



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115608** (13) **C2**
(51) МПК**A61B 5/08** (2006.01)**A61B 5/091** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2016 01447**
(22) Дата подання заявки: **18.02.2016**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **27.11.2017**
(41) Публікація відомостей про заявку: **28.08.2017, Бюл.№ 16**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **27.11.2017, Бюл.№ 22**

(72) Винахідник(и):
**Фещенко Юрій Іванович (UA),
Яшина Людмила Олександрівна (UA),
Опімах Світлана Генріхівна (UA),
Назаренко Ксенія Володимирівна (UA),
Ігнат'єва Вікторія Ігорівна (UA),
Полянська Марина Олександрівна (UA),
Зволь Інна Володимирівна (UA),
Москаленко Світлана Михайлівна (UA)**

(73) Власник(и):
**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ
ФТІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",
вул. М. Амосова, 10, м. Київ, 03680 (UA)**

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
UA 92002 U, 25.07.2014
О значении капнометрического исследования при обследовании курящих лиц и больных с начальными проявлениями хронической обструктивной болезни легких/ П.В. Стручков, О.Е. Борисова, А.В. Иванушкина и др. // Пульмонология. – 2015. – № 2. – Том 25. – С.167-174
Яшина Л.О. Возможности оценки вентиляционной функции легень та газообміну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у клінічній практиці / Л.О. Яшина, С.Г. Опімах // АСТМА ТА АЛЕРГІЯ. – 2014. – № 4. – С. 8-12
Опімах С.Г. Оцінка легеневої вентиляції у хворих на бронхіальну астму з неконтрольованим перебігом / С.Г. Опімах // АСТМА ТА АЛЕРГІЯ. – 2014. – № 1. – С. 8-12
Distinguishing pulmonary hypertension in interstitial lung disease by ventilation and perfusion defects measured by cardiopulmonary exercise testing / H.F. Armstrong, W. Thirapatarapong, N.E. Dussault, M.N. Bartels // Respiration. – 2013. – No. 5. – Vol. 86. – P. 407-413
Automated quantitative analysis of capnogram shape for COPD-normal and COPD-CHF classification / R.J. Mieloszyk, G.C. Vergheze, K. Deitch et al. // IEEE Trans Biomed Eng. – 2014 Dec. – No. 12. – Vol. 61. – P. 2882-2890
Krauss B. Capnography for procedural sedation and analgesia in the emergency department / B. Krauss, D.R. Hess // Ann Emerg Med. – 2007 Aug. – No. 2. – Vol. 50. – P. 172-181
Mixed-expired and end-tidal CO2 distinguish between ventilation and perfusion defects during exercise testing in patients with lung and heart diseases / Hansen JE, Ulubay G, Chow BF et al. // Chest. – 2007 Sep. – No. 3. – Vol. 132. – P. 977-983
Calculation of physiologic dead space: comparison of ventilator volumetric capnography to measurements by metabolic analyzer and volumetric CO2 monitor / M.S. Siobal, H. Ong, J. Valdes, J. Tang // Respir Care. – 2013 Jul. – No. 7. – Vol. 58. – P. 1143-1151

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ОБСТРУКЦІЇ ДРІБНИХ БРОНХІВ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ**(57) Реферат:**

UA 115608 C2

Винахід належить до медицини, а саме стосується пульмонології, і може бути застосований для діагностики обструкції дрібних бронхів у хворих на бронхіальну астму. Згідно зі способом проводять капнометрію та при значенні парціального тиску CO_2 наприкінці видиху (PETCO_2) понад 4,50 кПа з одночасним підвищенням середнього парціального тиску CO_2 протягом видиху (PECO_2) понад 3,07 кПа діагностують обструкцію дрібних бронхів.

Винахід належить до галузі медицини, а саме пульмонології, і може бути застосований для діагностики обструкції дрібних бронхів у хворих на бронхіальну астму (БА).

