст лімфоцитів, які експресують молекули адгезії, впливають на стан мікроциркуляції. Наведені зміни сприяють погіршенню перебігу та виникненню ускладнень ХОЗЛ з розвитком вторинної імунної недостатності, при якій зміни в імунній системі характеризуються зниженням як абсолютної, так і відносної кількості Т-лімфоцитів та їх імунорегуляторних субпопуляцій, порушенням їх функціональної активності, що, в свою чергу, призводить до формування аутоімунного процесу з подальшим утворенням циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Останні, в залежності від їх розміру та активності фагоцитарної системи пацієнта, можуть або знаходитись в циркуляції, або фіксуватись у тканинах ендотелію судин, а при приєднанні до антитіл (Ig M та Ig G), що входять до складу ЦІК, комплекта, викликати його активацію і, таким чином, сприяти запуску пошкоджуючого патологічного процесу, активність якого значно зростає при порушенні елімінації ЦІК із організму в результаті зниження фагоцитарної активності нейтрофілів та блокування патогенними ЦІК CD 2 та CD 3 рецепторів на Т-лімфоцитах [8].

Найбільшу пошкоджуючу дію виявляють патогенні ЦІК середнього (середньомолекулярні з константою седиментації 11-19 S) та малого (дрібномолекулярні з константою седиментації < 11 S) розміру, які утворюються при надлишку антигену та характеризуються тривалою циркуляцією та високою комплементактивуючою здатністю [8].

Утворені великі комплекси є активаторами комплекменту за класичним шляхом, швидко фагоцитуються і елімінуються клітинами фагоцитарної системи і є порівняно слабкопатогенними.

Низькомолекулярні комплекси не фагоцитуються, тривалий час персистують у кровеносному руслі, внаслідок чого депонуються в різних тканинах з їх наступним ушкодженням, відкладаються в стінках судин, де беруть участь у розвитку запалення, і є показником тяжкості захворювання.

Імунні комплекси середніх розмірів (11-19S) найбільш патогенні, довго циркулюють в крові і при підвищених концентраціях саме вони запускають імунопатологічні процеси, наслідком яких є "імунотоксичні захворювання".

У практично здорових людей більшу половину ЦІК складають імунні комплекси великих розмірів, які є мало патогенними, швидко фагоцитуються та елімінуються. В крові циркулює незначна кількість малих за розміром імунних комплексів, які не активують систему комплекменту, тривалий час цирку-

люють у крові і погано елімінуються фагоцитуючими клітинами. Вони здатні відкладатися під ендотелієм судин і викликати дистрофічні зміни у судинній стінці [8]. Більше третини всіх ЦІК займають ЦІК середнього розміру, вони формуються в зоні надмірності антигену, тривалий час циркулюють у крові і при підвищеній концентрації запускають послідовні етапи імунозалежних процесів.

Існуючі на даний час способи діагностики не можуть повною мірою достовірно оцінити ефективність лікування ХОЗЛ.

Так, відомий спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень [9], що включає оцінку комплексу імунологічних показників і в залежності від типу імунної відповіді призначають різні поєднання антигомотоксичних препаратів: при гіперреактивній реакції імунної системи або переважно супресорній імунній недостатності з високим імунорегуляторним індексом - Лімфоміозот по 10 крапель тричі на добу сублінгвально та Мукозу композитум по 2,2 мл внутрішньом'язово тричі на тиждень, при тотальному клітинному імунodefіциті або переважно хелперній імунній недостатності з низьким імунорегуляторним індексом - Траумель С та Ехінацею композитум С по 2,2 мл внутрішньом'язово почергово через день, Бронхаліс-Хель по 1 таблетці тричі на добу сублінгвально та Лімфоміозот по 10 крапель тричі на добу сублінгвально впродовж 2-х тижнів [9].

Проте даний спосіб лише забезпечує можливість призначення додаткових препаратів - антигомотоксичної терапії додатково до базових засобів для лікування хворих на ХОЗЛ, але не дозволяє адекватно оцінити його ефективність.

