



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119906** (13) **U**
(51) МПК

A61B 5/145 (2006.01)

G01N 33/48 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2017 04693	(72) Винахідник(и): Мельник Олег Григорович (UA), Капустник Валерій Андрійович (UA), Андросов Євген Дмитрович (UA)
(22) Дата подання заявки: 15.05.2017	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.10.2017	(74) Представник: Голданська Анна Вадимівна
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2017, Бюл.№ 19	

(54) СПОСІБ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ПРОФЕСІЙНОЇ ПИЛОВОЇ ПАТОЛОГІЇ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ СИСТЕМИ В РОБІТНИКІВ ЛИВАРНОГО ВИРОБНИЦТВА

(57) Реферат:

Спосіб діагностики професійної пилової патології бронхолегеневої системи в робітників ливарного виробництва включає оцінку цитокінового профілю сироватки крові шляхом визначення рівнів інтерлейкінів ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-8, фактора некрозу пухлин- α та інтерферону- γ . Для ранньої діагностики професійної пилової патології бронхолегеневої системи в робітників ливарного виробництва вимірюють інтенсивність люмінол-залежної індукованої біохемілюмінесценції проби крові й, якщо в порівнянні з контролем вона знижена на 34,67-20,53 % діагностують пневмокониоз, а якщо збільшена на 68,67-84,67 % - хронічний пиловий бронхіт.

UA 119906 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до пульмонології, професійної патології й клінічної біохімії, та може бути використана для ранньої діагностики пилових захворювань бронхолегеневої системи (БЛС).

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана з продовженням зростання професійної захворюваності, зокрема пилової бронхолегеневої патології в працівників ливарних цехів машинобудівної промисловості й особливо - пневмоконіозу (ПКЗ) і хронічного пилового бронхіту (ХПБ), які супроводжуються запальними процесами й прогресуванням ендогенної інтоксикації. Нез'ясованість патогенетичних ланок захворювань БЛС пилової етіології, особливостей їх перебігу й клінічної картини часто призводять до помилок при їх діагностиці, особливо на ранніх стадіях, коли суб'єктивна й об'єктивна симптоматики незначні. Тому доцільними є розробки способів діагностики саме ранніх стадій цих захворювань.

Відомий спосіб діагностики бронхолегеневої патології в робітників ливарного виробництва шляхом використання рентгенологічного методу [Розенштраух Л.С. Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания / Л.С. Розенштраух, Н.И. Рыбакова, М.Г. Виннер. - М., 1987. - 572 с.].

Однак, при стандартній рентгенографії легень виявляється дисемінований легеневий процес вузликowego і/або інтерстиціального характеру. Фіброзні зміни, що виникають в легенях під впливом різного пилу, є вже незворотними, тому рентгенологічний метод не може бути інструментом ранньої діагностики пилової патології.

Відомий також спосіб ранньої діагностики патології БЛС з використанням імунологічних змін у пацієнтів з пиловими хворобами легень, згідно з яким, дослідження ведучих медіаторів запалення дозволяє уточнити особливості цитокинової продукції у хворих на ХПБ [Косов А.И. Клинические и иммунологические проявления хронической обструктивной болезни лёгких и пылевых заболеваний органов дыхания: Дис. ... докт. мед. наук: 14.00.43 / А.И. Косов. - Самара, 2008. - 190 с.].

Однак, у даному способі показники імунологічних змін виявлені вже при запаленні й лише в хворих на ХПБ, вони не є специфічними для пилової етіології в робітників ливарного виробництва машинобудівної промисловості, а також їм не надані граничні кількісні критерії, що не дозволяє виконати диференційну діагностику поміж ПКЗ і ХПБ.

