



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **96758** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
G01N 33/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2014 10638	(72) Винахідник(и):	Капустник Валерій Андрійович (UA), Братусь Валентина Миколаївна (UA)
(22) Дата подання заявки:	29.09.2014	(73) Власник(и):	ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	10.02.2015	(74) Представник:	Свтушенко Тамара Григорівна
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.02.2015, Бюл.№ 3		

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ПРОГРЕСУВАННЯ СИЛІКОЗУ ВІД I ДО II СТАДІЇ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики прогресування силікозу від I до II стадії у хворих з ішемічною хворобою серця включає оцінку активності симпатoadреналової системи. В сечі хворого моніторують вміст дофаміну (ДА) та додатково діоксифенілаланіну (ДОФА), розраховують їх співвідношення ДА/ДОФА. При поступовому зниженні цього співвідношення від виміру до виміру діагностують прогресування силікозу.

UA 96758 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до професійних захворювань бронхолегеневої системи пилової етіології, і може бути використаною для діагностики прогресування силікозу від I до II стадії у хворих з ішемічною хворобою серця.

Силікоз за своєю медичною та соціальною значущістю займає одне з провідних місць у спектрі професійних захворювань бронхолегеневої системи пилової етіології, маючи неухильну тенденцію до зростання [Бабанов С. Пылевые заболевания легких: диагностика, лечение / С. Бабанов, О. Аверина // Врач. - 2013. - № 2. - С. 25-28; Sherson D. Silicosis in the twenty first century / D. Sherson // Occup. Environ. Med. - 2012. - № 11. - P. 721-722]. На сьогодні доведено роль екзогенних та ендогенних факторів ризику в розвитку силікозу та ішемічної хвороби серця (ІХС), у тому числі й техногенного характеру, встановлено загальну поширеність цих захворювань у різних регіонах України, особливо серед робітників машинобудівних підприємств [Кундієв Ю.І. Пневмоконіоз: епідеміологія, рання діагностика, профілактика / Ю.І. Кундієв, А.В. Басанець. - К.: ВД "Авіцена", 2012. - 192 с; Ишемическая болезнь сердца и хроническая обструктивная болезнь легких: патофизиологические особенности сочетаний и лечения / А.М. Шилов, М.В. Мельник, О.Ф. Тарасенко [и др.] // Фармакотерапия. - 2008. - № 2. - С. 28-34]. Зростання частоти професійних хвороб та їх поєднання з іншими викликають певні труднощі у своєчасній діагностиці та підборі адекватного комплексного лікування.

Поєднання силікозу з іншими захворюваннями значно ускладнює лікування цієї категорії хворих. Особливо ускладнює перебіг силікозу наявність ІХС, тому своєчасна діагностика прогресування силікозу у хворих з ІХС набуває важливого медичного та соціального значення.

Відомий найближчий аналог є оцінка активності симпатoadреналової системи в динаміці прогресування силікозу у хворих на ІХС є важливим аспектом вирішення проблеми своєчасної діагностики прогресування силікозу від стадії до стадії [Ишемическая болезнь сердца и хроническая обструктивная болезнь легких: патофизиологические особенности сочетаний и лечения / А.М. Шилов, М.В. Мельник, О.Ф. Тарасенко [и др.] // Фармакотерапия. - 2008. - № 2. - С. 28-34].

В основу корисної моделі поставлена задача розробки способу діагностики прогресування силікозу від I до II стадії у хворих з ішемічною хворобою серця шляхом моніторингу рівнів катехоламінів та їх попередника діоксифенілаланіну в сечі.