Астма - гетерогенне захворювання, яке характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів. При БА запальний процес може уражати будь-які ділянки бронхіального дерева від центральних до периферичних, в тому числі дистальні або дрібні (діаметром менше 2 мм) бронхи. Патологія дрібних бронхів, а саме їх обструкція та обмеження повітряного потоку в них, обумовлює тяжкий неконтрольований перебіг БА, що погано відповідає на стандартну терапію. Тяжка астма є особливою проблемою як для лікарів, так і для пацієнтів, членів їхніх сімей, суспільства в цілому та асоціюється з високим ризиком тяжких, загрозливих для життя загострень і високою смертністю (Фещенко Ю.І. Оновлені 2014 року міжнародні документи по веденню хворих на бронхіальну астму / Ю.І. Фещенко // Здоров'я України. - 2014. - № 4 (28). - С. 6-7). Для лікування цієї категорії хворих створюють нові форми інгаляційних лікарських засобів та доставкових пристроїв, та розробляють способи їх застосування (Scichilone, N. Small airways in asthma / N. Scichilone // Euror. Respir. News. - 2013. - Vol. 81. - P. 71-79).

Оцінка обструкції дрібних бронхів при БА вкрай складна, адже регіон дихальних шляхів дрібного калібру відносно недосяжний для функціонального обстеження. На даний момент в клінічній практиці відсутні методи оцінки обструкції дрібних бронхів, які б мали чіткі діагностичні критерії (Small airway disease in asthma and COPD / M. van den Berge [et al.] // Chest. - 2011. - Vol. 139 (2). - P. 412-423).

Відомий спосіб діагностики обструкції дрібних бронхів, якій полягає у визначенні обмеження повітряного потоку на рівні дрібних бронхів шляхом проведення спірометрії (Standardisation of spirometry / M. R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco [et al.] // Eur. Respir. J. - 2005. - Vol. 26. - P. 319-338).

Спосіб здійснюють таким чином. Під час процедури спірометрії пацієнт закриває ніс кліпсою та дихає через загубник пневмотахометра. Після рівномірного дихання (3-4 дихальних об'ємів) пацієнт робить потужний максимальний вдих і різкий видих. Видих повинен тривати не менше 6 секунд або до досягнення плато. Необхідно зробити щонайменше 3 відтворюваних спроби (але не більше 8) і вибрати найбільшу з них для інтерпретації даних (Standardisation of spirometry / M. R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco [et al.] // Eur. Respir. J. - 2005. - Vol. 26. - P. 319-338). Критерієм обструкції дрібних бронхів є зменшення максимальної миттєвої об'ємної швидкості форсованого видиху на рівні 25, 50, 75 % життєвої ємності легень, що залишилася до кінця видиху (MEF25, MEF50, MEF75, maximal instantaneous forced expiratory flow where 25 %, 50 %, 75 % of the FVC remains to be expired) зі значенням MEF75 нижчим, ніж 50 % від належних величин (Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society / No authors listed // Am. Rev. Respir. Dis. - 1991. Vol. 144 (5). - P. 1202-1218).

Але недоліками відомого способу є:

- показники MEF25, MEF50 та MEF75 не можна інтерпретувати у хворих з порушеною життєвою ємністю легень (а при обструкції дрібних бронхів життєва ємність легень зазвичай знижується);

- маневр форсованої спірометрії супроводжується компресією альвеолярного газу та зменшенням об'єму легень, а також звуженням калібру дихальних шляхів, що вносить похибку у значення MEF25, MEF50 та MEF75;

- неповний експіраторний маневр супроводжується значною переоцінкою показників MEF25, MEF50 та MEF75;

- недостатня відтворюваність вимірювань, особливо якщо пацієнт виконує субмаксимальний експіраторний маневр (коливання коефіцієнта варіації для показників MEF сягає 27-89 %) (Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society / P. H. Quanjer [et al.] // Eur. Respir. J. Suppl. - 1993. - Vol. 16. - P. 5-40);

- складність проведення, результат залежить від розуміння інструкцій, зусиль, мотивації та співпраці пацієнта з дослідником;

- незадовільна переносимість процедури у хворих на БА - у деяких пацієнтів повторні маневри форсованого видиху можуть спровокувати бронхоспазм (Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society / No authors listed // Am. Rev. Respir. Dis. - 1991. - Vol. 144 (5). - P. 1202-1218).