Відомий також спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень шляхом застосування лікарських препаратів, в якому оцінюють комплекс імунологічних показників і в залежності від типу імунної відповіді призначають різну дозу Фенспіриду: при реакції імунної системи з окремими імунологічними порушеннями доза становить 160 мг на добу, а при гіпоергічній, в залежності від вираженості процесу, - 160-240 мг двічі на добу перед їжею впродовж 3-х тижнів [10].

Проте даний спосіб дозволяє детально оцінити та визначити типи імунної відповіді у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень і призначити специфічну терапію, проте не дозволяє оцінити ефективність призначеного лікування.

В зв'язку з вищенаведеним видно, що вирішення проблеми адекватної оцінки ефективності лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень є надзвичайно актуальним.

Задача, яку вирішує корисна модель, що заявляється, полягає у створенні способу оцінки ефективності лікування хворих на хронічне обструктив-

не захворювання легень, який би був точним, інформативним та дозволив отримати найбільш достовірні дані, які б сприяли адекватній оцінці результатів проведеного лікування.

Технічний результат, що досягається від вирішення задачі, на відміну від прототипу полягає у дослідженні в сироватці крові кількості циркулюючих імунних комплексів різного молекулярного розміру із визначенням вмісту найбільш патогенних середнього та малого розміру, які мають значення в перебігу хронічного обструктивного захворювання легень.

Даний спосіб дозволить чітко оцінити ефективність лікування ХОЗЛ, є точним, інформативним, більш простим у виконанні, швидким у плані проведення дослідження, не потребує значних коштів на реактиви та дозволить отримати достовірні дані, які сприятимуть адекватній та достовірній оцінці тяжкості патології, своєчасній оцінці ефективності призначеної терапії.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування хронічного обструктивного захворювання легень, який включає дослідження крові, згідно з корисною моделлю, до та після лікування в сироватці крові визначають концентрацію циркулюючих імунних комплексів великого, середнього та малого розміру на спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм, отримані результати виражають в умовних одиницях за формулою:

$$\text{ЦІК} = (E_1 - E_0) \times 1000, \text{ де}$$

ЦІК - циркулюючі імунні комплекси,

$E_1$  - дослід, одиниць екстинкції,

$E_0$  - контроль, одиниць екстинкції

і при зниженні ЦІК середнього та малого розміру та збільшенні концентрації великого розміру оцінюють лікування як ефективне.

Спосіб здійснюється наступним чином:

Для проведення дослідження у хворого беруть кров (венозну або капілярну) в кількості 2 мл. Кров центрифугують при 1500 об/хв протягом 10 хвилин і після цього - знімають сироватку крові. Досліджувану сироватку розливають в 1, 2, 3 та 4 пробірки, як зображено на схемі. Для дослідження готують боратний буфер з рН = 8,4; для чого до 55 мл 1,24 % розчину борної кислоти додають 45 мл 1,9 % розчину бури і доводять об'єм до 1 л. На основі боратного буфера готують 2,5 %, 3,75 % та 7,0 % розчини поліетиленгліколю (ПЕГ) - 6000. За допомогою 2,5 % розчину ПЕГ визначають концентрацію великомолекулярних ЦІК, 3,75 % - середньо-молекулярних, 7,0 % - дрібномолекулярних. Після приготування розчинів їх послідовно додають до сироватки крові в кількості, як зображено на схемі (таблиця 1).

Таблиця 1

Схема постановки:

I пробірка	II пробірка	III пробірка	IV пробірка
Контроль	Дослідні		
0,1 мл сироватки + 2,9мл боратного буфера	0,1 мл сироватки + 0,2мл боратного буфера + 2,7мл ПЕГ 2,5 % розчину	0,1 мл сироватки + 0,2мл боратного буфера + 2,7мл ПЕГ 3,75 % розчину	0,1 мл сироватки + 0,2мл боратного буфера + 2,7мл ПЕГ 7,0 % розчину

