



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120444** (13) **U**  
(51) МПК (2017.01)  
**A61K 35/42** (2015.01)  
A61P 11/00

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2017 08410</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>16.08.2017</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.10.2017</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.10.2017, Бюл.№ 20</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Перцева Тетяна Олексіївна (UA), Конопкіна Людмила Іванівна (UA), Коваль Дар'я Сергіївна (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД "ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ",</b> вул. Севастопольська, 19, м. Дніпро, 49005 (UA), <b>Коваль Дар'я Сергіївна,</b> вул. Новокримська, 5, кв. 135, м. Дніпро, 49055 (UA)</p>
--	--

**(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ СТУПЕНІВ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

**(57) Реферат:**

Спосіб диференційної діагностики ступенів тяжкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень включає загальноклінічні методи обстеження та визначення в сироватці крові концентрації трансформуючого фактора росту -  $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ), причому додатково визначають вміст сироваткового амілоїду А (САА) і, якщо рівень САА становить 237,18-262,56 нг/мл при рівні ТФР- $\beta_1$  в межах 2170,175-4693,55 пг/мл, діагностують I ступінь тяжкості, якщо рівень САА становить 262,57-355,74 нг/мл при рівні ТФР- $\beta_1$  в межах 5725,81-7976,19 пг/мл, діагностують II ступінь тяжкості, якщо рівень САА становить 355,75-967,21 нг/мл при рівні ТФР- $\beta_1$  в межах 7153,23-14428,60 пг/мл, діагностують III ступінь тяжкості, якщо рівень САА становить 154,74-237,17 нг/мл при рівні ТФР- $\beta_1$  в межах 15791,20-37527,60 пг/мл, діагностують IV ступінь тяжкості.

UA 120444 U



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме - пульмонології, та може бути використана для диференційної діагностики ступенів тяжкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).

5 Клінічні прояви ХОЗЛ варіабельні, обумовлені взаємодією складного спектру патологічних легеневих і системних ефектів. На етапах спостереження хворих на ХОЗЛ недостатньо оцінки лише клінічних симптомів та параметрів вентиляційної функції легень. Для ведення хворих на ХОЗЛ важливим є пошук біомаркерів, які б дозволили індивідуалізувати підхід до визначення тяжкості перебігу хвороби та вибору лікувальної тактики.

10 Більш наближеним до дійсної корисної моделі серед об'єктів аналогічного призначення за найбільшою кількістю істотних ознак є спосіб діагностики II і III ступенів порушення бронхіальної прохідності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в сполученні з артеріальною гіпертензією [патент України № 101250 МПК: G01 N33/48, опубл. 25.08.2015, Бюл. № 16], що включає визначення в сироватці крові концентрації ТФР- $\beta_1$ . Для діагностики II та III ступенів порушення при сполученні з артеріальною гіпертензією додатково визначають вміст матриксної металопротеази-9, хондроїтин-6-сульфатів і гепарансульфатів.

15 До недоліків відомого способу належить застосування у досить обмеженій категорії хворих на ХОЗЛ, тобто це мають бути хворі на ХОЗЛ з артеріальною гіпертензією та з II-III ступенем вентиляційних порушень, проте не всі хворі на ХОЗЛ мають супутню артеріальну гіпертензію, а також не враховуються III та IV ступені. У відомому способі діагностика тяжкості перебігу ХОЗЛ здійснюється за оцінкою фактора фіброзу та факторів деградації екстрацелюлярного матриксу. Для вибору тактики лікування хворих недостатньо визначення лише фактора фіброзу та факторів деградації екстрацелюлярного матриксу, адже вони враховують не всі ланки патогенезу ХОЗЛ.

20 В основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалити спосіб диференційної діагностики ступенів тяжкості перебігу ХОЗЛ шляхом додаткового визначення у хворих сироваткових рівнів маркера системного запалення САА, що значно спростило би проведення способу та дозволило би отримати найбільш достовірні та інформативні дані для індивідуалізації тактики ведення хворих відповідно до рівня тяжкості перебігу захворювання.

