



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **99697** (13) **C2**
(51) МПК (2012.01)
A61B 10/00
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2012 01396	(72) Винахідник(и): Савеліхіна Ірина Олександрівна (UA), Островський Микола Миколайович (UA), Варунків Олександр Іванович (UA)
(22) Дата подання заявки: 10.02.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.09.2012	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.06.2012, Бюл.№ 12	(73) Власник(и): Савеліхіна Ірина Олександрівна, вул. Галицька, 93, кв. 18, м. Івано-Франківськ, 76000 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.09.2012, Бюл.№ 17	(74) Представник: Савеліхіна Ірина Олександрівна, реєстр. №0
	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 85154 C2 25.12.2008 UA 96206 C2 10.10.2011 UA 92299 C2 11.10.2010

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ПРОГРЕСУВАННЯ ПЕРИБРОНХІАЛЬНОГО ПНЕВМОСКЛЕРОЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ III СТАДІЇ

(57) Реферат:

Винахід належить до медицини, зокрема до пульмонології, і може бути призначений для діагностики прогресування перибронхіального пневмосклерозу в хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III стадії. Спосіб включає комплекс загальноклінічних методів обстеження та додаткове визначення вмісту колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині.

UA 99697 C2

Винахід належить до медицини, зокрема до пульмонології, і може бути призначений для діагностики прогресування перибронхіального пневмосклерозу в хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III стадії.

Однією із найбільш важливих проблем у соціальному та економічному аспектах вважають хронічне обструктивне захворювання легень, яке на даний час посідає 4е місце серед причин смертності в економічно розвинених країнах, більш того, за прогнозами експертів ВООЗ до 2020 р. дана недуга займатиме 3-є місце (GOLD, Guidelines 2010). Незважаючи на велику кількість наукових досліджень, що торкаються проблеми хронічного обструктивного захворювання легень, сучасне розуміння етапів формування і прогресування цієї патології залишається недостатньо вивченими (Ю.І. Феценко, 2011).

Згідно з повідомленнями наукових джерел, у світі на дану патологію страждають до 600 мільйонів осіб, в тому числі в США - 16 мільйонів, у Росії - близько 11 мільйонів, в Україні - 3 мільйони. Смертність від досліджуваної нами патології у 3,2 разу перевищує аналогічний показник при пневмоніях та в 34 рази - від бронхіальної астми.

Серед причин, що провокують стрімке прогресування хронічного обструктивного захворювання легень, відносять: часті загострення недуги, збільшення інвазії вірусів, тютюнопаління та наростаючу тенденцію до погіршення умов довкілля, що формують виснаження імунного захисту, трансформацію клітинного складу слизової оболонки дихальних шляхів та сприяють хронічному, дифузному запальному ураженню дихальних шляхів.

Запальна реакція в дихальних шляхах відбувається за участю нейтрофілів, з підвищеною активністю мієлопероксидази, нейтрофільної еластази, металопротеїназ, інтерлейкінів-6 і -8 та фактору некрозу пухлини-альфа (TNF- α). Процес запалення має багатофакторну природу і являє собою складну систему взаємодії клітин запалення, продукованих ними цитокінів і факторів росту, а також активації рецепторної відповіді кожної групи клітин, задіяних у запальному процесі.

Постійному персистуванню запалення сприяє залучення до місця первинного ураження активних у плані фагоцитозу клітин - нейтрофілів, макрофагів, імунокомпетентних клітин, що є основними джерелами медіаторів запалення. Дібаланс системи про- та протизапальних цитокінів, атракція до місця запалення нових імунокомпетентних клітин, і, як наслідок, розвиток порушень мікроциркуляції, наростання процесів гіпоксії та активація фібробластів - продуцентів колагену IV типу ведуть до зростання адгезивної здатності мембран неуражених клітин і прискорення їх подальшої альтерації з формуванням замкнутого патологічного кола посилення явищ неокولاгеногенезу, що й визначає ступінь переходу зворотної обструкції дихальних шляхів у незворотну.

Персистуючий запальний процес у легенях, порушення механізмів репарації організму, схильність до трансформації компенсаторно-адаптаційних реакцій у відверто патологічні, збільшення інтенсивності явищ гіпоксії сприяють прогресуванню хронічного обструктивного захворювання легень внаслідок розвитку значних пневмосклеротичних проявів і ремоделювання бронхіального дерева.

