



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92002** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61B 5/08 (2006.01)
A61B 10/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 01663	(72) Винахідник(и): Фещенко Юрій Іванович (UA), Яшина Людмила Олександрівна (UA), Ігнатєва Вікторія Ігорівна (UA), Опімах Світлана Генріхівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 21.02.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.07.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2014, Бюл.№ 14	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", вул. М. Амосова, 10, м. Київ, 03680 (UA)

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ГІПЕРКАПНІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики гіперкапнії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень шляхом визначення порушення виведення вуглекислого газу з організму, причому визначають концентрацію CO₂ наприкінці видиху та частину вентиляції "мертвого" простору в складі дихального об'єму, і при концентрації CO₂ наприкінці видиху, що дорівнює або перевищує 5,5 % або концентрації CO₂ наприкінці видиху в межах 4,5-5,5 % з одночасним підвищенням частини вентиляції "мертвого" простору в складі дихального об'єму до 40 % і вище - діагностують гіперкапнію.

UA 92002 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме пульмонології, і може бути застосована для діагностики гіперкапнії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ).

ХОЗЛ є важливою проблемою охорони здоров'я на сьогоднішній день в медико-соціальному та економічному плані, воно є однією із основних причин хворобливості та смертності в усьому світі, люди страждають від цього захворювання роками і передчасно помирають від нього чи його ускладнень (див. Фещенко, Ю.И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ [Текст] / Ю.И. Фещенко // Укр. пульмонолог. журн. - 2012. - № 2. - С. 6-8.).

Порушення газообміну, які у сумі призводять до гіпоксемії та гіперкапнії, є складовою частиною патофізіології ХОЗЛ (див. Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease revised 2011 [Text] / GOLD executive committee, GOLD science committee. - 2011. - 90 p.). Гіперкапнія - це підвищення рівню вуглекислого газу (CO_2) в крові, яке спостерігається при порушенні його виведення з організму (див. Roussos, C. Respiratory failure [Text] / C. Roussos, A. Koutsoukou // Eur. Respir. J. - 2003. - Vol. 22: Suppl. 47. - P. 3s - 14s.). Гіперкапнія є фактором ризику смерті хворих, що потребують госпіталізації у зв'язку із загостренням ХОЗЛ (див. Elevated CO_2 selectively inhibits interleukin-6 and tumor necrosis factor expression and decreases phagocytosis in the macrophage [Text] / N. Wang [et al.] // FASEB J. - 2010. - Vol. 24. - P. 2178-2190), супроводжується ускладненнями з боку центральної нервової системи, порушенням розумової діяльності та свідомості (див. Hypercapnia-induced cerebral hyperperfusion: an underrecognized clinical entity [Text] / J.M. Pollock [et al.] // A.J.N.R. - 2009. - Vol. 30. - P. 378-385.). Гіперкапнія з парціальною напругою $\text{CO}_2 \geq 50$ мм рт. ст. є ознакою термінальної стадії ХОЗЛ, при якій прогноз тривалості життя хворих обмежується шістьма місяцями (див. Klimathianaki, M. Management of end-stage chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M. Klimathianaki, I. Mitrouska, D. Georgopoulos // Eur. Respir. Mon. - 2006. - Vol. 38. - P. 430-450.).

Хворі з гіперкапнією потребують особливого підходу при призначенні відповідної бронхолітичної та протизапальної медикаментозної терапії та додаткового лікування, а саме режиму дихання з позитивним тиском наприкінці видиху або неінвазивної допоміжної вентиляції легень. Об'єктивна оцінка цього порушення газообміну є дуже важливою, адже з моменту появи гіперкапнії протягом 2 років помирає 30-40 % хворих (див. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial [Text] / R.D. McEvoy [et al.] // Thorax. - 2009. - Vol. 64. - P. 561-566.).

Відомий спосіб діагностики гіперкапнії, який полягає у проведенні аналізу газового складу артеріальної або капілярної крові. З огляду на складність виконання та високий ризик ускладнень артеріальної пункції часто проводять аналіз саме капілярної крові. Відомо, що дослідження капілярної крові таке ж точне, як і дослідження артеріальної крові відносно парціальної напруги CO_2 (див. Is arterialized capillary blood a suitable alternative to arterial blood for measurement of pH, pCO_2 and pO_2 ? [Text] / Zavorsky G.S. [et al.] // Respiratory Physiology & Neurobiology. - 2007. - Vol. 155. - P. 268-279.).