В основу винаходу поставлено задачу удосконалити спосіб діагностики обструкції дрібних бронхів у хворих на бронхіальну астму, в якому шляхом визначення парціального тиску CO₂ наприкінці видиху, кПа (PETCO₂, end-tidal CO₂ pressure, kPa) та середнього парціального тиску CO₂ протягом видиху, кПа (PECO₂, expired CO₂ pressure, kPa) досягається підвищення точності

діагностики, покращується переносимість діагностичної процедури та зменшується складність її проведення.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі діагностики обструкції дрібних бронхів у хворих на бронхіальну астму, який полягає у визначенні обмеження повітряного потоку на рівні дрібних бронхів, згідно з винаходом, визначають парціальний тиск CO_2 наприкінці видиху та середній парціальний тиск CO_2 протягом видиху, і при значенні парціального тиску CO_2 наприкінці видиху понад 4,50 кПа з одночасним підвищенням середнього парціального тиску CO_2 протягом видиху понад 3,07 кПа - діагностують обструкцію дрібних бронхів.

Спосіб здійснюють наступним чином.

Процедуру капнометрії, тобто визначення парціального тиску CO_2 наприкінці видиху (PETCO_2) та середнього парціального тиску CO_2 протягом видиху (PECO_2) проводять на комплекті для дослідження кардіореспіраторної системи "Oxycan Pro" фірми "Cardinal Health" (Німеччина). Пацієнт спокійно дихає атмосферним повітрям через загубник з носовою кліпсою в положенні сидячи для того, щоб весь потік повітря, що вдихається або видихається, проходив через аналізатор і протягом 3 хвилин записуються дані капнометрії. Капнометр реєструє, відображає та зберігає в базі приладу середню величину парціального тиску CO_2 наприкінці видиху та середню величину середнього парціального тиску CO_2 протягом видиху кожних із чотирьох послідовних дихальних циклів (Evaluation of capnography using a genetic algorithm to predict PaCO_2 / M. Engoren [et al.] // Chest. - 2005. - Vol. 127. - P. 579-584). Обмеження повітряного потоку на рівні дрібних бронхів призводить до порушення легеневої вентиляції і накопичення CO_2 в альвеолах, яке впливає на вміст CO_2 у повітрі, що видихує хворий. І при значенні парціального тиску CO_2 наприкінці видиху (PETCO_2) понад 4,50 кПа з одночасним підвищенням середнього парціального тиску CO_2 протягом видиху (PECO_2) понад 3,07 кПа діагностують обструкцію дрібних бронхів.

Процедура капнометрії є простою (повітря, що видихує пацієнт, скеровується із дихальних шляхів безпосередньо в аналізатор), фізіологічною (не потребує виконання складних маневрів), не залежить від фізичних можливостей хворого, розуміння інструкцій, зусиль, мотивації та співпраці пацієнта з дослідником, не має протипоказань та добре переноситься хворими. Методика капнометрії не потребує обладнання високої вартості. Капнометр є складовим модулем багатьох сучасних спірометричних, ергометричних, полісомнографічних систем та систем моніторингу в палатах інтенсивної терапії. Застосування інфрачервоного датчика не потребує додаткових витратних матеріалів, результати вимірювання відображуються на моніторі приладу в режимі реального часу.

Точність капнометрії контролюється за допомогою калібрування апарата газовою сумішшю, що містить 5,85 об'ємних відсотків CO_2 та 15 об'ємних відсотків кисню в азоті, що надається виробником обладнання. Відтворюваність вимірювань методики капнометрії у хворих на БА є задовільною і складає від 1,9 до 4,8 % (Ішук, С.Г. Характеристика капнометрії як методу діагностики порушень газообміну у хворих на ХОЗЛ / С.Г. Ішук // Астма та алергія. - 2012. - № 3. - С. 28-33).

Наводимо конкретний приклад здійснення способу.

Хвора І., 60 років, амбулаторна карта № 12586, знаходилась на амбулаторному лікуванні у відділенні диференційної діагностики туберкульозу та неспецифічних захворювань легень ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України" з приводу загострення бронхіальної астми. Була прийнята зі скаргами на напади ядухи, в тому числі в нічні години, задишку при фізичному навантаженні, сухий кашель, свистяче дихання. Хворіє протягом 14 років, захворювання перебігає з частими загостреннями, а стандартна терапія не дозволяє досягти контролю над симптомами БА.