Виявлення закономірностей та властивостей даних порушень на молекулярному рівні, безсумнівно, дасть змогу на більш ранніх етапах попереджувати і розпізнавати пневмосклеротичні процеси при прогресуванні хронічного обструктивного захворювання легень та буде основою модифікації лікувальних програм, скерованих на протидію неокولاгеногенезу та незворотної ремоделювання дихального тракту таких хворих. У зв'язку з цим зрозумілою є цікавість до проблеми перибронхіального пневмосклерозу та ранньої випереджувальної діагностики пускової активації фібробластів, як синтезаторів колагену IV типу.

Відомо ряд сучасних способів діагностики пневмосклерозу при захворюваннях органів дихання, проте найбільш близькими до винаходу, що заявляється, є наступні: Патент України на винахід № 85154 А61В 10/00, G01N 33/50 затв. 25.12.2008 р., Бюл. № 4; Патент України на винахід № 96206 С2, А61В 10/00, G01N 33/48, затв. 10.10.2011р., Бюл. № 19.

Зокрема, відомий спосіб діагностики розвитку пневмосклерозу при негоспітальній пневмонії [Патент України на винахід № 85154 А61В 10/00, G01N 33/50 затв. 25.12.2008 р., Бюл. № 4], який ґрунтується на визначенні вмісту колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині, проте даний метод стосується хворих на негоспітальну пневмонію, і не враховує наявності у пацієнтів хронічного обструктивного захворювання легень III стадії.

Крім того, наявний спосіб [Патент України на винахід № 96206 С2, А61В10/00, G01N33/48, затв. 10.10.2011 р., Бюл. № 19], що передбачає можливість оцінки вмісту колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині з метою прогнозування розвитку незворотних перибронхіальних та периваскулярних пневмосклеротичних ускладнень при негоспітальній пневмонії вірусної етіології у хворих з наявністю супутнього хронічного обструктивного захворювання легень.

Проте, даний спосіб залишає без уваги хворих з III стадією хронічного обструктивного захворювання легень без наявності супутньої негоспітальної пневмонії вірусної етіології. Описаний спосіб [Патент України на винахід № 96206 C2, A61B 10/00, G01N 33/48, затв. 10.10.2011 р., Бюл. № 19], як і попередній [Патент України № 72643 C2, A61B 10/00, G01N 33/48, затв. 15.03.2005 р., Бюл. № 3], не задовольняють в повному обсязі потреби практичної охорони здоров'я в діагностиці пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень III стадії, оскільки не передбачають ідентифікацію незворотних пневмосклеротичних процесів неокколагенезу шляхом визначення вмісту колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині.

Задачею винаходу є покращення результатів діагностичного процесу перибронхіальних пневмосклеротичних змін у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III стадії та зменшення при цьому перспективи розвитку незворотних, малокурабельних та інвалідизуючих ускладнень.

В основу винаходу - Спосіб діагностики прогресування перибронхіального пневмосклерозу в хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III стадії - поставлено задачу створення нового більш вдосконаленого способу ранньої й випереджувальної діагностики прогресування перибронхіального пневмосклерозу, шляхом визначення вмісту колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині.

Поставлена задача у запропонованому винаході вирішується тим, що комплекс загальноклінічних методів обстеження хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III стадії (фізикальне обстеження, загальний та біохімічний аналізи крові, спірографія, рентгенографія, вимірювання сатурації кисню, аналіз сечі), згідно винаходу доповнюється додатково визначенням вмісту колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині.

Відомо, що базальна мембрана - це особливий шар, який безпосередньо розташовується біля основи епіталіальних клітин між епітеліальною оболонкою і підлеглою сполучною тканиною. Першим її шаром 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 легень. Для них є характерною унікальна форма колагену - тип IV, що синтезуються фібробластами (з латині fibra-волокно, та з грецької бластос - зародок).