Спосіб здійснюють таким чином. Капілярну кров отримують шляхом проколу бокової поверхні дистальної фаланги пальця за допомогою голки-скарифікатора. Після проколу кров набирають в лабораторний капіляр. Далі капіляр розміщують у спеціальне гніздо газоаналізатора, в якому автоматично проводиться аналіз газового складу крові, в тому числі вмісту CO_2 (див. The blood gas handbook [Text] / Radiometer Medical ApS. - Denmark. - ISBN 87-88138-48-8. - 112 p.). Критерієм гіперкапнії при порушенні виведення CO_2 з організму є збільшення парціальної напруги вуглекислого газу (PaCO_2) в капілярній крові > 45 мм рт. ст. (див. Budweiser, S. Treatment of respiratory failure in COPD [Text] / S. Budweiser, R.A. Jörres, M. Pfeifer // International Journal of COPD. - 2008. - Vol. 3 (4). - P. 605-618.).

Але недоліками відомого способу є:

- недостатня точність діагностики, оскільки при проведенні аналізу газового складу крові похибка вимірювання може сягати 15-40 % з огляду на те, що забір крові проводиться при кімнатній температурі в умовах контакту крові з атмосферним повітрям;

- висока вартість устаткування та потреба у вартісних витратних матеріалах;

- складність проведення - необхідність попереднього проведення загального аналізу крові, так як в газоаналізатор необхідно ввести значення рівню гемоглобіну в крові у хворого;

- посуд для проб повинен містити достатню кількість гепарину для запобігання коагуляції, адже згустки в крові можуть блокувати аналізатор (див. The blood gas handbook [Text] / Radiometer Medical ApS. - Denmark. - ISBN 87-88138-48-8. - 112 p.). До поводження із зразками крові висуваються особливі вимоги. Кров - це жива тканина, в якій з моменту забору і до проведення аналізу продовжується клітинний метаболізм, що змінює результати - поглинається кисень, продукується CO_2 , тому аналіз газового складу крові необхідно проводити негайно.

Зразки повинні зберігатися в ємностях з льодом не більше 30 хв. (див. Prasad, R. Arterial blood gas: basics and interpretation [Text] / R. Prasad // Pulmon. - 2007. - Vol. 9(3). - P. 82-87.).

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб діагностики гіперкапнії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, в якому шляхом визначення концентрації CO_2 наприкінці видиху (FETCO_2 , end-tidal CO_2 fraction) та частини вентиляції «мертвого» простору в складі дихального об'єму ($\text{Vde}\%\text{VT}$, tidal volume-to-dead space ratio) досягається підвищення точності та зменшення вартості і складності проведення діагностики.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі діагностики гіперкапнії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень шляхом визначення порушення виведення вуглекислого газу з організму, згідно з корисною моделлю, визначають концентрацію CO_2 наприкінці видиху та частину вентиляції «мертвого» простору в складі дихального об'єму і при концентрації CO_2 наприкінці видиху, що дорівнює або перевищує 5,5 % або концентрації CO_2 наприкінці видиху в межах 4,5-5,5 % з одночасним підвищенням частини вентиляції «мертвого» простору в складі дихального об'єму до 40 % і вище - діагностують гіперкапнію.

Спосіб здійснюють таким чином.