25 Поставлена задача вирішується тим, що в способі диференційної діагностики ступенів тяжкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, який включає загально-клінічні методи обстеження та визначення в сироватці крові концентрації трансформуючого фактора росту -  $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ), відповідно до корисної моделі, додатково визначають вміст сироваткового амілоїду А (САА), якщо рівень САА становить 237,18-262,56 нг/мл при рівні ТФР- $\beta_1$  в межах 2170,175-4693,55 пг/мл, діагностують I ступінь тяжкості, якщо рівень САА становить 262,57-355,74 нг/мл при рівні ТФР- $\beta_1$  в межах 5725,81-7976,19 пг/мл, діагностують II ступінь тяжкості, якщо рівень САА становить 355,75-967,21 нг/мл при рівні ТФР- $\beta_1$  в межах 7153,23-14428,60 пг/мл, діагностують III ступінь тяжкості, якщо рівень САА становить 154,74-237,17 нг/мл при рівні ТФР- $\beta_1$  в межах 15791,20-37527,60 пг/мл, діагностують IV ступінь тяжкості.

30 Рівень сироваткового амілоїду А (САА) при визначенні тяжкості ХОЗЛ вказує на виразність системного запалення та необхідність призначення або корекції протизапальної терапії. Перевагою САА, серед інших запальних маркерів, є те, що він продукується не тільки в печінці, але і безпосередньо в осередку запалення. Визначення підвищеного рівня САА, навіть у хворих з нетяжким перебігом, вказує на необхідність раннього призначення інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС), для зменшення частоти розвитку системних ефектів у хворих на ХОЗЛ та уповільнення процесу прогресування хвороби.

35 Використання маркера фіброзу ТФР- $\beta_1$  у сполученні із маркером системного запалення - САА, дозволяє отримати найбільш достовірні дані, для індивідуалізації тактики ведення хворих відповідно до рівня тяжкості перебігу захворювання.

40 Пропонований спосіб точний, інформативний, простий у використанні, швидкий у проведенні.

45 Спосіб диференційної діагностики ступенів тяжкості перебігу ХОЗЛ здійснюють наступним чином. Хворому на ХОЗЛ проводять загально-клінічні дослідження, включаючи спірометрію та забір крові. За даними спірометрії оцінюють рівень ОФВ<sub>1</sub> (об'єм форсованого видиху за першу секунду) до та після проби з бронхолітиком, який відображає ступінь вентиляційних порушень. Рівень ТФР- $\beta_1$  та САА досліджують в сироватці крові хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу. Сироватковий рівень маркера системного запалення САА визначають методом твердофазного імуоферментного аналізу, який ґрунтується на принципі сендвіча з використанням набору реагентів "Hycultbiotech" (Нідерланди). Сироватковий рівень маркера фіброзу ТФР- $\beta_1$  визначають методом імуоферментного аналізу за допомогою набору для кількісного визначення рівня ТФР- $\beta_1$  - "BMS249/4 BMS249/4TEN", "Human TGF- $\beta_1$ " (Bender Med

Systems GmbH, (Австрія)). Якщо рівень САА становить 237,18-262,56 нг/мл при рівні ТФР- $\beta_1$  в межах 2170,175-4693,55 пг/мл, діагностують I ступінь тяжкості, якщо рівень САА становить 262,57-355,74 нг/мл при рівні ТФР- $\beta_1$  в межах 5725,81-7976,19 пг/мл, діагностують II ступінь тяжкості, якщо рівень САА становить 355,75-967,21 нг/мл при рівні ТФР- $\beta_1$ , в межах 7153,23-14428,60 пг/мл, діагностують III ступінь тяжкості, якщо рівень САА становить 154,74-237,17 нг/мл при рівні ТФР- $\beta_1$  в межах 15791,20-37527,60 пг/мл, діагностують IV ступінь тяжкості.

При аналізі даних було отримано наступний розподіл рівнів маркерів запалення та фіброзу у залежності від ступенів тяжкості ХОЗЛ (табл.).

