



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122819** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61B 10/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

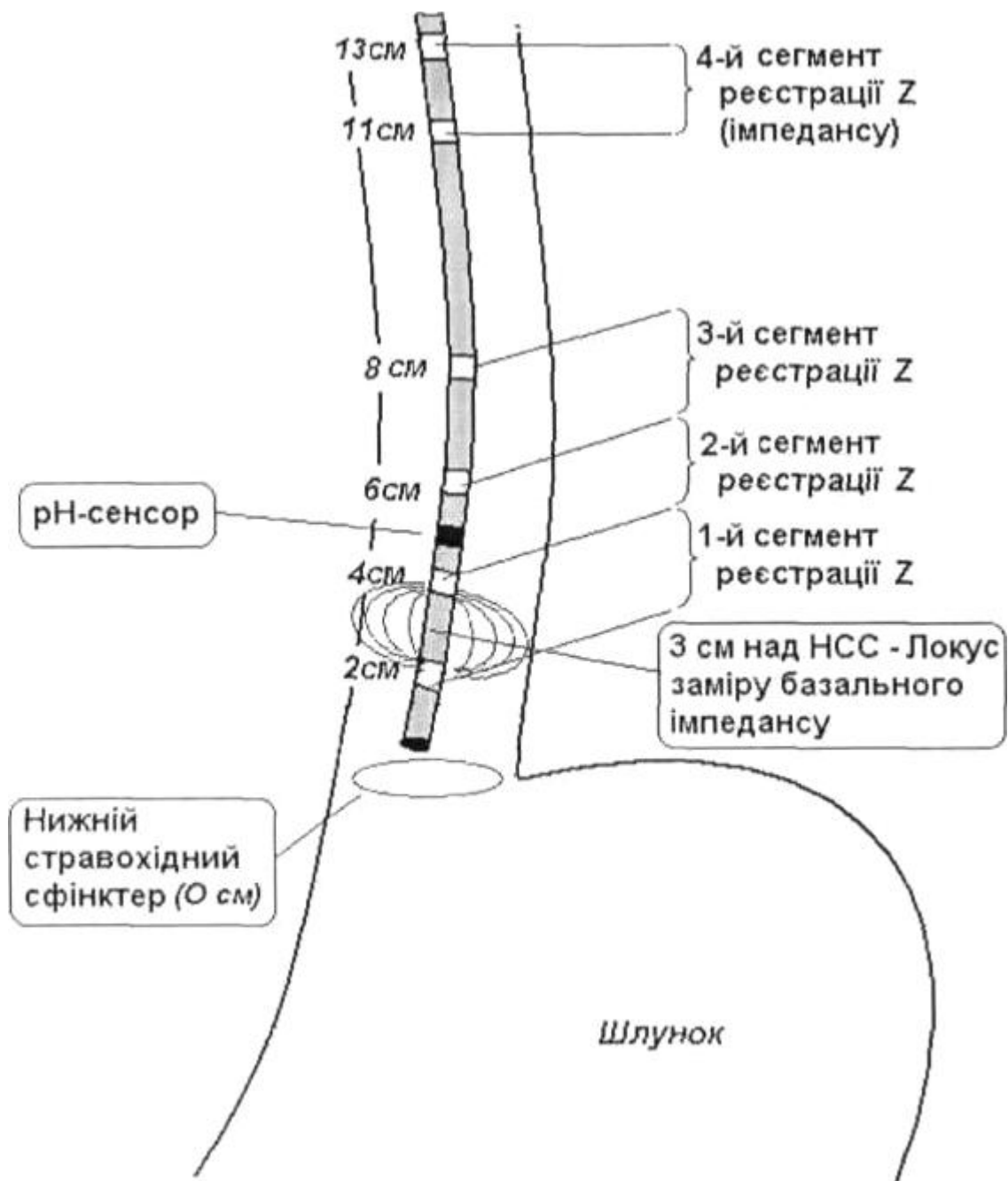
(21) Номер заявки:	u 2017 08341	(72) Винахідник(и):	Мелашенко Сергій Григорович (UA), Чернобровий В'ячеслав Миколайович (UA)
(22) Дата подання заявки:	14.08.2017	(73) Власник(и):	ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.01.2018		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.01.2018, Бюл.№ 2		

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ НЕЕРОЗИВНОЇ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики неерозивної гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, що передбачає проведення добового інтралумінального імпеданс-моніторингу стравоходу над нижнім стравохідним сфінктером, причому визначають базальний рівень імпедансу, який є модою масиву замірів, і при результаті менше порогового значення діагностують гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу.

