



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **69759**

(13) **U**

(51) МПК

A61B 5/145 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2011 13056**

(22) Дата подання заявки: **07.11.2011**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.05.2012**

(46) Публікація відомостей **10.05.2012, Бюл.№ 9**
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

Бойко Дмитро Миколайович (UA),

Бойко Микола Григорович (UA),

Бойко Оксана Сергіївна (UA)

(73) Власник(и):

Бойко Дмитро Миколайович,

пров. Дніпропетровський, 9, м. Полтава,
36016 (UA),

Бойко Микола Григорович,

пров. Дніпропетровський, 9, м. Полтава,
36016 (UA),

Бойко Оксана Сергіївна,

вул. Пушкіна, 62, кв. 1, м. Полтава, 36039
(UA)

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ САРКОЇДОЗУ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування перебігу саркоїдозу включає оцінку динаміки клінічного стану хворих на саркоїдоз легень в залежності від ступеня активності патології та значень окремих інтерлейкінів сироватки крові, який відрізняється тим, що додатково застосовано як маркери прогнозування активності саркоїдозу розширений спектр інтерлейкінів (IL)-1,-4,-6,-8,-10, TNF- α сироватки крові у співставленні з даними спіральної комп'ютерної томографії органів грудної клітки.

UA 69759 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до пульмонології, і може бути застосований для прогнозування перебігу саркоїдозу, а саме оцінки ефективності лікування та визначення ступеня активності запалення.

Відомий спосіб полягає у прогнозування перебігу саркоїдозу на основі маркеру 8-ізопростану у повітрі на видиху [Exhaled 8-isoprostane as a prognostic marker in sarcoidosis. A short term follow-up. / W.J. Petrowski, Z. Kur-manowska, A. Antczak, et al. // BMC Pulmonary Medicine.-2010. - Режим доступу до журн.: <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/10/23>]. Цей спосіб вибраний нами як прототип. Недоліком цього методу є відсутність зв'язку між показником 8-ізопростану та регресією патології.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб де як маркер для прогнозу перебігу саркоїдозу дослідження варіантів поліморфізму та визначення рівня у сироватці крові фактору некрозу пухлини - альфа [Sharma S. Association of TNF polymorphisms with sarcoidosis, its prognosis and tumor necrosis factor (TNF) - alpha levels in Asian Indians. / S. Sharma, B. Ghosh, S.K. Sharma // Clin. Exp. Immunol.-2008. - Vol. 151 (2). - P. 251-259.].

Однак, суттєвим недоліком цього методу є обмежена можливість екстраполювати ці дані на європеїдну популяцію, а також розуміння того, що зробити якісний прогноз перебігу захворювання неможливо спираючись тільки на окремі (TNF- α) показники системи імунітету.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб прогнозування перебігу саркоїдозу за динамікою клінічних показників, рівня інтерлейкінів (IL)-1,-4,-6,-8,-10, TNF- α сироватки крові, а також даних спіральної комп'ютерної томографії органів грудної клітки хворих на саркоїдоз легень.

Поставлена задача вирішується шляхом оцінки динаміки клінічного стану хворих на саркоїдоз легень в залежності від ступеня активності патології та значень окремих інтерлейкінів сироватки крові.

На фіг. 1 зображена динаміка задишки за шкалою MRC у хворих на саркоїдоз порівняно з контрольною групою. Примітки: 1. * - $p < 0,05$ при порівнянні між групами дослідження під час загострення та в період ремісії.

На фіг. 2 зображена рентгенологічна картина органів грудної клітки у хворого (32 роки) з саркоїдозом легень II ст. за даними спіральної комп'ютерної томографії (товщина зрізу 1-2 мм): а) легені хворого на саркоїдоз під час загострення; б) легені хворого на саркоїдоз під час ремісії.

На фіг. 3 зображено аналіз кореляційних зв'язків між рентгенологічними змінами в системі органів дихання та рівнем про- та протизапальних цитокінів сироватки крові хворих на саркоїдоз ($n=28$): а) кореляційні зв'язки під час загострення; б) кореляційні зв'язки під час ремісії.

Запропонований спосіб здійснюється наступним чином.

