



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **85339**

(13) **U**

(51) МПК

**G01N 33/68** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 08751**

(22) Дата подання заявки: **12.07.2013**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **11.11.2013**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **11.11.2013, Бюл.№ 21**

(72) Винахідник(и):

**Бичкова Ніна Григорівна (UA),  
Бичкова Світлана Анатоліївна (UA),  
Хайтович Микола Валентинович (UA),  
Гавриленко Тетяна Іллінічна (UA)**

(73) Власник(и):

**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,  
бульвар Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)**

## (54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНЕ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

(57) Реферат:

Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із метаболічним синдромом, включає дослідження крові. До та після лікування в крові визначають сироватковий рівень прозапальних цитокінів - фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і при зниженні їх вмісту після лікування до значень, які не відрізняються від норми, оцінюють лікування як ефективне.

**UA 85339 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до терапії, пульмонології, кардіології, клінічної імунології, і призначена для оцінки ефективності лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із метаболічним синдромом.

В сучасному світі хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) поряд з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом складає провідну групу хронічних захворювань, на частку яких припадає більше 30 % серед всієї іншої патології людини. ВООЗ відносить ХОЗЛ до хвороб із високим рівнем соціального обтяження. За даними ВООЗ на сьогоднішній день поширеність метаболічного синдрому (МС) набула характеру пандемії: надлишкова маса тіла або ожиріння офіційно зареєстровані у 1,7 млрд. осіб, тобто приблизно у 30 % жителів планети. У осіб із цукровим діабетом або із порушенням толерантності до глюкози частота МС сягає 84 %. Крім того, за даними "Chest" він асоціюється із системним запаленням та фізичною бездіяльністю у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) [1]. МС - це глобальна хвороба цивілізації та прогресу, яка являє собою поєднання надлишкової маси тіла або ожиріння із артеріальною гіпертензією, порушенням ліпідного та вуглеводного обміну або цукровим діабетом [2].

Однією із класичних ознак пацієнта, який страждає на ХОЗЛ, завжди була знижена маса тіла внаслідок м'язової дистрофії, що обумовлена порушенням метаболізму під впливом системного запалення, гіпоксії та тривалого прийому  $\beta_2$ -агоністів. Проте, впродовж останніх десятиліть сформувалося поєднання ХОЗЛ із метаболічним синдромом (МС). Надлишкова маса тіла поряд із палінням в усьому світі відноситься до головних факторів ризику загальної захворюваності та смертності. При цьому і надлишкова маса тіла, і паління можуть взаємодіяти синергічно та асоціюватися з розвитком інсулінорезистентності, оксидантним стресом та підвищеним вмістом цитокінів та інших маркерів запалення, що, наразі, призводить до ендотеліальної дисфункції, серцево-судинних захворювань та високого ризику інших захворювань [3, 4]. В останні роки особливо активно розвиваються дослідження системних ефектів при ХОЗЛ, коли у хворих на ХОЗЛ уже з'являються ознаки захворювань серцево-судинної системи та ознаки МС [5, 6].

Для корекції основних проявів дисліпідемії, як основної складової МС, в усьому світі з успіхом використовують статини. Поява інгібіторів редуктази 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А (ГМГ-КоА), або статинів, здійснила переворот в лікуванні гіперхолестеринемії. Статини стали препаратами, які найбільш часто призначаються для лікування цих станів, що обумовлено їх ефективністю в зниженні вмісту ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), а також хорошою толерантністю та безпекою використання. Відомо, що при хронічному запаленні зміни в імунній системі поєднані зі змінами ліпідного обміну в крові, печінці, жировій та інших тканинах. У науковій літературі розглядаються два основних механізми інтеграції метаболізму ліпідів та імунної відповіді, один із яких пов'язаний із синтезом холестерину, а інший - з активністю суперродини ядерних Х-рецепторів. Доведено, що статини мають багатоцільову дію - протизапальну, антиатерогенну та імуномодулюючу [4, 5].

Існуючі на даний час способи оцінки ефективності лікування хворих на ХОЗЛ не можуть повною мірою оцінити результат проведеного лікування, а також не придатні для використання при поєднанні ХОЗЛ із МС.

Так, відомий спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень [7], 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 імунодефіциті 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 [7].