UA 122819 U



Фіг. 1

Корисна модель належить до медицини, зокрема гастроентерології, і може бути використана для діагностики та контролю лікування такої розповсюдженої недуги як гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), зокрема її неерозивної (ендоскопічно негативної) форми. Провідною скаргою цього захворювання є ретростернальне відчуття печіння в грудній клітці. Але подібну маніфестацію має захворювання зовсім іншого етіопатогенезу - функціональна печія, яка відноситься до соматоформних вегетативних дисфункцій. При обох захворюваннях відсутні значущі зміни при конвенціональному ендоскопічному обстеженні стравоходу. Діагностичні складності виникають і в ситуаціях неерозивної ГЕРХ, коли у пацієнта відсутні типові скарги на печію та/або регургітацію. Захворювання маніфестує кардіалгіями або кашлем, або ларингофарингітом, або комком у горлі, що вимагає інструментального підтвердження зв'язку симптомів з патологічним закидом шлункового вмісту в стравохід.

Відомий спосіб - це проведення гістологічного дослідження біопсійного матеріалу з зони стравоходу, яка розташована безпосередньо на нижньому стравохідним сфінктером (НСС). Це дозволяє побачити недоступні при звичайному ендоскопічному дослідженні патологічні зміни органу. В біоптатах при неерозивній ГЕРХ знаходять гіперплазію базального шару, елонгацію сосочків, клітинну інфільтрацію. При цьому найбільш інформативним буде визначення розширення міжклітинних просторів епітеліоцитів, яке може бути зафіксовано при надзвичайно великому збільшенні за допомогою електронної мікроскопії [Mastracci L., Spaggiari P., Grillo F., Zentilin P., Dulbecco P., Ceppa P., Baccini P., Mansi C., Savarino V., Fiocca R. Microscopic esophagitis in gastro-esophageal reflux disease: individual lesions, biopsy sampling, and clinical correlations. // Virchows Arch. - 2009.- V.454,N 1. P.31-39]. Недоліками методу є інвазивність та помірна чутливість.

Менш інвазивним, тобто без взяття біопсійного матеріалу, є спеціальне фіброендоскопічне обстеження з конфокальною лазерною ендомікроскопією, яка дозволяє ідентифікувати специфічні для неерозивної ГЕРХ зміни - збільшення кількості та товщини міжпапілярних капілярних петель [Chu CL, Zhen YB, Lv GP, Li CQ, Li Z, Qi QQ, Gu X.M., Yu T., Zhang T.G. et al. Microalterations of esophagus in patients with non-erosive reflux disease: in-vivo diagnosis by confocal laser endomicroscopy and its relationship with gastroesophageal reflux.// Am.J.Gastroenterol.-2012. - V.107, N.6. - P.864-874.].

Недоліком цього методу є висока вартість згаданого обладнання при помірних значеннях чутливості та специфічності.

Найбільш близьким за сутністю до пропонованого технічного рішення є методика, в якій виконується мультіканальний інтралумінальний рН-моніторинг (МІІ-рН-моніторинг) нижньої третини стравоходу з метою об'єктивної оцінки інтенсивності гастроезофагеального рефлюксу, який полягає у підрахунку хвиль падіння показників рН, а також у одночасній реєстрації імпедансу в декількох точках стравоходу, що дає можливість відслідковувати напрямок руху рідини і розмежувати антероградний потік (ковток) від ретроградного - рефлюксу, фіксувати некіслотні рефлюкси [US Patent № 5479935, International Classification A61B5/053, A61B5/03, A61B5/00, Filing date: 21.10.1993, Publication date: 02.01.1996 / Essen-Moller A. / Ambulatory reflux monitoring system.].

Недоліком перерахованого методу є недостатня чутливість (70-80 %), яку намагаються покращити завдяки визначенню базального рівню імпедансу в зоні над НСС [Ummarino D., Salvatore S., Mauser B., Staiano A., Vandenplas Y. Esophageal impedance baseline according to different time intervals. // Eur. J. Med. Res.-2012. - V.17:18.].

Імпеданс між двома електродами у часі зазнає суттєвих коливань, що пов'язано з різноманітними подіями - ковтанням слини (дивись Фіг. 2, позначка А), їжі (дивись Фіг. 2, позначка В), рефлюксами рідини (дивись Фіг. 2, позначка Г) та газів (дивись Фіг. 2, позначка Б) зі шлунка в стравохід. В той же час базальний (фоновий) рівень у хворих на ГЕРХ є помітно меншим з-за низки можливих механізмів: набряк запаленої слизової оболонки, знижений тонус м'язів НСС, гіперсекреція залоз, затримка рідини в просвіті стравоходу при стриктурах та спазмах, порушення "цілісності" епітелію. Останній механізм відіграє ключову роль.