Теоретичною передумовою способу послуговував той факт, що важлива роль у нейрогуморальному комплексі гомеостазу та формуванні адаптаційних процесів належить симпатoadреналовій системі (САС). На основі клініко-фізіологічних досліджень виявлено, що розвиток багатьох патологічних процесів організму пов'язаний з порушенням її тонусу [Meerson F.Z., Pshennicova M.G., Malyshev T.Y. Adaptation defense of the organism // Ann. N. Y. Acad. Sci. - 1996. - № 793. - P. 371-385]. Одним з адекватних методів оцінки активності САС є дослідження екскреції катехоламінів (КА) з сечею. Незважаючи на те, що вільні КА, що виявляються в сечі, складають 4-5 % від кількості, яка піддається метаболізму в організмі, зміна їх вмісту відображає загальні напрямки зсувів у гормональному та медіаторному ланцюгах САС. Відомо, що адреналін (А) сечі має переважно наднирникове походження, а норадреналін (НА) - в основному виділяється закінченнями симпатичних нервів. Слід відзначити, що дофамін (ДА) виявляється не тільки у місцях, де відбувається синтез А та НА, але й незалежно від них його знаходять в різних органах - печінці, легенях, кишечнику. Це вказує на те, що ДА має самостійне значення як біологічно активна речовина, що регулює в організмі трофічні процеси на клітинному рівні. У наднирниках ДА складає усього 2 % від усіх КА, у нервовій тканині - приблизно 50 %, а в легенях, тонкому кишечнику, печінці - понад 90 % [Булыгин И.А. Катехоламины в симпатических ганглиях / И.А. Булыгин, В.М. Репринцева. - Минск: Наука и техника, 1983. - 158 с]. У відомих дослідженнях відсутні дані про взаємозв'язок рівнів катехоламінів з рівнями їх попередників, що знижує достовірність результатів діагностики. Так, наприклад, діоксифенілаланін (ДОФА) - амінокислота, продукт гідроксилювання тирозину. Проміжний продукт біосинтезу ДА, НА і А.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб діагностики прогресування силікозу від I до II стадії у хворих з ішемічною хворобою серця включає оцінку активності симпатoadреналової системи, згідно з корисною моделлю, в сечі хворого моніторують вміст дофаміну (ДА) та додатково діоксифенілаланіну (ДОФА), розраховують їх співвідношення ДА/ДОФА і при поступовому зниженні цього співвідношення від виміру до виміру діагностують прогресування силікозу.

Технічний ефект корисної моделі, а саме діагностика прогресування силікозу від I до II стадії у хворих з ішемічною хворобою серця, обумовлений синергізмом заходів та засобів, які використовують при цьому.

Спосіб виконують наступним чином: в сечі хворого монітують вміст дофаміну (ДА) та додатково діоксифенілаланіну (ДОФА), затим розраховують їх співвідношення ДА/ДОФА і при поступовому зниженні цього співвідношення від виміру до виміру діагностують прогресування силікозу.

Ефективність способу доведена клінічними дослідженнями. Основну групу склали 64 хворих на силікоз з ІХС, яку поділили на підгрупи в залежності від стадії клінічного перебігу силікозу - 42 пацієнти з силікозом I стадії, 22 пацієнти - II стадії. Групу порівняння склали 77 хворих на силікоз у відсутності ІХС, яку теж поділили на підгрупи - 56 пацієнтів з I стадією, 21 пацієнт - з II стадією. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб, які не мали контакту з промисловими факторами виробництва, зокрема з вдиханням кварцевмісного пилу, достовірно не відрізнялися за статтю та віком від пацієнтів. Дослідження проводили відповідно до Гельсінської декларації з прав людини (1975 р.) з доповненнями Конвенції Ради Європи "Про права людини у біомедицині" (1996 р.), законів України (вимог і норм ICH GCP (2008 р.), положень GLP (2002 р.).

Визначали вміст ДОФА, ДА, А, НА в сечі методом хроматографічного аналізу. Адсорбування проводили на колонці з Al_2O_3 (рН 8,2-8,5), елюцію здійснювали 0,25 н CH_3COOH і 1 н HCl . Кількісний вміст оцінювали флуориметрично на спектрофлуориметрі MPF-4A фірми "Хітачі" (Японія) для адреналіну, норадреналіну та ДОФА при 365-535 нм, дофаміну - при 365-436 нм. Статистичний аналіз даних проводили за допомогою комп'ютерного пакета прикладних програм для обробки статистичної інформації Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США). Первинне статистичне опрацювання даних починали з перевірки припущення про відповідність розподілу отриманих вибірок закону нормального розподілу. Кількісні ознаки, що не мали нормального розподілу, описували непараметричними характеристиками - медіаною та інтерквартильним розмахом. Для порівняння незалежних вибірок застосовували критерій Манна-Вітні. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали $p < 0,05$.

Аналіз результатів свідчив про хвилюподібні зміни вмісту катехоламінів (КА) та їх попередника ДОФА в сечі, але у всіх досліджуваних підгрупах вони відображали стан активації САС. Щоб точніше охарактеризувати напрямки змін її активності доцільним вважали розрахувати для кожної з підгруп хворих співвідношення: НА/ДА, А/НА, ДА/ДОФА (табл.).