Існує також спосіб діагностики професійної пилової патології БЛС у робітників ливарного виробництва шляхом визначення рівнів інтерлейкінів (ІЛ) ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-8, фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) та інтерферону- γ (ІНФ- γ), які порівнюють з контролем, і якщо вміст ІЛ-1 β та ФНП- α знижений на 59 % та 39 % відповідно, а ІЛ-4, ІЛ-8 та ІНФ- γ підвищений на 260 %, 101 % та 12 % відповідно, діагностують ПКЗ, а якщо концентрація ІЛ-1 β знижена на 77 %, а ІЛ-4, ІЛ-8, ІНФ- γ та ФНП- α підвищена на 19 %, 186 %, 135 % та 69 % відповідно, діагностують ХПБ [Патент України на корисну модель № 79790. МПК А61В 5/145, G01N 33/48. Спосіб діагностики професійної пилової патології бронхолегеневої системи в робітників ливарного виробництва. Опубл. 25.04.2013, бюл. № 8].

Даний спосіб діагностики професійної пилової патології БЛС у робітників ливарного виробництва є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю й результатом, який може бути досягнутий, тому його вибрано за прототип.

До недоліків прототипу належить те, що в ньому я критеріально-значимі показники використовуються аж п'ять, причому лише ті, що характеризують порушення імунологічних процесів при запаленні, які виникають за часом не відразу. Щодо механізму пошкодження й подальшого фіброзування легеневої тканини при ПКЗ, то як відомо, лише третій етап його передбачає активацію секреції альвеолярними макрофагами й клітинами альвеолярного епітелію прозапальних цитокінів і хемокінів, що призводить до хемотаксису поліморфноядерних лейкоцитів і макрофагів з легеневих капілярів в альвеолярний простір та утворення активних форм кисню, а четвертий - стимуляцію секреції альвеолярними макрофагами й клітинами альвеолярного епітелію факторів росту фібробластів і факторів, що сприяють активації синтезу колагену. Доведено, що ІЛ-1, ІЛ-4 й ФНП- α приймають участь у механізмі утворення фіброзної тканини. Що стосується ХПБ, то в початковій фазі його виявляється порушення мукоциліарного апарату, що призводить до зміни нормального функціонування ескалаторного механізму дренажної функції бронхів і розвитку ендобронхіту. І тільки наступним етапом розвитку ХПБ є фаза розгорнутого запалення, коли крізь систему капілярного русла виходять вода, солі, фібриноген, імунні білки, які проникають у міжклітинний простір і викликають інфільтрацію й набряк. У разі активної інфільтрації лейкоцитами загибель останніх супроводжується продукцією великої кількості лізосомних протеаз із потужним пошкоджуючим потенціалом. Це призводить до некрозу та загибелі миготливого епітелію, збільшення кількості інфікованого бронхіального секрету. А показники, що запропоновані в прототипі (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-8, ІНФ- γ й

ФНП- α), як раз і є ведучими медіаторами запалення. При цьому зниження ІЛ-1 β у досліджуваних хворих є важливим діагностичним критерієм саме хронічного перебігу запального процесу в БЛС як при ПКЗ, так і в більшій мірі при ХПБ, а ІНФ- γ - це маркер також підгострого й хронічного запалення. Крім цього, що стосується змін імунoglobulinового профілю сироватки крові при ПКЗ і ХПБ, то вони в абсолютній більшості односпрямовані, що утруднює диференціальну діагностику між досліджуваними патологічними станами. І тільки вміст ФНП- α зменшується при ПКЗ і збільшується при ХПБ. Однак, як відомо, ФНП- α вивільняється активованими макрофагами й приймає участь уже в механізмі утворення фіброзної тканини (як прозапальний фіброгенний цитокін він продукує фібронектин - стимулятор росту мезенхімальних клітин). Нарешті, проведення зазначених у прототипі імунологічних досліджень спряжено зі значними витратами коштів і часу.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення відомого способу діагностики професійної пилової патології БЛС у робітників ливарного виробництва, внаслідок цього прискорення надання останнім своєчасної медичної допомоги.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, що включає визначення п'яти показників, які характеризують цитокіновий профіль сироватки крові (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-8, ФНП- α та ІНФ- γ), згідно з корисною моделлю, для ранньої діагностики захворювань БЛС використовують величину виміру інтенсивності люмінол-залежної індукованої біохемілюмінесценції (Лзі БХЛ) сироватки крові хворих на ПКЗ і ХПБ і, якщо в порівнянні з контролем вона знижена на 34,67-20,53 % діагностують пневмоконіоз, а якщо збільшена на 68,67-84,67 % - хронічний пиловий бронхіт.