Процедуру капнометрії, тобто визначення концентрації CO_2 наприкінці видиху та частини вентиляції «мертвого» простору в складі дихального об'єму проводять на комплекті для дослідження кардіореспіраторної системи "Охусон Про" фірми "Cardinal Health" (Німеччина). Пацієнт спокійно дихає атмосферним повітрям протягом 5 хвилин через загубник з носовою кліпсою в положенні сидячі для того, щоб весь потік повітря, що вдихається або видихається, проходив через аналізатор. Після цього протягом 3 хвилин записуються дані капнометрії. Капнометр реєструє, відображає та зберігає в базі приладу середню величину концентрації CO_2 наприкінці видиху кожних із чотирьох послідовних дихальних циклів, а також визначає частину вентиляції «мертвого» простору в складі дихального об'єму (див. Evaluation of capnography using a genetic algorithm to predict PaCO_2 [Text] / M. Engoren [et al.] // Chest. - 2005. - Vol. 127. - P. 579-584.). При концентрації CO_2 наприкінці видиху (FETCO_2), що дорівнює або перевищує 5,5 % або концентрації CO_2 наприкінці видиху (FETCO_2) в межах 4,5-5,5 % з одночасним підвищенням частини вентиляції «мертвого» простору в складі дихального об'єму ($\text{Vde}\%\text{VT}$) до 40 % і вище діагностують гіперкапнію.

На противагу аналізу газового складу крові, методика капнометрії не потребує обладнання високої вартості. Економічна перевага способу, що заявляється, полягає не в придбанні капнометрів, а в ефективному застосуванні наявного в лікувальних закладах обладнання - адже капнометри є складовими модулями багатьох сучасних спірометричних, ергометричних, полісомнографічних систем та систем моніторингу у відділеннях інтенсивної терапії. Принцип капнометрії ґрунтується на застосуванні інфрачервоного датчика, методика не потребує додаткових витратних матеріалів, результати вимірювання відображаються на моніторі приладу в режимі реального часу.

Процедура капнометрії є простою (не потребує попереднього виконання загального аналізу крові, не має особливих умов щодо поводження із зразками, адже повітря, що видихує пацієнт, скеровується із дихальних шляхів безпосередньо в аналізатор) та фізіологічною (не потребує проколів шкіри, забору крові).

Точність капнометрії контролюється за допомогою калібрування апарату газовою сумішшю, що містить 5,85 об'ємних відсотків CO_2 та 15 об'ємних відсотків кисню в азоті, що надається виробником обладнання. А на точність визначення PaCO_2 шляхом проведення аналізу газового складу крові впливають похибки під час транспортування зразків. Контакт з повітрям протягом 5 хвилин знижує вміст CO_2 у зразках крові на 3-5 мм рт. ст., зберігання зразків крові при кімнатній температурі змінює показники PaCO_2 на 15-40 % (див. The blood gas handbook [Text] / Radiometer Medical ApS. - Denmark. - ISBN 87-88138-48-8. - 112 p.).

Наводимо конкретні приклади здійснення способу.

Приклад 1.

Хворий Г. (амбулаторна карта № 5887), 54 років, знаходився на амбулаторному лікуванні у відділенні диференційної діагностики туберкульозу та неспецифічних захворювань легень з приводу ХОЗЛ. Був прийнятий із скаргами на кашель, виділення мокротиння, втомлюваність, задишку при фізичному навантаженні. Хворіє протягом 8 років. Протягом останніх 6 місяців з приводу ХОЗЛ отримує наступну терапію: іпратропію броміду 168 мкг на добу, фенотеролу гідроброміду 400 мкг на добу.

При огляді загальний стан середньої тяжкості. Шкіра рожева, ціаноз губ, набряки нижніх кінцівок. В легенях жорстке дихання, поодинокі вологі хрипи. Тони серця ритмічні. При проведенні аналізу газового складу капілярної крові виявлено гіперкапнію - рівень PaCO_2 56 мм рт. ст.

При проведенні капнометрії за способом, що заявляється, встановлено, що концентрація CO_2 наприкінці видиху (FETCO_2) становить 7,37 %. Таким чином, у хворого на ХОЗЛ виявлені клінічні ознаки гіперкапнії (задишка, набряки), які були підтверджені як за допомогою аналізу газового складу капілярної крові (за способом-прототипом), так і за даними капнометрії (за способом, що заявляється): концентрація CO_2 наприкінці видиху, що дорівнює або перевищує 5,5 % підтверджує наявність гіперкапнії.

Приклад 2.

Хворий Р. (амбулаторна карта № 11833), 59 років, знаходився на амбулаторному лікуванні у відділенні диференційної діагностики туберкульозу та неспецифічних захворювань легень з приводу ХОЗЛ. Був прийнятий із скаргами на задишку при фізичному навантаженні та в спокої, вологий кашель, слабкість. Хворіє протягом 12 років. Протягом останніх 6 місяців отримує терапію ХОЗЛ згідно з національними та міжнародними настановами: флутиказону пропіонат/сальметерол 1000/100 мкг на добу та тіотропіум 18 мг на добу.