Усі пацієнти обстежуються в період загострення та в період ремісії через 24 тижні. Усім хворим виконано комплексне клінічне, лабораторне, інструментальне обстеження, включаючи спіральну комп'ютерну томографію органів грудної клітки на CT/e Dual GE Medical Systems (США) або Siemens Somatom Emotion (Німеччина) за стандартною методикою [Респираторная медицина: в 2 т. / Под ред. А.Г. Чучалина. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - Т. 1. - 800 с]. За показаннями проведено гістологічну верифікацію діагнозу. Рівень інтерлейкінів (IL)-1,-4,-6,-8,-10, TNF- α сироватки крові у хворих на саркоїдоз визначали за допомогою імуноферментного методу (ЗАТ "БЕКТОР-БЕСТ", Росія) в лабораторії ТОВ "Український лікувально-діагностичний центр", м. Київ (Ліцензія МОЗ України АВ № 570240. Сертифікат ISO9001:2008 № 7510060100. TUV Rheinland InterCert № 75 100 60100) відповідно до договору. Стадія саркоїдозу встановлювалась за даними рентгенологічного дослідження органів грудної клітки: 0 - зміни на рентгенограмах відсутні; 1 - двостороння прикоренева лімфаденопатія (ДПЛ); 2 - ДПЛ, зміни в легеневій паренхімі; 3 - зміни в легеневій паренхімі без ДПЛ; 4 - фіброзні зміни в легеневій тканині, включаючи формування "стільникової" легені [ATS/ERS/ WASOG Committee. Statement on Sarcoidosis // Am. J. Respir. Crit. Care. Med.-1999. - Vol. 160. - P. 736-755.]. Ступінь активності захворювання визначали за сукупністю характерних клініко-інструментальних даних [ATS/ERS/WASOG Committee. Statement on Sarcoidosis // Sarcoidosis. Vase. Diffuse. Lung Dis.-1999. - Vol. 16. - P. 149-173.]. Тяжкість задишки оцінювали за шкалою MRC [Гаврисюк В.К. Легочная недостаточность: механизмы развития и способы оценки / В.К. Гаврисюк // Український пульмонологічний журнал. - 2006. - № 3. - С. 40-42.].

Ефективність способу прогнозування перебігу саркоїдозу була доведена у клінічному дослідженні.

Дослідження виконано на базі Полтавського обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру, Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського. У дослідженні прийняли участь 30 умовно здорових осіб та 31 хворий на саркоїдоз легень (табл. 1).

Таблица 1

Основні статеві-вікові параметри обстежених осіб

Параметри	Контрольна група (n=30)	Хворі на саркоїдоз (n=31)
Вік (роки)	48,4 (20,6; 56,8)	51,3 (45,1; 59,5)
Чоловіки/Жінки	14/16	14/17
Саркоїдоз		
стадія		
0		0
1		0
2		28
3		2
4		1

Примітка. * - $p < 0,05$ при порівнянні з контрольною групою.

Розподіл основних показників відрізнявся від нормального, тому статистична обробка отриманих даних проводилась із застосуванням непараметричних методів, а саме: U критеріїв Мана - Уїтні, Вілкоксона для парних порівнянь, рангового коефіцієнта кореляції Спірмена [Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс / А. Банержи; [пер. с англ. под ред. В.П. Леонова]. - М.: Практическая медицина, 2007. - 287 с]. Дані представлені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (25 %; 75 %). Відмінності вважалися статистично достовірними при $p \leq 0,05$ [Герасимов А.Н. Медицинская статистика: Учебное пособие / Герасимов А.Н. — М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2007. - 480 с].

Через 24 тижні спостереження стійка ремісія захворювання була досягнута у 28 хворих на саркоїдоз з 31. Тому дані 3-х пацієнтів не були включені в сукупний аналіз.

Порівняння даних цитокінів сироватки крові хворих на саркоїдоз легень з контрольною групою виявило, що під час загострення спостерігається статистично значиме ($p < 0,05$) збільшення прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), натомість IL-4 (0,55 (0,43; 0,57)) (пг/мл) не відрізнявся від значень контрольної групи (табл. 2).