Технічний ефект корисної моделі базується на вперше встановленій в експериментальних умовах і потім підтвердженій в клініці закономірності, що вимір інтенсивності Лзі БХЛ сироватки крові хворих на ПКЗ і ХПБ дозволяє здійснити ранню діагностику найбільш поширених захворювань БЛС. Так, з механізму пошкодження легеневої тканини при ПКЗ відомо, що вже перший його етап включає порушення ліпідної структури мембран легневих клітин і вивільнення внутрішньоклітинних ферментів у результаті прямої цитотоксичної дії пилу, а другий - активацію окислювальних процесів в альвеолярних макрофагах, утворення активних форм кисню й пригнічення антиоксидантної системи захисту, порушення перекисного окислення ліпідів і білків. Патогенез ХПБ включає поперед усього ураження верхніх дихальних шляхів з порушенням структури клітин слизової оболонки трахеобронхіального дерева незворотного характеру в разі тривалого впливу пилу.

Крім цього було встановлено, що ПКЗ і ХПБ у працівників ливарного виробництва характеризувалися підвищенням окисної модифікації білків крові й ендогенної інтоксикації, зміною структурно-функціональних властивостей клітинних мембран, що підтверджувалося збільшенням рівня карбонільних груп окисно-модифікованих білків і середньомолекулярних пептидів. У той же час, ХПБ на відміну від ПКЗ, характеризувався збільшенням метаболітів перекисного окислення ліпідів - дієнів і ТБК-активних продуктів. При ПКЗ, порівняно з ХПБ, формувався більш напружений адаптивний стан з початковими ознаками виснаження захисно-компенсаторних механізмів, що підтверджувалося менш виразним збільшенням кортикотропіну, кортизолу, серотоніну, ГАМК і суттєвим зменшенням інтенсивності БХЛ сироватки крові. При ХПБ стан організму більш спрямований на збереження стабільних параметрів гомеостазу й підвищення функціональних резервів адаптаційної системи.

Відомо, що біохемілюмінесцентний метод є високочутливим, дозволяє реєструвати первинні процеси, що відбуваються на молекулярному рівні під впливом того чи іншого шкідливого фактора, накопичення перекисних сполук, гідроперекисів, вільних радикалів у біологічних субстратах. Усе вищезазначене й дозволяє розглядати лабораторно-діагностичний метод реєстрації інтенсивності надслабкої Лзі БХЛ сироватки крові як високоспецифічний інформативний показник й донозологічну патогенетичну діагностику досліджуваних найбільш поширених професійних пилових захворювань БЛС. Раніше цей метод з метою діагностики останніх не використовувався.

Спосіб виконують наступним чином. Визначають інтенсивність Лзі БХЛ сироватки крові досліджуваного, порівнюють її з контролем і, якщо вона знижена на 34,67-20,53 % діагностують ПКЗ, а якщо збільшена на 68,67-84,67 % - ХПБ.

Ефективність способу встановлена експериментально. Проведено дослідження 193 хворих на бронхолегеневу патологію пилової етіології. Першу групу становили 120 хворих на ПКЗ, у 55 з яких спостерігалися запально-дегенеративні зміни, а в 65 - фіброз. Другу групу становили 73 хворих на ХПБ, в 25 з яких визначали доброякісний необструктивний ендобронхіт; у 24 - помірно виражений бронхіт; у 24 - ускладнені форми тяжкого перебігу ХПБ. Третю групу (контрольну) склали 80 умовно-здорових осіб (інженерно-технічні працівники, серед яких 35 жінок і 45

чоловіків, які не мали контакту з промисловими факторами виробництва, вірогідно не відрізнялися за статтю й віком від пацієнтів).

5 Фізіологічні рівні інтенсивності ЛЗІ БХЛ сироватки крові, тобто в контрольній групі, знаходилися в інтервалі від 598 імп/с до 905 імп/с. Тому, діапазон інтенсивності БХЛ контрольної групи можна було визначити в межах (600-900) імп/с, середня інтенсивність якого становить 750 імп/с.