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 ефективність терапії поєднаної патології - ХОЗЛ та МС.

Відомий також спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень шляхом застосування лікарських препаратів, який відрізняється тим, що 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 [8].

Проте даний спосіб дозволяє детально оцінити та визначити типи імунної відповіді у хворих на ХОЗЛ і призначити специфічну терапію, проте не дозволяє оцінити ефективність призначеного лікування і не може бути використаний у хворих із поєднанням ХОЗЛ та МС.

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

В основу корисної моделі, що заявляється, поставлена задача, яка полягає у створенні способу оцінки ефективності лікування хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, 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 аналога, полягає у підвищенні точності оцінки ефективності лікування за рахунок дослідження в сироватці крові концентрації прозапальних цитокінів - ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 - та можливості призначення в подальшому адекватної терапії хворим на ХОЗЛ, поєднане із МС.

За доступними літературними даними такий спосіб оцінки ефективності лікування хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, невідомий.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який включає оцінку комплексу імунологічних показників і в залежності від імунної відповіді призначення різних схем поєднання антигомотоксичних препаратів або різні дози препарату Фенспірид, згідно з корисною моделлю, до та після лікування досліджують сироватку крові, в якій визначають концентрацію прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 і при зниженні їх рівня після лікування до значень, які достовірно не відрізняються від рівня здорових осіб, оцінюють лікування як ефективне.

Спосіб, що заявляється, здійснюється наступним чином.

Для проведення дослідження у хворого беруть кров (венозну) до та після лікування в кількості 5 мл. Кров центрифугують при 1500 об./хв протягом 10 хвилин і після цього - знімають сироватку крові. В досліджуваній сироватці крові до та після лікування визначають вміст ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 за допомогою сертифікованих в Україні наборів реагентів для імуноферментного аналізу Pro Con TOB "Протеиновый контур" (Росія).

Стандартний протокол аналізу.

1. В лунки планшета А1-Д1 вносять по 100 мкл стандартів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 із відомою концентрацією, в лунку Е1 вносять 100 мкл буфера (нульовий стандарт), в решту лунок вносять по 100 мкл сироваток для тестування.

2. Інкують 1 годину при  $t+37^{\circ}\text{C}$  при безперервному струшуванні.

3. Видаляють рідину із лунок, промивають лунки тричі біфосфатним буфером та двічі дистильованою водою.

4. В кожен лунку вносять по 100 мкл розчину вторинних антитіл.

5. Інкують 1 годину при  $t+37^{\circ}\text{C}$  при безперервному струшуванні.

6. Видаляють рідину із лунок, промивають лунки тричі біфосфатним буфером та двічі дистильованою водою.

7. В кожен лунку планшета вносять по 100 мкл розчину кон'югату стрептавідину з пероксидазою хрину. Інкують 30 хвилин при  $t+37^{\circ}\text{C}$  при безперервному струшуванні.

8. Видаляють рідину із лунок, промивають лунки тричі біфосфатним буфером та двічі дистильованою водою. Осушують планшет.

9. В усі лунки вносять розчин субстрату із фарбником. Інкують 20 хвилин при кімнатній температурі в місці, захищеному від прямих сонячних променів.

10. Зупиняють реакцію внесенням в кожен лунку по 50 мкл розчину сірчаної кислоти.

11. Виконують облік реакції за допомогою автоматичного фотометра при довжині хвилі 450 нм.

Конкретні приклади виконання.

Приклад 1. Хворий К., 48 р. Перебував на стаціонарному лікуванні з діагнозом: Хронічне обструктивне захворювання легень II стадії. Метаболічний синдром. Хворіє на ХОЗЛ протягом 9 років. Стаж паління - 17 років, 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 - 73,7 % від належної величини, ОФВ1-65,4 % від належної величини, ПОШ видиху - 66,1 % від належної величини, ОФВ1/ФЖЕЛ - 68,3 %, проба із сальбутамолом негативна, приріст ОФВ1 склав - 2,9 %. При рентгенологічному обстеженні у даного пацієнта було виявлено явища дифузного пневмосклерозу та емфіземи легень. Отримував лікування бронходилататорами