Таблица 2

Показники про- та протизапальних цитокінів сироватки крові хворих на саркоїдоз легень в залежності від стадії активності захворювання

Показники	Контроль (n=30)	Хворі на саркоїдоз легень (n=28)	
		Стадія загострення	Стадія ремісії
IL-1 (пг/мл)	1,38(1,18; 1,50)	4,5 (4,10; 7,05)*	1,90 (1,50; 2,35)†
IL-4 (пг/мл)	0,55 (0,43; 0,57)	0,57 (0,53; 0,63)	1,45 (0,59; 2,10)*†
IL-6 (пг/мл)	1,11 (0,66; 1,20)	2,89 (2,25; 3,90)*	2,25 (1,30; 3,20)*
IL-8 (пг/мл)	3,5 (2,12; 4,72)	14,7(10,16; 17,0)*	2,99 (2,16; 3,74)†
IL-10 (пг/мл)	3,1 (2,97; 4,31)	1,80 (1,35; 2,30)*	3,99 (3,34; 4,30)†
TNF- α (пг/мл)	0,98(0,84; 1,70)	6,10 (5,60; 6,95)*	1,68 (1,28; 1,78)†

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ при порівнянні з контрольною групою; 2. † - $p < 0,05$ при порівнянні між хворими на саркоїдоз до та після загострення.

Звернуло на себе увагу вірогідне ($p < 0,05$) зниження IL-10 до 1,80 (1,35; 2,30) (пг/мл) порівняно з групою контролю 3,1 (2,97; 4,31) (пг/мл). Через 24 тижні за відсутності клінічних даних про активність патологічного процесу відмічалось відновлення значення IL-1, IL-8, TNF- α до рівня показників контрольної групи, і виявились відмінності ($p < 0,05$) порівняно зі стадією загострення. Натомість показник IL-6 2,25 (1,30; 3,20) (пг/мл) відрізнявся лише порівняно з контрольною групою (табл. 2). Під час ремісії зареєстровано статистично значиме зростання IL-4 до 1,45 (0,59; 2,10) (пг/мл) порівняно з контролем та стадією загострення. Така динаміка показників сироватки крові дає підстави говорити, що досліджуваний патологічний процес, з

превалюванням в системі органів дихання, має тісний зв'язок з системними значеннями про- та протизапальних цитокінів.

Показники функції зовнішнього дихання (ФЗД) та пульсоксиметрії, хоча і мали значимі відмінності по окремих параметрам порівняно з контрольною групою, та все ж знаходились в межах норми (табл. 3).

Таблиця 3

Порівняння даних спірометрії та пульсоксиметрії у хворих на саркоїдоз в різні періоди перебігу захворювання

Параметри	Контроль (n=30)	Хворі на саркоїдоз (n=28) легень	
		Стадія загострення	Стадія ремісії
FEV1 (%)	100,7(97; 103,9)	87 (55,4; 92,3)*	88 (68,4; 96,6)*
FVC (%)	101,1 (99,3; 105,3)	88,2 (60,8; 99,5)*	93,1 (69,3; 99,7)
SpO2 (%)	96,9(96,4; 98)	96,4 (94; 98)	98 (94; 99)

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ при порівнянні з контрольною групою; \pm - $p < 0,05$ при порівнянні між групами дослідження під час загострення та в період ремісії.

Такі результати обумовлені превалюванням серед обстежених осіб пацієнтів з II стадією саркоїдозу легень і співпадають з даними ряду наукових джерел [Интерстициальные болезни легких: Практическое руководство / [Коган Е. А., Корнев Б. М., Попова Е. Н. и др.]; под ред. Н. А. Мухина. - М.: 2007. - 432 с. - (Серия "Практические руководства").].

У хворих на саркоїдоз легень була відмічена тенденція до зростання рівня задишки за шкалою MRC [Гаврисюк В.К. Легочная недостаточность: механизмы развития и способы оценки / В.К. Гаврисюк // Український пульмонологічний журнал. - 2006. - № 3. - С. 40-42.] порівняно з контрольною групою (Фіг. 1).

Загострення саркоїдозу легень асоціювалось зі збільшенням тяжкості задишки порівняно з контрольною групою та частково з показниками хворих під час ремісії (Фіг. 1). Отже, можна сказати, що загострення саркоїдозу легень, незважаючи на менш виражений вплив на швидкісні та об'ємні показники функції зовнішнього дихання, призводить до значимого зростання рівня скарг пацієнтів - зокрема на задишку.

Стабільна, а в окремих випадках, і вірогідно значима зміна показників цитокінів сироватки крові та інших клініко-інструментальних даних асоціювалась з позитивною динамікою рентгенологічної картини на основі спіральної комп'ютерної томографії (див. фіг. 2б - легень хворого на саркоїдоз під час ремісії) порівняно зі станом загострення (див. фіг. 2а - легень хворого на саркоїдоз під час загострення).