Таблиця

Рівні досліджуваних маркерів у залежності від ступенів тяжкості ХОЗЛ

Ступінь тяжкості ХОЗЛ	Рівні маркерів (Ме[25 %-75 %])	
	САА, нг/мл	ТФР- $\beta_1$ , пг/мл
I	237,18-262,56	2170,175-4693,55
II	262,57-355,74	5725,81-7976,19
III	355,75-967,21	7153,23-14428,60
IV	154,74-237,17	15791,20-37527,60
контрольна група	163,93-200,97	2267,7-2976,20

У хворих з II-III ступенем вентиляційних порушень активується системний запальний процес, а у хворих з IV ступенем вентиляційних порушень - запальні процеси затухають. Процеси фіброзування поступово наростають від I до IV ступеня тяжкості ХОЗЛ. Доказом цьому є те, що рівні САА та ТФР- $\beta_1$  були пов'язані між собою зворотним кореляційним зв'язком ( $r=-0,498$ ,  $p=0,012$ ).

Таким чином, ознакою найтяжчого перебігу ХОЗЛ є посилення процесів фіброзування, на тлі різкого послаблення процесу запалення. За результатами дослідження, при пограничних значеннях ОФВ<sub>1</sub> (між II та III, а також III та IV ступенями вентиляційних порушень) більш високий рівень ТФР- $\beta_1$  та більш низький рівень САА будуть вказувати на тяжкий перебіг ХОЗЛ. В залежності від цього і підбір терапії для хворого буде відрізнятися за ступенями тяжкості.

## Приклад

Хворий Н., 59 років, на момент огляду скаржився на задишку при помірному фізичному навантаженні та кашель з виділенням невеликої кількості слизового харкотиння, переважно зранку. Курить протягом 40 років. Діагноз ХОЗЛ був встановлений 3 роки тому. Згідно з результатами спірографічного дослідження до проведення фармакологічної проби рівень ОФВ<sub>1</sub> становить 47,2 % належн., рівень ФЖЄЛ - 98,9 % належн., співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ=0,36; після прийому 400 мг салбутамолу показники становлять 53,8 % належн., 101,2 % та 0,39 відповідно; зворотність бронхіальної обструкції складає 6,6 %. Сироватковий рівень САА становив 607,35 нг/мл, а рівень ТФР- $\beta_1$ -14291,2 пг/мл. Клінічний діагноз: хронічне обструктивне захворювання легень клінічна група D, II ступінь вентиляційних порушень. Рівні ТФР- $\beta_1$  та САА - вказують на ХОЗЛ III ступеня тяжкості у цього хворого. Хворому була призначена терапія відповідно до III ступеня тяжкості згідно Наказу МОЗ 555, тобто ІГКС та бета-2 агоністи тривалої дії. Хворому був призначений комбінований препарат, до складу якого входять флутиказону пропіонат (500 мкг) та сальметерол (50 мкг) по 1 інгаляційній дозі двічі на добу. При повторному візиті (через три місяці) сироватковий рівень САА становив 346,54 нг/мл, а рівень ТФР- $\beta_1$ -10773,82 пг/мл. За три місяці у хворого суттєво знизився рівень САА, рівень ТФР- $\beta_1$  знизився незначно. Отже, призначена терапія сприятливо вплинуло на стан хворого та подальший перебіг ХОЗЛ.

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб диференційної діагностики ступенів тяжкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, який включає загальноклінічні методи обстеження та визначення в сироватці крові концентрації трансформуючого фактора росту -  $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ), який **відрізняється** тим, що додатково визначають вміст сироваткового амілоїду А (САА) і, якщо рівень САА становить 237,18-262,56 нг/мл при рівні ТФР- $\beta_1$  в межах 2170,175-4693,55 пг/мл, діагностують I ступінь тяжкості, якщо рівень САА становить 262,57-355,74 нг/мл при рівні ТФР- $\beta_1$  в межах 5725,81-7976,19 пг/мл, діагностують II ступінь тяжкості, якщо рівень САА становить 355,75-967,21 нг/мл при рівні ТФР- $\beta_1$  в межах 7153,23-14428,60 пг/мл, діагностують III ступінь тяжкості,

якщо рівень САА становить 154,74-237,17 нг/мл при рівні ТФР- $\beta_1$  в межах 15791,20-37527,60 пг/мл, діагностують IV ступінь тяжкості.

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

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