При огляді загальний стан задовільний. Шкіра та слизові оболонки бліді, без висипань. В легенях дихання послаблене везикулярне, при аускультатії прослуховуються розсіяні сухі хрипи справа та зліва. Тони серця звучні, ритмічні. Дослідження функції зовнішнього дихання виявило вентиляційні порушення по обструктивному типу (об'єм форсованого видиху за першу секунду, FEV_1 , 62,4 %), зворотність бронхообструкції складала 14,3 %, а показники прохідності дрібних бронхів становили: $\text{MEF}_{25-22,7}$ %, $\text{MEF}_{50-30,5}$ % та $\text{MEF}_{75-40,9}$ % від повинних величин.

При проведенні капнометрії за способом, що заявляється, встановлено, що парціальний тиск CO_2 наприкінці видиху (PETCO_2) становить 5,74 кПа, а середній парціальний тиск CO_2 протягом видиху (PECO_2) - 3,64 кПа.

Таким чином, у хворої на БА виявлені клінічні ознаки бронхіальної обструкції та обмеження повітряного потоку на рівні дрібних бронхів (свистячі хрипи при аускультатії легень), які були підтверджені як за допомогою спірометрії (за способом-прототипом), так і за даними капнометрії

(за способом, що заявляється): збільшення $PETCO_2$ понад 4,50 кПа та збільшення $PECO_2$ понад 3,07 кПа - підтверджує наявність обструкції дрібних бронхів.

Запропонований спосіб був застосований при обстеженні 30 хворих на бронхіальну астму, яким проводилися спірометрія та капнометрія (визначення парціального тиску CO_2 наприкінці видиху та середнього парціального тиску CO_2 протягом видиху).

Хворі були розподілені на 2 групи - з обструкцією дрібних бронхів ($MEF75 < 50\%$ від належних величин) та без такої, після чого був проведений аналіз результатів капнометрії щодо обраних показників (таблицю).

Таблиця

Результати спірометрії та капнометрії у хворих залежно від наявності обструкції дрібних бронхів ($M \pm m$)

Показники	Хворі з $MEF75 < 50\%$, (n=14)	Хворі з $MEF75 > 50\%$, (n=16)	t-критерій	p-значення
$MEF75, \%$	$35,8 \pm 2,1$	$66,7 \pm 3,4$	7,64	$< 0,0001^*$
$MEF50, \%$	$25,5 \pm 2,0$	$39,1 \pm 2,5$	4,26	$0,0002^*$
$MEF25, \%$	$17,3 \pm 2,4$	$25,8 \pm 2,4$	2,48	$0,021^*$
$PETCO_2, \text{кПа } M \pm m$	$4,78 \pm 0,14$	$4,30 \pm 0,10$	3,02	$0,0053^*$
$PETCO_2, \text{кПа}$ 95 % ДІ [#]	4,51-5,06	4,10±4,49	-	-
$PECO_2, \text{кПа}$	$3,29 \pm 0,10$	$2,85 \pm 0,11$	2,75	$0,0104^*$
$PECO_2, \text{кПа}$ 95 % ДІ [#]	3,11-3,47	2,64-3,05	-	-

Примітки:

1. * - статистично достовірна різниця показників;

2. # - 95 % довірчий інтервал.

Значення $PETCO_2$ (парціального тиску CO_2 наприкінці видиху), у хворих з обструкцією дрібних бронхів є статистично достовірно більшим, ніж у хворих без обструкції - ($4,78 \pm 0,14$) та ($4,30 \pm 0,10$) кПа відповідно, $p < 0,05$. У хворих з обструкцією дрібних бронхів також має місце збільшення $PECO_2$, тобто значення середнього парціального тиску CO_2 протягом видиху до ($3,29 \pm 0,10$) кПа, в той час як у хворих без порушень прохідності дрібних бронхів цей показник складав ($2,85 \pm 0,11$) кПа, $p < 0,05$.

95 % довірчі інтервали показників $PETCO_2$ та $PECO_2$ між групами також не перетиналися, що свідчить про статистичну достовірність відмінностей показників, а також про те, що 95 % результатів обстежень хворих у генеральній сукупності має перебувати у заданих інтервалах, які відповідають покладеним в основу винаходу критеріям.