Оцінюючи цю тенденцію, було проведено аналіз корелятивних зв'язків між рівнем про- та протизапальних цитокінів сироватки крові та динамікою рентгенологічної картини на основі спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) під час загострення (див. фіг. 3а - кореляційні зв'язки під час загострення) та в період ремісії у хворих на саркоїдоз легень (див. фіг. 3б - кореляційні зв'язки під час ремісії).

Під час загострення у обстежених хворих на саркоїдоз легень відмічено середній та сильний корелятивний зв'язок між змінами на СКТ та рівнем IL-1 ($p=0,00013$), IL-4 ($p=0,002$), IL-8 ($p=0,00034$), IL-10 ($p=0,000039$). Коефіцієнт кореляції для IL-1 та IL-8 був позитивний, а для IL-4 та IL-10 - негативним (Фіг. 3 (а, б)). Незважаючи на слабку кореляцію між значеннями TNF- α та СКТ ознаками, рівень значимості був прийнятним ($p=0,038$). Спостерігались корельовані ($r=-0,08$) зміни між IL-6 та ознаками ураження паренхіми легень за даними комп'ютерної томографії, але вони були дуже слабкими та незначимими ($p=0,66$).

Зниження активності патологічного процесу до рівня, який можна було б вважати за ремісію (через 24 тижні спостереження) у 28 хворих на саркоїдоз легень виявив середню та сильну, високо значиму ($p < 0,001$) кореляцію між рівнем результатів між IL-1, IL-4, IL-10, TNF- α та нормалізацією рентгенологічної картини на основі СКТ. Значення коефіцієнту кореляції для IL-4, IL-10 було позитивним, а для IL-1 та TNF- α - негативним (Фіг. 3 (а, б)). Прийнятних корелятивних зв'язків між змінами в легенях та рівнем IL-6 ($r=-0,17$; $p=0,373$) й IL-8 ($r=0,09$; $p=0,63$) не спостерігалось. Наведені дані свідчать, що під час загострення саркоїдозу легень існує значимий зв'язок між реєстрацією характерних для саркоїдозу змін в паренхімі легень та зростанням рівня прозапальних цитокінів (IL-1, IL-8, TNF- α) на ряду зі зниженням цитокінів з протизапальними властивостями - IL-4, IL-10. Під час ремісії відмічалась зворотна тенденція,

коли регресія рентгенологічної симптоматики в легенях (за даними СКТ) асоціювалась зі зростанням рівня IL-4 та IL-10 та високо вірогідним ($p < 0,001$) зниженням вмісту IL-1 та TNF- α у сироватці крові обстежених хворих на саркоїдоз.

Загострення саркоїдозу легень незначно впливає на швидкісні та об'ємні показники функції зовнішнього дихання і призводить до вірогідного ($p < 0,05$) зростання рівня задишки за шкалою MRC порівняно з контрольною групою та пацієнтами з саркоїдозом легень в ремісії.

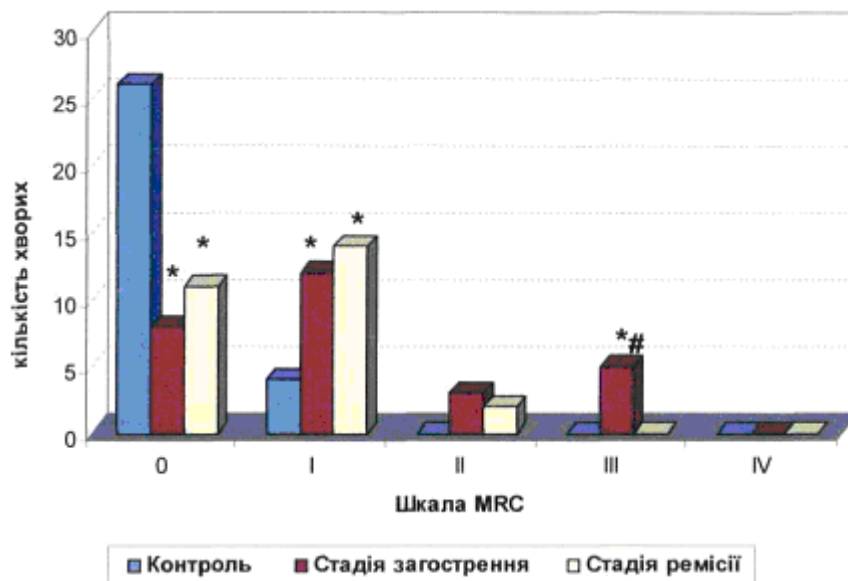
Під час загострення саркоїдозу легень існує значимий зв'язок між реєстрацією характерних для саркоїдозу змін в паренхімі легень та зростанням рівня прозапальних цитокінів (IL-1, IL-8, TNF- α) на ряду зі зниженням IL-4, IL-10.

