

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи
(Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 89 - 2020

Випуск з проблеми
«Терапія»
Підстава: рецензія експерта
МОЗ України

НАПРЯМ ВПРОВАДЖЕННЯ:
ТЕРАПІЯ

СПОСІБ КОНТРОЛЮ ПРОГРЕСУВАННЯ ІДІОПАТИЧНОГО
ЛЕГЕНЕВОГО ФІБРОЗУ ЗА ДОПОМОГОЮ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ
МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД
«ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ»

УКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ
МОЗ УКРАЇНИ

А В Т О Р И:

д. мед. н., проф. **В.В. РОДІОНОВА,**
О.В. КАРАСЬОВА,
О.Е. БЕХ,
к.біол.н. **Ю.А.ГОРДІЄНКО.**

Суть впровадження: спосіб прогнозування тяжкості перебігу ідіопатичного легеневого фіброзу легень полягає у дослідженні активності ММП2, ММП9 у плазмі крові хворих на ідіопатичний легеневий фіброз.

Пропонується для впровадження у заклади системи охорони здоров'я, переважно терапевтичного, пульмонологічного профілю, і може бути використаний у практиці пульмонологів, терапевтів та лікарів загальної практики.

Методика відтворена в рамках НДР кафедри «Удосконалення діагностики, комплексної профілактики та лікування хвороб органів дихання та коморбідних захворювань у робітників промислових підприємств і мешканців промислового регіону», Державний реєстраційний номер 0117U004787, УДК 616.2-06-07-084-058.234.2:711.454

Актуальність дослідження. Ідіопатичний легеневий фіброз – це важке захворювання невідомої етіології, яке уражає хворих старшої вікової групи та характеризується прогресуючим фатальним фіброзом легень. Встановлення діагнозу ІЛФ здійснюється за сукупністю клінічних ознак, даних біопсії легень, наявністю типової картини на комп'ютерній томографії високої роздільної здатності (КТ-НРСТ) за умови виключення інших захворювань, які викликають легеневий фіброз. У випадку типової картини на КТ-НРСТ відповідно до протоколу для встановлення діагнозу ІЛФ хірургічна біопсія легень може не проводитись. Для контролю прогресування захворювання використовують показники вентиляційної функції легень. Однак, клінічний перебіг ІЛФ часто змінюється, так само як і показники вентиляційної функції легень, прогноз захворювання стає непередбачуваним. За цих умов зростає потреба у застосуванні неінвазивних, чутливих, надійних маркерів ІЛФ, які можна було б використовувати як допоміжні при оцінці тяжкості перебігу та моніторингу ефективності лікування.

Рівень інновацій. Низка наукових розробок застосування матриксних протеїназ ММП2 та ММП9 у плазмі крові стосується переважно визначення їхньої активності за гострої ниркової недостатності, серцево-судинних захворювань, у процесах канцерогенезу та метастазування, за хронічної обструктивної хвороби легень. В запропонованому методі рекомендується

застосування показника активності ММП2/9 у хворих на ідіопатичний легеневий фіброз для оцінки тяжкості перебігу та моніторингу ефективності лікування.

Методика дослідження. Суть запропонованого способу прогнозування тяжкості перебігу ідіопатичного легеневого фіброзу легень полягає у дослідженні активності ММП2, ММП9 у плазмі крові хворих на ідіопатичний легеневий фіброз.

У дослідженні взяли участь 25 хворих на ІЛФ віком від 40 до 77 років, серед яких було 19 жінок та 6 чоловіків, з тривалістю захворювання від 1 місяця до 4 років (в середньому 5 (3-12) місяців). Діагноз ІЛФ встановлювали відповідно до клініко-рентгенологічних критеріїв згідно з рекомендаціями асоціації фтизіатрів і пульмонологів України та критеріями діагностики та лікування ATS/ERS/JRS/ALAT. Після підписання добровільної інформованої згоди на участь пацієнти долучались до дослідження за наступними критеріями: вік 40-80 років, верифікований діагноз ІЛФ, відсутність в анамнезі будь-якої іншої патології легень, бронхіальної астми, ВІЛ/СНІДу, гепатитів В та С.