Були вираховані характеристики капнометрії як діагностичного тесту обструкції дрібних бронхів за допомогою побудови "латинського квадрата" або чотирипільної таблиці (Москаленко, В.Ф. Методологія діагностики та доказовий підхід або доказова діагностика / В.Ф. Москаленко, О.Г. Пузанова // Therapia. Український медичний вісник. - 2011. - № 6. - С. 20-26). Обрахунки були проведені для всіх показників $PETCO_2$ (4,50 кПа) та $PECO_2$ (3,06; 3,07; 3,08; 3,09 та 3,10 кПа), що виходять за межі вказаних у таблиці 95 % довірчих інтервалів цих параметрів. В результаті встановлено, що саме при збільшенні $PETCO_2$ понад 4,50 кПа та збільшенні $PECO_2$ понад 3,07 кПа характеристики тесту є найоптимальнішими: точність тесту складає 86,7 %, чутливість - 78,6 %, специфічність - 93,7 %. Для діагностичних тестів не існує мінімально необхідної величини чутливості або специфічності, але тести, чутливість і специфічність яких не досягають 50 %, є неприйнятними в клінічній практиці (Wang, N. Sensitivity, Specificity, Accuracy, Associated Confidence Interval And ROC Analysis With Practical SAS Implementations / N. Wang, N. Zeng, W. Zhu // Health Care and Life Sciences. - 2010. - Vol. 14. - P. 32-39). Чутливість та специфічність тесту за способом, що заявляється, є високими, що дають можливість впровадити цей тест у клінічну практику.

Відомо, що вся діагностична діяльність спрямована на отримання прогностичної цінності тесту на рівні 80,0 % (Власов, В.В. Изучение методов диагностики / В.В. Власов // Международный журнал медицинской практики. - 2006. № 4. - С. 7-17). Прогностична цінність

тесту за способом, що заявляється, є високою як для позитивного результату - 91,7 %, так і негативного - 83,3 %.

Таким чином, спосіб діагностики обструкції дрібних бронхів у хворих на бронхіальну астму, що заявляється, має високі показники чутливості, специфічності та прогностичної цінності, які повністю задовольняють вимоги до клінічних тестів та має наступні переваги у зрівнянні із прототипом:

- за рахунок визначення парціального тиску CO_2 наприкінці видиху (PETCO_2) та середнього парціального тиску CO_2 протягом видиху (PECO_2) досягається підвищення точності діагностики обструкції дрібних бронхів щонайменше на 22,0 % (за рахунок високої відтворюваності вимірювань), яка також забезпечується за допомогою калібрування апарату стандартною газовою сумішшю;

- добру переносимість хворими, що дозволяє визначати обструкцію дрібних бронхів без ускладнень;

- меншу складність проведення діагностики, адже спосіб є фізіологічним, проводиться під час спокійного, звичайного для пацієнта дихання, не залежить від фізичних можливостей хворого, розуміння інструкцій, зусиль, мотивації та співпраці пацієнта з дослідником, не потребує проведення тривалих, методично складних і вартісних досліджень.

Таким чином, розробка критеріїв діагностики обструкції дрібних бронхів у хворих на БА шляхом проведення капнометрії дозволяє діагностувати обмеження повітряного потоку на рівні дрібних бронхів та своєчасно призначати відповідну медикаментозну терапію і необхідне додаткове лікування, а отже підвищити ефективність лікування цього контингенту хворих та продовжити тривалість їх життя.

Спосіб, що заявляється, може знайти застосування у пульмонологічній та терапевтичній практиці.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб діагностики обструкції дрібних бронхів у хворих на бронхіальну астму, що полягає у визначенні обмеження повітряного потоку на рівні дрібних бронхів, який **відрізняється** тим, що визначають парціальний тиск вуглекислого газу наприкінці видиху та середній парціальний тиск вуглекислого газу протягом видиху і при значенні парціального тиску вуглекислого газу наприкінці видиху понад 4,50 кПа з одночасним підвищенням середнього парціального тиску вуглекислого газу протягом видиху понад 3,07 кПа діагностують обструкцію дрібних бронхів.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

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