Таким чином, підвищення вмісту колагену-IV у бронхоальвеолярній рідині при хронічному обструктивному захворюванні легень III стадії є проявом прогресування даної недуги, що є наслідком збільшення активності фібробластів (на тлі порушень мікроциркуляції, активації перекисного окислення ліпідів та явищ гіпоксії), а значить і демонструє вираженість інтенсивності пневмосклерозу, а саме потовщення базальних мембран й пластинок. Ці зміни призводять до порушення процесів як обміну у власних біологічних системах, так і дисоціації ряду лікарських форм, що використовуються в процесі лікування. Тому, дослідження такого потужного просклеротичного агенту, яким є колагену IV типу може слугувати не тільки критерієм прогресування пневмосклеротичних змін у бронхах, а й показником якості й дієвості лікування хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень III стадії.

Встановлено, що вміст колагену IV типу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III стадії в бронхоальвеолярній рідині склав $(69,13 \pm 1,12)$ нг/мл, (при даних у практично здорових осіб $(9,68 \pm 0,54)$ нг/мл).

При проведенні повторного обстеження через 90 днів у пацієнтів з клінічними ознаками прогресування захворювання означений показник зріс на 46,5 % і становив $(101,29 \pm 2,23)$ нг/мл. Отримані значення величин вмісту колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині є чіткою ознакою як активації розвитку пневмосклерозу, так і прогресування хронічного обструктивного захворювання легень III стадії.

Отож, внаслідок такого комплексного підходу створено новий спосіб діагностики прогресування перибронхіального пневмосклерозу в хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III стадії, що дозволить використовувати випереджувальну лікувальну тактику і значно покращить якість життя та дієвість лікування пацієнтів.

Запропонований спосіб здійснювали таким чином. Рівень колагену-IV досліджували в бронхоальвеолярній рідині хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень III стадії, яку отримували при проведенні фібробронхоскопії за методикою Clements S. (1967) у модифікації Ramirez H. (1980), з урахуванням локалізації запального ураження легень, методом імуоферментного аналізу на аналізаторі "StatFax 303 Plus" (США) за допомогою реагентів "Biotrin Collagen IV EIA".

Приклад

Хворий Е., 64 р. Хронічне обструктивне захворювання легень III стадії. Фаза ремісії. Перибронхіальний пневмосклероз. Емфізема легень. ЛН III ст.

Хворіє на ХОЗЛ протягом 14 років. Стаж паління - 42 роки, щоденно близько 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 - дихання везикулярне, ослаблене, з жорстким відтінком, розсіяні сухі свистячі хрипи над легеньми. Дослідження показників функції зовнішнього дихання виявило порушення за обструктивним типом: ФЖЕЛ - 97,1 % від належної величини, ОФВ1-47,8 % від належної величини, ОФВ1/ФЖЕЛ - 43,2 %, проба із сальбутамолом негативна, приріст ОФВ1 склав - 4,1 %. При рентгенологічному обстеженні у даного пацієнта відзначається двобічне збільшення коренів легень, також було виявлено явища перибронхіального пневмосклерозу та емфіземи легень.

Отримував лікування комбінованим препаратом: інгаляційний глюкокортикостероїд (Флютиказону пропіонат) 250 мкг і бронходилататором пролонгованої дії (Сальметеролу ксенофоат) 50 мкг по 2 інгаляції 2 рази на добу та сальбутамолом 100 мкг при потребі до 3 разів на день.

Вміст колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині склав 72,49 нг/мл, (при даних у практично здорових осіб $(9,68 \pm 0,54)$ нг/мл).

При повторному обстеженні через 90 днів спостерігаються такі зміни: при дослідженні показників функції зовнішнього дихання: ФЖЕЛ - 94,3 % від належної величини, ОФВ1-41,2 % від належної величини, ОФВ1/ФЖЕЛ - 40,2 %, проба із сальбутамолом негативна, приріст ОФВ1 склав - 3,7 %. Скарги на посилення інтенсивності кашлю та задишки. Кількість сальбутамолу самостійно збільшив до 6 разів на добу.

Вміст колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині зріс на 48,3 % і склав 107,53 нг/мл.

25

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб діагностики прогресування перибронхіального пневмосклерозу в хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III стадії, який включає загальноклінічні методи обстеження, який **відрізняється** тим, що додатково визначають вміст колагену IV типу в бронхоальвеолярній рідині, та при його показнику $101,29 \pm 2,23$ нг/мл і вище діагностують прогресування перибронхіального пневмосклерозу легень.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

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