При огляді загальний стан середньої тяжкості. Шкіра та слизові оболонки бліді, з ціанотичним відтінком, набряки. В легенях на фоні жорсткого дихання прослуховуються розсіяні сухі та поодинокі вологі хрипи. Тони серця ритмічні. При проведенні аналізу газового складу капілярної крові виявлено гіперкапнію - рівень PaCO_2 46 мм рт. ст.

При проведенні капнометрії за способом, що заявляється, встановлено, що концентрація CO_2 наприкінці видиху (FETCO_2) становить 4,57 %, та частина вентиляції «мертвого» простору в складі дихального об'єму ($\text{Vde}\% \text{VT}$) - 45 %. Таким чином, у хворого на ХОЗЛ виявлені клінічні ознаки гіперкапнії (задишка, набряки), які були підтверджені як за допомогою аналізу газового складу капілярної крові (за способом-прототипом), так і за даними капнометрії (за способом, що заявляється): концентрація CO_2 наприкінці видиху в межах 4,5-5,5 % з одночасним підвищенням частини вентиляції «мертвого» простору в складі дихального об'єму до 40 % і вище підтверджує наявність гіперкапнії.

Запропонований спосіб був застосований при обстеженні 22 хворих на ХОЗЛ, яким проводилися аналіз вмісту CO_2 в капілярній крові та визначення концентрації CO_2 наприкінці видиху та частини вентиляції «мертвого» простору в складі дихального об'єму.

Для оцінки ефективності діагностичного тесту в класифікації суб'єктів на дві категорії, наприклад, з позитивним та негативним результатом, використаний аналіз ROC-кривих (Receiver operating characteristic curve) (див. Lalkhen, A.G. Clinical tests: sensitivity and specificity [Text] / A.G. Lalkhen, A. McCluskey // Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. - 2008. - Vol. 8 (6). - P. 221-223.). За результатами ROC-аналізу для комбінацій інтервалів FETCO_2 (до 5,6 %, 5,5 %, 5,4 %, 4,8 %, 4,5 %) та $\text{Vde}\% \text{VT}$ (35 %, 40 %), найкраща точка розподілу нормальних та патологічних показників капнометрії в сенсі діагностики гіперкапнії відповідала показникам FETCO_2 , що дорівнює або перевищує 5,5 % або FETCO_2 в межах 4,5-5,5 % з одночасним підвищенням $\text{Vde}\% \text{VT}$ до 40 % і вище.

Площа під побудованою ROC-кривою (AUC - area under ROC curve) відображує якість діагностичного тесту, при цьому значення 0,9-1,0 відповідає відмінній якості, 0,8-0,9 - хорошій, 0,7-0,8 - середній, 0,6-0,7 - незадовільній якості (див. Wang, N. Sensitivity, Specificity, Accuracy, Associated Confidence Interval And ROC Analysis With Practical SAS Implementations [Text] / N. Wang, N.N. Zeng, W. Zhu // Health Care and Life Sciences. - 2010. - Vol. 14. - P. 32-39.). За показником AUC, який для показників капнометрії як методу діагностики гіперкапнії складає 0,896, капнометрія є хорошим тестом для діагностики гіперкапнії.

Хворі були розподілені на 2 групи - з гіперкапнією крові ($\text{PaCO}_2 > 45$ мм рт. ст.) та без такої і був проведений аналіз результатів капнометрії щодо вибраних показників (див. таблицю).

Таблиця

Результати капнометрії у хворих з гіперкапнією та без гіперкапнії крові

Показники	Хворі з $\text{PaCO}_2 > 45$ мм рт. ст., (n = 7)	Хворі з $\text{PaCO}_2 \leq 45$ мм рт. ст., (n = 15)	t-критерій	p-значення
PaCO_2 , мм рт. ст.	48,6±1,5	41,7±0,8	4,06	0,00061*
FETCO_2 , %	5,7±0,4	4,8±0,1	2,43	0,02488*
$\text{Vde}\% \text{VT}$, %	36,0±2,5	32,5±1,2	1,26	0,22142

Примітка. * - статистично достовірна різниця показників.