Всі пацієнти були обстежені при надходженні у стаціонар, через місяць від початку лікування і через рік. Комплекс досліджень полягав у проведенні загальних аналізів крові та сечі, біохімічного аналізу крові, гемостазіограми, пульсоксиметрії з визначенням рівня сатурації крові киснем (SpO_2), оцінці вираженості диспное за шкалою mMRS (Modified Medical Research Council scale), а також розрахунку індексу маси тіла. Стандартна схема лікування відповідала міжнародним та вітчизняним рекомендаціям.

Аналіз клінічних даних охоплював результати оцінки симптомів з використанням модифікованої шкали Вуда-Даунса (табл.1), рівня сатурації O_2 та кращого з 3 показників спірометрії (об'єм форсованого видиху за 1 сек., $ОФВ^1$, пікова швидкість видиху, ПШВ), завдяки чому хворих було розподілено на дві групи.

Модифікована авторами шкала Вуда-Даунса

	1	2	3
Частота дихання	Нормальна, або до 30% більша від належної за віком	На 30-50% більша від належної за віком	На >50% більша від належної за віком
Сатурація O ₂	>95%	90-95 %	<90
Дані аускультатії	Помірна кількість хрипів наприкінці видиху	Дихання мозаїчне, значна кількість хрипів під час видиху	Послаблене дихання, значна кількість хрипів під час подовженого видиху, шум «тріску целофану»
Участь допоміжної мускулатури в акті дихання	Ні	В акті дихання беруть участь міжреберні, підреберні м'язи (легкого або помірного ступеня)	Залучення міжреберних, підреберних, надгрудинних м'язів (значне), парадоксальне дихання
Стан свідомості	Не порушений	Помірне збудження	Збудження
ПШВ (% від належної)	70-90%	50-70%	<50%

До першої клінічної групи увійшли 12 хворих з середньою тяжкістю перебігу ІЛФ, до другої – 13 пацієнтів з ІЛФ, стан яких оцінювався як важкий. Групу контролю склали 15 потенційно здорових донорів відповідного віку.

Для визначення активності ММП2/9 застосовували метод желатин-зимографії. Після проведення вертикального електрофорезу зразків плазми крові у 7,5% поліакриламідному гелі, що містить 0,1% додецилсульфат натрію та 1% желатин у якості субстрату, гелі промивали чотирикратно по 15 хв 2,5 % розчином детергенту Тритон Х-100. На наступному етапі гелі інкубували протягом 24 годин при 37 °С у буфері, що містить 25 ммоль/л трис-НСІ, 5 ммоль/л СаСІ₂, 0,9 % NaCl, 0,05 % NaN₃ (рН 7,5). По закінченні інкубації гелі забарвлювали 1% розчином Кумассі діамантового синього G250 у суміші 40% метанолу та 10% оцтової кислоти. ММП проявлялись як прозорі смуги на синьому фоні.

Отримані зимограми фотографували за допомогою цифрової камери Sony DSC-H50. Кількісне обчислення активності желатиназ проводили за допомогою програми Videodensitometer Sorbfil 2.0. Активність ММП2/9 та комплексу проММП9/NGAL оцінювали в умовних одиницях (УО) відносно рівня активності цих ферментів у стандартному зразку, в якому їхня активність була прийнята за 1 УО. У якості стандарту використовували пул

плазми донорів контрольної групи, який отримували змішуванням однакових об'ємів цих зразків. Стандартні зразки зберігали за температури -80 °С.

Усі дані статистично оброблені. Статистично значущими вважали значення за $p < 0,05$.

Результати та їхнє обговорення. У 12 пацієнтів першої клінічної групи з середньою тяжкістю перебігу захворювання частота дихальних рухів (ЧД) становила 16-19±1 на 1 хв, сатурація O₂ – 85-90%, допоміжна мускулатура не була задіяна в акті дихання, ПШВ була 72-75% від належної. У другій клінічній групі (13 пацієнтів) ЧД становила 20-27±1 на 1 хв, сатурація O₂ – 45-70%, допоміжна мускулатура була активно задіяна в акті дихання, ПШВ – 72-75% від належної.