Дослідження інтенсивності ЛЗІ БХЛ сироватки крові хворих на ПКЗ виявило інтервал її коливання в межах (490-596) імп/с.

10 Зниження інтенсивності ЛЗІ БХЛ при ПКЗ свідчить, перш за все, про недостатність утворення в організмі активних форм кисню й вільних радикалів фагоцитуючими клітинами, що може спровокувати хронізацію захворювання. Крім цього доведено, що активні форми кисню відіграють активну роль на початкових етапах внутрішньоклітинної сигналізації, яка є багатокomпонентною системою передавання сигналу в клітинне ядро, та отримала назву редокс-сигналізації за початковим ланцюгом, чутливим до зміни рівня вільнорадикального окислення. Тому, одним з наслідків інгібування редокс-сигналізації й опосередкованого
15 передавання сигналу є дезактивація ядерних факторів транскрипції, що приймають безпосередню участь в активації генів, що кодують різні захисні системи, зокрема, антиоксидантну, простагландинову й інші. Наслідком такого ланцюга подій є, як правило, зниження резистентності організму при адаптації до дії негативних факторів зовнішнього середовища. Крім цього виявлене зниження досліджуваного показника свідчило про розбалансування регуляторних систем організму, зниження енергетичних процесів і розвиток ендогенної інтоксикації.

Дослідження інтенсивності ЛЗІ БХЛ сироватки крові хворих на ХПБ виявило інтервал її коливання в межах (1265-1385) імп/с.

25 Підвищення рівня інтенсивності ЛЗІ БХЛ у хворих на ХПБ, навпаки, свідчить, по-перше, про розгортання процесів вільнорадикального окислення та його пошкоджуючий вплив на тканини, по-друге, про ініціацію редокс-сигналізації з наступним підвищенням резервів в адаптаційній системі, по-третє, про посилення в організмі вільнорадикальних процесів на тлі зменшення антиоксидантних ресурсів і розвиток ендогенної інтоксикації.

30 Отже, величина досліджуваного показника зменшувалася в пацієнтів I групи (на 34,67-20,53 %) і, навпаки, збільшувалася в хворих II групи (на 68,67-84,67 %), що й може мати важливе диференціальне діагностичне значення.

35 Проведений аналіз та узагальнення отриманих результатів свідчать про досягнення поставленої мети й вирішення задачі корисної моделі: з позицій профпатології обґрунтована можливість застосування біохемілюмінесцентного методу дослідження для швидкого й високоточного визначення природи найбільш поширених пилових захворювань БЛС, яка обумовлена, у першу чергу тим, що ЛЗІ БХЛ сироватки крові відображує останню через систему оцінки окисно-відновлювальних процесів, пов'язаних з накопиченням низькомолекулярних продуктів вільнорадикального окислення.

40 Таким чином, заявлений спосіб діагностики професійної пилової патології БЛС у робітників ливарного виробництва має суттєві переваги стосовно прототипу. Він не потребує дефіцитних і дорогих реактивів та обладнання, а також значних витрат часу. Заявлений спосіб сприяє високій інформативності щодо диференціальної діагностики ПКЗ і ХПБ, причому в більш ранні терміни розвитку останніх, а тому є корисним для медицини й може бути рекомендований для широкого впровадження в практику роботи лікарів профпатологів і пульмонологів, профільних центрів і науково-дослідних інститутів з метою своєчасного надання пацієнтам відповідної медичної допомоги.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

50 Спосіб ранньої діагностики професійної пилової патології бронхолегеневої системи в робітників ливарного виробництва, що включає оцінку цитокинового профілю сироватки крові шляхом визначення рівнів інтерлейкінів ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-8, фактора некрозу пухлин- α та інтерферону- γ , який
55 **відрізняється** тим, що для ранньої діагностики професійної пилової патології бронхолегеневої системи в робітників ливарного виробництва вимірюють інтенсивність люмінол-залежної індукованої біохемілюмінесценції проби крові й, якщо в порівнянні з контролем вона знижена на 34,67-20,53 % діагностують пневмоконіоз, а якщо збільшена на 68,67-84,67 % - хронічний пиловий бронхіт.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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

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