короткої дії - беродуал Н по 2 вдихи 2 рази на добу та пролонгованим - Спіріва 18 мкг в 1 вдиху 1 раз на добу. Метаболічний синдром у даного хворого проявився: явищами абдомінального ожиріння - окружність талії 104 см; артеріальною гіпертензією II стадії із 2 ступенем підвищення артеріального тиску - САТ-168 мм рт. ст., ДАТ - 104 мм рт. ст. із ознаками ураження органів-мішеней - гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ТМШП за даними Ехо-КГ складала 12,1 мм, ТЗСЛШ - 11,8 мм); порушеннями ліпідного обміну у вигляді зниження вмісту ХС ЛПВЩ до 0,79 ммоль/л та підвищення рівня ТГ до 2,3 ммоль/л; порушенням толерантності до вуглеводів - гіперглікемія натще 6,2 ммоль/л, постпрандіальна глікемія - 9,1 ммоль/л. Метаболічний синдром був верифікований на основі поєднання абдомінального ожиріння із артеріальною гіпертензією, порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів. Тривалість захворювання на артеріальну гіпертензію як складову МС у даного пацієнта складала 7 років, збільшення маси тіла із переважно абдомінальним типом відкладенням жиру спостерігалось прогредієнтно впродовж 3 років. Пацієнт раніше не контролював показники ліпідного та вуглеводного обмінів. Отримує наступне лікування: еналаприл по 20 мг 2 рази на добу, амлодипін по 5 мг на добу, аторвастатин по 10 мг на добу.

В імунограмі рівень ФНП-α в сироватці крові до лікування - 13 5 пг/мл, після лікування - 46 пг/мл, рівень ІЛ-1β до лікування - 120 пг/мл, після - 42 пг/мл, сироваткова концентрація ІЛ-6 до лікування - 95 пг/мл, після лікування - 14 пг/мл.

Приклад 2. Хворий А., 46 р. Перебував на стаціонарному лікуванні з діагнозом: Хронічне обструктивне захворювання легень II стадії. Метаболічний синдром. Хворіє на ХОЗЛ протягом 11 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 - легеневий тон з коробковим відтінком, аускультативно - жорстке дихання, розсіяні сухі свистячі хрипи над легеньми. Дослідження показників функції зовнішнього дихання виявило порушення за обструктивним типом: ФЖЕЛ - 68,4 % від належної величини, ОФВ1-58,4 % від належної величини, ПОШ видиху - 60,3 % від належної величини, ОФВ1/ФЖЕЛ - 67,4 %, проба із сальбутамолом негативна, приріст ОФВ1 склав - 1,2 %. При рентгенологічному обстеженні у даного пацієнта було виявлено явища дифузного пневмосклерозу та емфіземи легень, без вогнищевих змін. Отримувал бронходилататори: Спіріва по 1 дозі 1 раз на день та сальбутамол по 2 вдихи на вимогу не більше 3 разів на добу. Метаболічний синдром був верифікований на основі поєднання абдомінального ожиріння із артеріальною гіпертензією II, порушеннями толерантності до вуглеводів та гіперліпідемією II в типу за Фрідеріксоном. Тривалість захворювання на артеріальну гіпертензію як складову МС у даного пацієнта складала 12 років, ожиріння I ст із переважно абдомінальним типом відкладенням жиру спостерігалось впродовж 6 років. Метаболічний синдром у даного хворого проявився: явищами абдомінального ожиріння - окружність талії 106 см на тлі загального ожиріння I ст (індекс маси тіла 31,7 кг/м<sup>2</sup>) артеріальною гіпертензією II стадії із 2 ступенем підвищення артеріального тиску - САТ-170 мм рт. ст., ДАТ - 102 мм рт. ст. із ознаками ураження органів-мішеней - гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ТМШП за даними Ехо-КГ складала 12,1 мм, ТЗСЛШ - 11,9 мм); порушеннями ліпідного обміну у вигляді зниження вмісту ХС ЛПВЩ до 0,69 ммоль/л та підвищення рівня ТГ до 2,6 ммоль/л; порушенням толерантності до вуглеводів - гіперглікемія натще 6,5 ммоль/л, постпрандіальна глікемія 9,4 ммоль/л.

З приводу наявних ознак МС пацієнт отримує: еналаприл по 20 мг 2 рази на день, амлодипін по 10 мг на добу, аторвастатин - 10 мг на добу.