Після внесення до пробірок всіх інгредієнтів вміст перемішують. Проби інкубують 1 годину при кімнатній температурі, після чого визначають концентрації ЦІК на спектрофотометрі при довжині хвилі 450 нм у кюветі  $1 \times 1 \text{ см}^3$  за оптичною густиною відповідних зразків. Отриманий на спектрофотометрі результат відповідає концентрації ЦІК в одиницях екстинкції, а після його множення на тисячу - отримують кількість ЦІК в умовних одиницях в 100 мл сироватки крові за формулою:

$$\text{ЦІК} = (E_1 - E_0) \times 1000,$$

де  $E_1$  - дослід,  $E_0$  - контроль.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм Microsoft XP "Excel".

Конкретні приклади виконання.

Приклад 1. Хворий В, 47 р. Перебував на стаціонарному лікуванні з діагнозом: Хронічне обструктивне захворювання легень II стадії. Хворіє на ХОЗЛ протягом 12 років. Стаж паління - 22 роки, щоденно до 20 цигарок на добу. У пацієнта наявні постійний кашель з виділенням мокроти слизового характеру, а під час загострень - гнійного, задишка при фізичному навантаженні. Об'єктивне обстеження - над легеньми - коробковий перкуторний тон, аускультативно - жорстке дихання, розсіяні сухі свистячі хрипи над легеньми. Дослідження показників функції зовнішнього дихання виявило порушення за обструктивним типом: ФЖЕЛ - 74,3 % від належної величини, ОФВ1 - 66,8 % від належної величини, ПОШ видиху - 65,7 % від належної величини, ОФВ1/ФЖЕЛ - 66,1 %, проба із сальбутамолом негативна, приріст ОФВ1 склав - 3,2 %. При рентгенологічному обстеженні у даного пацієнта було виявлено явища дифузного пневмосклерозу та емфіземи легень. Отримувач лікування бронходилататорами короткої дії - беродуал Н по 2 вдихи 2 рази на добу та пролонгованим - Спінріва 18 мкг в 1 вдиху 1 раз на добу. В імунограмі рівень циркулюючих імунних комплексів становив до лікування: середнього розміру - 51,3 ум.од., малого - 20,1 ум.од., великого розміру - 23,7 ум.од., після лікування: середнього розміру - 35,3 ум.од., малого - 11,7 ум.од., великого розміру - 53,7 ум.од.

Приклад 2. Хворий А., 46 р. Перебував на стаціонарному лікуванні з діагнозом: Хронічне обструктивне захворювання легень II стадії. Хворіє на

ХОЗЛ протягом 9 років. Стаж паління - 19 років, щоденно до 10 цигарок на добу. У пацієнта наявні постійний кашель з виділенням мокроти слизового характеру, а під час загострень - гнійного, задишка при фізичному навантаженні та загостреннях. Об'єктивне обстеження - над легеньми - перкуторно - легеневиий тон з коробковим відтінком, аускультативно - жорстке дихання, розсіяні сухі свистячі хрипи над легеньми. Дослідження показників функції зовнішнього дихання виявило порушення за обструктивним типом: ФЖЕЛ - 69, 2 % від належної величини, ОФВ1 - 59,8 % від належної величини, ПОШ видиху - 61,4 % від належної величини, ОФВ1/ФЖЕЛ - 68,2 %, проба із сальбутамолом негативна, приріст ОФВ1 склав - 1,7 %. При рентгенологічному обстеженні у даного пацієнта було виявлено явища дифузного пневмосклерозу та емфіземи легень, без вогнищевих змін. Отримувач бронходилататори: Спінріва по 1 дозі 1 раз на день та сальбутамол по 2 вдихи на вимогу не більше 3 разів на добу. В імунограмі рівень циркулюючих імунних комплексів до лікування становив: середнього розміру - 52,6 ум.од., малого - 18,1 ум.од., великого розміру - 36,9 ум.од., після лікування: середнього розміру - 35,8 ум.од., малого - 12,3 ум.од., великого розміру - 49,9 ум.од.