Зниження активності патологічного процесу до рівня, який можна було б вважати ремісією, характеризується зв'язком між зворотною регресією рентгенологічної симптоматики в легенях (за даними спіральної комп'ютерної томографії) та зростанням рівня IL-4 та IL-10, і високо вірогідним ($p < 0,001$) зниженням вмісту IL-1 та TNF- α у сироватці крові обстежених хворих на саркоїдоз.

Таким чином запропонований спосіб прогнозування перебігу саркоїдозу за показниками системного рівня інтерлейкінів (IL)-1,-4,-6,-8,-10, TNF- α сироватки крові допомагає прогнозувати ефективність терапії та ступінь активності патологічного процесу.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування перебігу саркоїдозу, що включає оцінку динаміки клінічного стану хворих на саркоїдоз легень в залежності від ступеня активності патології та значень окремих інтерлейкінів сироватки крові, який **відрізняється** тим, що додатково застосовано як маркери прогнозування активності саркоїдозу розширений спектр інтерлейкінів (IL)-1,-4,-6,-8,-10, TNF- α сироватки крові у співставленні з даними спіральної комп'ютерної томографії органів грудної клітки.



Фіг.1

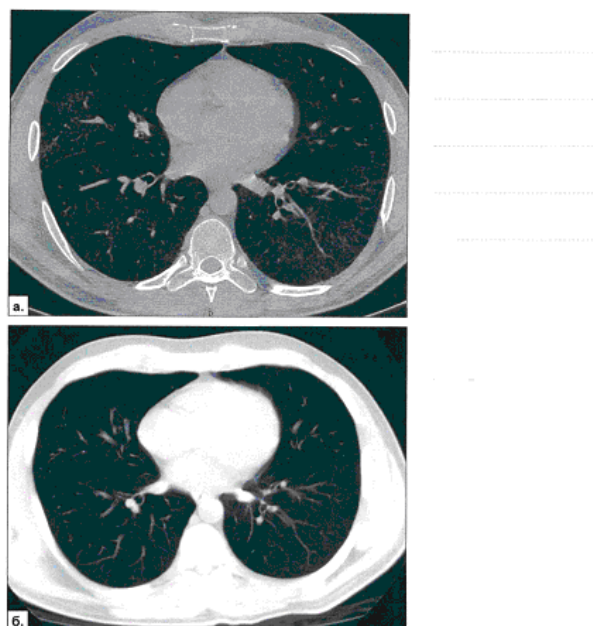


Fig.2

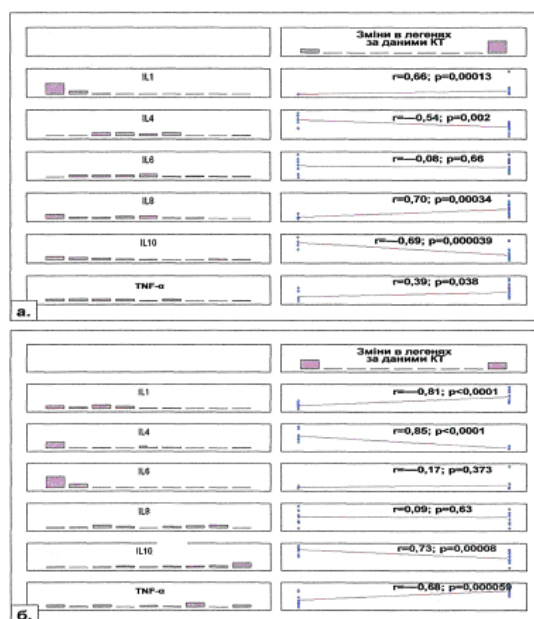


Fig.3

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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