Методики обчислення базального рівню імпедансу вимагають візуальної оцінки імпедансограм з ігноруванням усіх подій (ковтки, рефлюкси, їда), щогодинного знаходження "спокійних ділянок" без хвиль впродовж 1 хвилини, ручної їх реєстрації з наступним обчисленням медіани серед 24 значень [Ummarino D., Salvatore S., Hauser B., Staiano A., Vandenplas Y. Esophageal impedance baseline according to different time intervals. // Eur. J. Med. Res.-2012. - V.17:18.]. Назване вище є недоліком, тому що є неавтоматизованим, суб'єктивним і вимагає багато часу у оператора.

В основу корисної моделі поставлено задачу покращити визначення базального рівня імпедансу шляхом його автоматизації, що забезпечить скорочення часу аналізу та зробить його об'єктивним.

Поставлена задача здійснюється способом, що передбачає проведення добового інтралумінального імпеданс-моніторингу стравоходу над нижнім стравохідним сфінктером, який відрізняється тим, що визначають базальний рівень імпедансу, який є модою масиву замірів, і при результаті менше порогового значення 2,5 кОм діагностують гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу.

Суть корисної моделі полягає в покращенні діагностичних можливостей MII-pH-моніторингу шляхом використання автоматичного обчислення моди - величині варіанти, що трапляється найчастіше в сукупності замірів при ширині інтервалу (дискретності) 0,1 кОм. Значення моди в дистальному каналі реєстрації імпедансу буде відповідати його базальному рівню.

Спосіб здійснюється таким чином:

МII-pH-моніторинг кислотності у часі проводять із використанням pH-метричного зонда діаметром 1,8 мм аналогічному ПЕ-2рН (СКБ "МЕД", м. Кам'янець-Подільський), на якому додатково розміщено 6 електродів з нержавіючої сталі для замірів імпедансу (Дивись Фіг. 1). Сусідні електроди попарно утворюють 4 сегменти замірів імпедансу (Z): 1-й сегмент між електродом розташованим на 2 см від нижнього стравохідного сфінктера (НСС) та електродом на 4 см від НСС; 2-й сегмент 4 та 6 см відповідно; 3-й сегмент 6 та 8 см відповідно; 4-й сегмент 11 та 13 см відповідно. Зонд перед дослідженням проходить традиційну дезінфекцію та калібровку.

Зонд вводять натщесерце через нижній носовий хід до рівня дистального відділу стравоходу - перший електрод розміщується на 2 см вище НСС. Місце розташування нижнього стравохідного сфінктера визначають за допомогою попередньо виконаного ендоскопічного дослідження стравоходу з урахуванням того, що відстань від різців до візуально означеного НСС буде на 5 см меншою у порівнянні з відстанню від краю ніздрі.

Альтернативна методика розташування зонду передбачає використання наступної формули:

$L = 45 \pm ((H - 175) / 4)$ (см), де L - відстань від краю ніздрі пацієнта (см); H - зріст пацієнта (см).

В дослідженні використовується комп'ютерна система MII-pH-моніторингу (в нашому випробуванні - ацидогастрограф AF-3рН-4R (ТОВ "Старт", м. Вінниця)), яка складається з мобільного накопичувача даних та засобів передачі інформації на персональний комп'ютер, програми її зберігання та математичної обробки. Блок вимірювання імпедансу складається з генератору змінного струму частотою 1000 Гц, комутатора, який послідовно переключає напругу між 1-2-3-4-м сегментами замірів імпедансу з дискретністю замірів показників 50-100 Гц, високоомного вольтметра та аналогового-цифрового перетворювача. Сила струму вимірювання - 6 мкА.

Протягом доби здійснюється запис імпедансу та рН у відповідних локусах стравоходу. Хворому даються рекомендації дотримуватись звичайного для себе режиму прийому та кількості їжі. Оптимальним є 3-разовий прийом їжі. Сон пропонується з 22 до 7 години ранку. Означені події "сон" та "їда" необхідно зафіксувати клавішами мобільного накопичувача даних і продублювати записами у щоденнику, відмічаючи початок та закінчення даних періодів. За 7 днів до дослідження хворому забороняється прийом інгібіторів протонної помпи або антагоністів H₂-рецепторів гістаміну.

Отримані в накопичувач дані переносяться до персонального комп'ютера, де записуються та візуалізуються за допомогою графічного інтерфейсу програми. Оператор переглядає всі канали запису (1 рН та 4 імпедансу) у часі, корегує відповідність позначених періодів "Сон" та "їда" (дивись Фіг. 2, позначки В). Програма автоматично ігнорує період їди та ці дані не використовуються для обчислень.