При I стадії силікозу у відсутності ІХС спостерігалось, порівняно з контролем, статистично значуще збільшення співвідношень НА/ДА ($p < 0,001$) і А/НА ($p = 0,0124$) в середньому на 86 %, що свідчить про зростання функціональної активності САС. При цьому ДА/ДОФА характеризувалося деяким падінням на 21 %, але воно було статистично недостовірним ($p = 0,127$). У разі наявності при цій стадії силікозу ІХС динаміка змін була аналогічною, але більш суттєво виразною: зростання співвідношення НА/ДА складало 330 % порівняно з контролем та 130 % порівняно з силікозом I стадії; зростання А/НА - відповідно 198 % і 61 %; падіння ДА/ДОФА - відповідно 65 % і 56 %. Останнє свідчить про підвищення обміну ДОФА для стимуляції біосинтезу КА.

Таблиця

Співвідношення між вмістом катехоламінів та їх попередника діоксифенілаланіну в сечі хворих на силікоз у залежності від стадії клінічного перебігу та наявності ішемічної хвороби серця (ум.од., Ме [25 %; 75 %])

Показник	Основна група (n=64)		Група порівняння (n=77)		Контрольна група (n=30)
	I стадія (n=42)	II стадія (n=22)	I стадія (n=56)	II стадія (n=21)	
НА/ДА	0,662 [0,409; 0,851] * $p < 0,001$ # $p < 0,001$	0,334 [0,280; 0,424] * $p < 0,001$ ** $p < 0,001$ ### $p < 0,001$	0,288 [0,210; 0,373] * $p < 0,001$	0,220 [0,175; 0,275] * $p = 0,048$ ** $p = 0,018$	0,154 [0,080; 0,241]
А/НА	0,304 [0,207; 0,397] * $p < 0,001$ # $p < 0,001$	0,139 [0,067; 0,180] * $p = 0,824$ ** $p < 0,001$ ### $p = 0,789$	0,189 [0,117; 0,245] * $p = 0,0124$	0,120 [0,093; 0,195] * $p = 0,804$ ** $p = 0,008$	0,102 [0,054; 0,224]
ДА/ДОФА	1,859 [1,383; 2,266] * $p < 0,001$ # $p < 0,001$	1,478 [1,304; 1,698] * $p < 0,001$ ** $p = 0,043$ ### $p < 0,001$	4,260 [3,564; 5,038] * $p = 0,127$	3,807 [3,158; 4,449] * $p = 0,038$ ** $p = 0,073$	5,368 [3,100; 7,982]

Примітка: * - порівняно з контролем; ** - порівняно з I стадією силікозу в межах основної групи або групи порівняння; # - порівняно з I стадією силікозу в групі порівняння; ## - порівняно з II стадією силікозу в групі порівняння

При II стадії силікозу у відсутності ІХС теж відзначалося, порівняно з контролем, підвищення активності САС, але, порівняно з I стадією, воно було менш виразним. Так, зростання співвідношення НА/ДА складало 43 % порівняно з контролем ($p=0,048$), зменшення порівняно з I стадією силікозу - 24 % ($p=0,018$); для співвідношення А/НА спостерігалася така ж динаміка змін, що складало відповідно 18 % ($p=0,804$) і 36,5 % ($p=0,008$). На цьому фоні співвідношення ДА/ДОФА знижувалося на 29 % порівняно з контролем ($p=0,038$) та на 11 % порівняно з I стадією силікозу ($p=0,073$). Такі результати свідчать про деяке падіння функціональної активності САС по мірі прогресування силікозу. Але при сполученні II стадії силікозу з ІХС відбувалося збільшення ($p<0,001$) співвідношення НА/ДА на 117 % порівняно з контролем та на 52 % порівняно з II стадією силікозу у відсутності ІХС. Що стосується співвідношення А/НА, то його зміни були статистично незначущими: збільшення порівняно з контролем на 36 % ($p=0,824$) та порівняно з силікозом II стадії без ІХС на 16 % ($p=0,789$). На цьому фоні співвідношення ДА/ДОФА зазнавало суттєвого зниження ($p<0,001$) на 72 % порівняно з контролем та на 61 % порівняно з силікозом II стадії у відсутності ІХС. Таким чином, поступове зниження ДА/ДОФА при переході від I стадії силікозу до II стадії як у відсутності, так й при наявності ІХС, є інформативним показником його прогресування.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики прогресування силікозу від I до II стадії у хворих з ішемічною хворобою серця, що включає оцінку активності симпатoadреналової системи, який **відрізняється** тим, що в сечі хворого моніторують вміст дофаміну (ДА) та додатково діоксифенілаланіну (ДОФА), розраховують їх співвідношення ДА/ДОФА і при поступовому зниженні цього співвідношення від виміру до виміру діагностують прогресування силікозу.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601