Отримані результати свідчать, що за ІЛФ відбуваються значущі зміни активності ММП2/9. Якщо на момент діагностування ІЛФ у хворих з середньою тяжкістю захворювання активність латентної ММП9 (проММП9, відповідно) та ММП9 майже не відрізнялась від показників контролю, то загалом у хворих другої клінічної групи з важким перебігом спостерігалось більш виражене збільшення цих показників (рис. 1 А, В). У хворих цих груп відстежувалась аналогічна картина на всіх етапах дослідження.

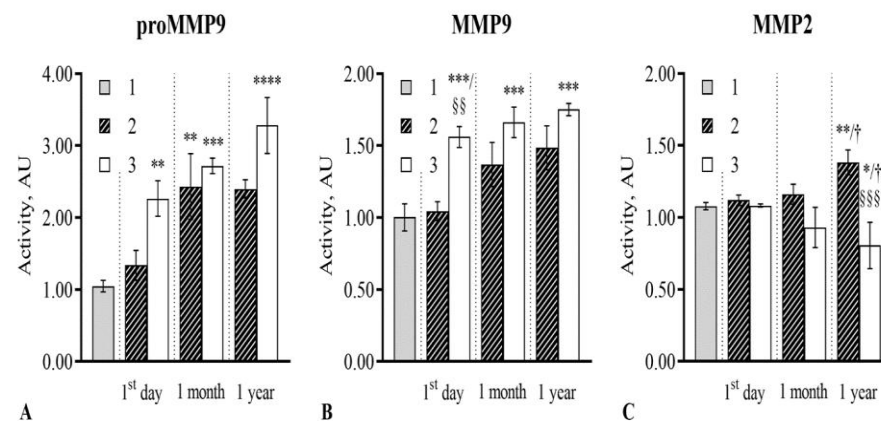


Рис. 1. Зміни активності проММП9 (А), ММП9 (В) та ММП2 (С) за ідіопатичного легеневого фіброзу в залежності від тяжкості захворювання. 1 – контроль, 2 – пацієнти І клінічної групи (помірний перебіг), 3 – II клінічна група (тяжкий перебіг). *

p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001, **** p<0,0001 – значущість відносно показників контрольної групи, § p<0,05, §§ p<0,01, §§§§ p<0,0001 – значущі зміни відносно I клінічної групи, † p<0,05, †† p<0,01 – значущість відносно відповідної групи у 1-ий день. AU – arbitrary unit (умовна одиниця).

Отже, істотне підвищення рівня активності проММП9 та ММП9 на різних етапах ІЛФ може слугувати індикатором ступеня розвитку фіброзного процесу.

У досліджуваних групах хворих спостерігались різноспрямовані зміни активності ММП2 (рис. 1 С). У першій клінічній групі протягом року активність ММП2 зростала, тоді як у хворих другої клінічної групи цей показник зменшувався, тобто активність ММП2 асоціюється зі стадією ІЛФ.

Висновок. Проведене дослідження показало, що підвищення активності ММП2 та ММП9 сприяє зміненню процесів деградації екстраклітинного матриксу за ідіопатичного легеневого фіброзу та пов'язано з прогресуванням захворювання. Збільшення рівня активності проММП9 та ММП9 на різних етапах захворювання може слугувати показником ступеня розвитку фіброзного процесу, тоді як активність ММП2 – його стадії.

За додатковою інформацією з проблеми звертатися до авторів листа: д.м.н., проф. В.В. Родіонова, О.В. Карасьова за адресою: 49044, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9, ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України", кафедра професійних хвороб та клінічної імунології (зав. кафедри д.мед.н., проф. К.Ю. Гашинова). (067)9128294 проф. В.В. Родіонова); (050) 8583086 О.В. Карасьова; e-mail: sana911@ukr.net.