В імунограмі рівень ФНП-α в сироватці крові до лікування - 115 пг/мл, після лікування - 40 пг/мл, рівень ІЛ-1β до лікування - 110 пг/мл, після - 45 пг/мл, сироваткова концентрація ІЛ-6 до лікування - 75 пг/мл, після лікування - 15 пг/мл.

Проведені дослідження після етапу лікування показали достовірне зниження рівня прозапальних цитокінів в сироватці крові хворих, які отримували терапію за протоколом лікування згідно до Наказу № 128 [1] та Рекомендацій Міжнародної Діабетологічної Федерації (IDF), 2005 [2].

По запропонованому способу було обстежено 125 хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, і отримані результати виявили високу інформативність запропонованого способу в порівнянні зі способом-прототипом (табл. 1). Контрольну групу склали 35 здорових осіб, співставлюваних за віком та статтю. Діагноз та стадію ХОЗЛ встановлювали згідно з Наказом № 128 від 19.02.2007 р [1]. Діагноз МС встановлювався на підставі детального анамнестичного, клінічного, лабораторного та інструментального методів дослідження при виявленні основних критеріїв синдрому за рекомендаціями Міжнародної Діабетологічної Федерації (IDF), 2005 [2]. Імунологічне обстеження проводилося двічі: до лікування та через 3 місяці постійної терапії.

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

Зміна рівня прозапальних цитокінів в динаміці лікування наведена в таблиці.

Таблиця

Вміст інтерлейкінів у сироватці крові хворих на ХОЗЛ,  
поєднане із МС, в динаміці лікування ( $M \pm m$ )

Показник	До лікування (n=125)	Після лікування (n=125)	Контрольна група (n=35)
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	117,21 $\pm$ 5,13*	42,29 $\pm$ 2,42**	42,31 $\pm$ 2,12
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	109,75 $\pm$ 5,24*	40,75 $\pm$ 2,63**	39,42 $\pm$ 1,97
ІЛ-6, пг/мл	96,35 $\pm$ 4,23*	12,05 $\pm$ 0,25**	10,31 $\pm$ 0,72

Примітки:

\* - достовірність різниці показників порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ );

\*\* - достовірність різниці показників до та після лікування ( $p < 0,05$ )

5

Перевагою запропонованого способу є те, що він дозволяє чітко оцінити зменшення запального процесу, підтверджує покращення клінічного стану хворих, є високоінформативним завдяки використанню сертифікованих в Україні та доступних за ціною наборів реагентів виробництва НПО "Протеиновый контур" (Росія), дозволяє чітко оцінити клініко-імунологічну ефективність лікування пацієнтів.

10

Джерела інформації:

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

2. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцевосудинних захворювань. Методичні рекомендації. - К., 2009.-40 с.

15

3. Березин А.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск / А.Е. Березин // Украинский медицинский журнал "Часопис".-2009. - № 2 (70). - С. 12-18.

4. Попова Т.Н. Особенности клинико-лабораторных проявлений и нутритивного статуса у больных ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом: автореф. дисс. на соиск. уч. ст. к.м.н. / Т.Н. Попова. - Тюмень - 2009.-22 с.

20

5. Прозорова Г.Г. Особенности клинического течения ХОБЛ: роль системного воспаления / Г.Г. Прозорова, И.А. Волкорезов, О.В. Пашкова // Прикладные информационные аспекты медицины.-2009. - Т. 12, № 2. - С. 46-49.

6. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечнососудистой системы / А.Г. Чучалин // 2008. - Т. 16, № 2, <http://www.rmj.ru/>

25

7. Патент № 25200, МПК (2006) A61K 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 імені О.О. Богомольця, № u200704040; заявл. 12.04.2007; опубл. 25.07.2007, Бюл. № 11, 2007.-10 с.

30

8. Патент № 22739, МПК (2006) A61K 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 імені О.О. Богомольця, № u200613484; заявл. 19.12.2006; опубл. 25.04.2007, Бюл. № 5, 2007.-6 с.

35

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із метаболічним синдромом, що включає дослідження крові, який **відрізняється** тим, що до та після лікування в крові визначають сироватковий рівень прозапальних цитокінів - фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і при зниженні їх вмісту після лікування до значень, які не відрізняються від норми, оцінюють лікування як ефективне.

40

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

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