Проведені дослідження після етапу лікування показали достовірне зниження рівня патогенних ЦІК середнього та малого розміру та зростання ЦІК великого розміру в сироватці крові хворих, які отримували терапію за протоколом лікування згідно з Наказом №128 [1].

По запропонованому способу було обстежено 125 хворих на ХОЗЛ, і отримані результати виявили високу інформативність запропонованого способу в порівнянні зі способом-прототипом (табл. 1). Контрольну групу склали 30 здорових осіб, співставляваних за віком та статтю. Діагноз та стадію ХОЗЛ встановлювали згідно з Наказом №128 від 19.02.2007р. [1]. Імунологічне обстеження проводилося двічі: до лікування та через 1 місяць постійної терапії.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм Microsoft XP "Excel".

Динаміка рівня ЦІК різного розміру у хворих на ХОЗЛ до та після лікування наведена в таблиці 2.

Таблиця 2

Концентрація ЦІК різного розміру в сироватці крові хворих на ХОЗЛ в динаміці лікування (М±m)

Досліджувані параметри	До лікування (n=125)	Після лікування (n=125)	Контрольна група (n=30)
ЦІК великого розміру, ум.од.	37,19±0,93*	50,62±2,19 **	51,7±3,12
ЦІК середнього розміру, ум.од.	53,71±1,34*	35,81±2,64**	34,54±2,02
ЦІК малого розміру, ум.од.	17,86±0,45*	11,07±1,18 **	10,94±1,13

Примітки: \* - достовірність різниці показників порівняно з контрольною групою (p&lt;0,05);

\*\* - достовірність різниці показників до та після лікування (p&lt;0,05);

n - кількість хворих

Перевагою запропонованого способу є те, що він дозволяє чітко оцінити зменшення активності аутоімунних реакцій, підтверджує покращення клінічного стану хворих, є точним, інформативним, більш простим у виконанні, швидким у плані проведення дослідження, не потребує значних коштів на реактиви та обладнання та дозволяє отримати інформативні дані, які сприяють достовірній оцінці ефективності проведеного лікування хворих на ХОЗЛ.

Джерела інформації:

1. Наказ №128 МОЗ України від 19.03.2007р. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". Київ - 2007. 146 с.

2. Чучалин А. Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: Медицина, 2005. - 345 с.

3. Хаитов Р. М. Иммунология локального и системного воспаления // Аллергология и иммунология. - 2006. - № 5. - С. 6-7.

4. Фархутдинов У. Р., Фархутдинов Ш. У. Эффективность иммунокорригирующей терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких/ У.Р. Фархутдинов, Ш. У. Фархутдинов// Пульмонология. - 2008. - №5. - С.66-70.

5. Мотавкин П. А., Гельцер Б. И. Клиническая и экспериментальная патофизиология легких. М.: Медицина, 1998. 316 с.

6. Калинина Е. П. Оценка иммуотропного действия антиоксидантного препарата "мексидол"

при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких // Иммунология. - 2002. - №5. - С.42-46.

7. Бичкова С. А. Цитокиновый статус та динаміка основних показників запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім метаболічним синдромом // Імунологія та алергологія. - 2009. - №4. - С.65-68.

8. Бирюков А. А. Патогенетическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных с сочетанной хронической соматической патологией / А. А. Бирюков // Иммунология та алергологія. - 2007. - №2. - С. 81-82.

9. Патент № 25200, МПК(2006) А61К 39/00, G01N 33/53, Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень/ Дудка П. Ф., Ільницький Р. І., Добрянський Д. В., Бичкова Н. Г.; заявник та патентовласник Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, № U200704040; заявл. 12.04.2007; опубл. 25.07.2007, Бюл. №11, 2007. - 10 с.

10. Патент № 22739, МПК(2006) А61К 39/00. Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень/ Дудка П. Ф., Ільницький Р. І., Добрянський Д. В., Бичкова Н. Г.; заявник та патентовласник Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, № u200613484; заявл. 19.12.2006; опубл. 25.04.2007, Бюл. №5, 2007. - 6 с.