Значення FETCO₂, тобто визначення концентрації вуглекислого газу наприкінці видиху, у хворих з гіперкапнією крові є статистично достовірно більшим, ніж у хворих без гіперкапнії - (5,7±0,4) % та (4,8±0,1) % відповідно, $p < 0,05$. У хворих з гіперкапнією крові також має місце збільшення Vde%VT, тобто частина вентиляції «мертвого» простору в складі дихального об'єму.

5 При індивідуальній оцінці результатів капнометрії у хворих з PaCO₂ > 45 мм рт. ст. в капілярній крові, четверо з пацієнтів мали рівні FETCO₂ більші за 5,5 %, а троє інших - підвищення Vde%VT до 40 % і вище при значенні FETCO₂ в межах 4,5-5,5 %.

Були вираховані характеристики капнометрії як діагностичного тесту гіперкапнії за допомогою побудови «латинського квадрату» або чотирипільної таблиці (див. Москаленко, В.Ф. 10 Методологія діагностики та доказовий підхід, або доказова діагностика [Текст] / В.Ф. Москаленко, О.Г. Пузанова // Therapia. Український медичний вісник. - 2011. - № 6. - С. 20-26.). В результаті встановлено, що точність тесту складає 90,9 %, чутливість 85,7 %, специфічність - 93,3 %. 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 (див. Wang, N. Sensitivity, Specificity, Accuracy, Associated Confidence Interval 15 And ROC Analysis With Practical SAS Implementations [Text] / N. Wang, N.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.

20 Відомо, що вся діагностична діяльність спрямована на отримання прогностичної цінності тесту на рівні 80 % (див. Власов, В.В. Изучение методов диагностики [Текст] / 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 - 85,7 %, так і негативного - 93,3 %.

25 Таким чином, спосіб діагностики гіперкапнії у хворих на ХОЗЛ, 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 концентрації вуглекислого газу наприкінці видиху (FETCO₂) та частини вентиляції «мертвого» простору в складі дихального об'єму (Vde%VT, tidal volume-to-dead space ratio) досягається підвищення точності діагностики гіперкапнії, яка також 30 забезпечується за допомогою калібрування апарату стандартною газовою сумішшю;

- меншу вартість проведення діагностики: ціна капнометрів є меншою, ніж приладів для проведення аналізу газового складу крові, методика капнометрії не потребує додаткових витратних матеріалів, капнометри є складовими модулями багатьох сучасних діагностичних 35 комплексів;

- меншу складність проведення діагностики, адже при капнометрії не потрібно проводити додаткові аналізи та збирати, зберігати і транспортувати зразки;

- спосіб є фізіологічним, проводиться під час спокійного, звичайного для пацієнта дихання, не залежить від фізичних можливостей хворого, розуміння інструкцій, зусиль, мотивації та 40 співпраці пацієнта з дослідником, добре переноситься хворими.

Таким чином, розробка критеріїв діагностики гіперкапнії у хворих на ХОЗЛ шляхом проведення капнометрії дозволяє діагностувати порушення виведення вуглекислого газу з організму та своєчасно призначати відповідну медикаментозну терапію і необхідне додаткове лікування, в тому числі неінвазивну допоміжну вентиляцію легень, а отже підвищити 45 ефективність лікування цього контингенту хворих та продовжити тривалість їх життя.

Даний спосіб може знайти застосування у пульмонологічній та терапевтичній практиці.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

50 Спосіб діагностики гіперкапнії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень шляхом визначення порушення виведення вуглекислого газу з організму, який **відрізняється** тим, що визначають концентрацію CO₂ наприкінці видиху та частину вентиляції "мертвого" простору в складі дихального об'єму і при концентрації CO₂ наприкінці видиху, що дорівнює або перевищує 5,5 % або концентрації CO₂ наприкінці видиху в межах 4,5-5,5 % з одночасним підвищенням частини вентиляції "мертвого" простору в складі дихального об'єму до 40 % і вище - 55 діагностують гіперкапнію.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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