Далі іде математична обробка масиву даних по каналу імпедансу для отримання значення базального рівня. Програма дозволяє збудувати гістограму, що відображає частоту, з якою реєструвались різні значення імпедансу з шириною інтервалу (дискретності) 0,1 кОм (Дивись Фіг. 3). Даний вид гістограм має назву дистрибутивної кривої. На даній гістограмі можливі чітко визначити значення, яке зустрічалось найчастіше, тобто моду. Вона і буде відповідати базальному рівню. На прикладі Фіг. 3 мода, а значить і базальний рівень, дорівнюють 1,7 кОм.

Критерієм наявності ГЕРХ є базальний рівень імпедансу, який зафіксований в першому каналі імпедансу (Z1) і є нижчим за встановлений поріг 2,5 кОм.

Дослідження процесу діагностики, що заявляються, проведені в клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова протягом 2012-16 років на 35 пацієнтах (16 жінок та 19 чоловіків). Середній вік

обстежуваних становив $45,43 \pm 2,54$ років. В структурі патології шлунково-кишкового тракту переважали неерозивна ГЕРХ - 51,4 % (18 випадків - основна група) та функціональна диспепсія (ФД) - 48,6 % (17 випадків - референтна група). Усі хворі попередньо пройшли езофагогастродуоденоскопію, УЗД органів черевної порожнини, загальноклінічні методи

5 діагностики. Критеріями встановлення діагнозів ГЕРХ та ФД були положення Монреальського (2006) та Римського (2005) консенсусів. Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були: вік до 20 років або після 75 років, вагітність та лактація. В нього не включалися пацієнти, які перенесли резекцію шлунка, стравоходу, підшлункової залози, пластику стравоходу, які мали синдром Золлінгера-Еллісона, неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона у активній

10 фазі, хронічну серцеву недостатність вище IIIФК за NYHA, хронічні захворювання нирок з ШКФ менше 30мл/хв, легенеvu недостатність вище IIст., явища печінкової енцефалопатії вище IIст., портальної гіпертензії II-IVст. за Baveno.

Основний та референтній групам пацієнтів, які відповідали звичайному контингенту амбулаторних хворих з патологією верхніх відділів травного тракту, виконувався

15 запропонований нами добовий MII-pH-моніторинг.

Вибір у якості показника моди імпедансу відбувався шляхом відбору серед інших показників - медіани, середньої арифметичної, медіани з щогодинних хвилинних ділянок за аналогією з прототипом [Ummarino D., Salvatore S., Hauser B., Staiano A., Vandenplas Y. Esophageal impedance baseline according to different time intervals. // Bur. J. Med. Res.-2012. - V.17:18.].

20 Інструментом оцінки був показник AUC (Area under curve) побудованої ROC-кривої (receiver operator characteristic). Більше значення означало, кращу інформативність. У медіани AUC складала 0,807(ДІ: 0,636-0,922), у середньої арифметичної - 0,802(ДІ: 0,630-0,918), у медіани з методу-прототипу - 0,851(ДІ: 0,730-0,948). Найкраща AUC була у моди імпедансу - 0,858(ДІ: 0,742-0,953).

25 У хворих на неерозивну ГЕРХ середньоарифметичне значення базального рівню було значно меншим ніж в інших пацієнтів - $1,88 \pm 0,19$ проти $3,58 \pm 0,29$ ($P < 0,0001$).

Розрахунок нормативу ідентифікації неерозивної ГЕРХ при добовому MII-pH-моніторингу був проведений за допомогою побудови ROC-кривої (receiver operator characteristic) базального рівню імпедансу, ґрунтуючись на результатах отриманих в основній групі (ГЕРХ) та групі порівняння (без ГЕРХ). Аналіз зі знаходженням на ROC-кривій "найкращої точки відсікання" (the best cut-off point) показав (Fig. 4), що значення 2,5 кОм забезпечує найкраще співвідношення чутливості та специфічності: 94,4 % та 84,4 % відповідно. Менший відсоток специфічності пов'язаний з тим, що референтна група (без ГЕРХ) складалась з хворих на ФД, серед яких відносно поширеною є ситуація прихованого гастроєзофагеального рефлюксу - без явної печії

30 або регургітації.

35 Підрахунок при MII-pH-моніторингу не тільки інтенсивності рефлюксів, а і базального рівню імпедансу в ділянці над НСС дає додаткові переваги в діагностиці, суттєво підвищуючи чутливість методики.

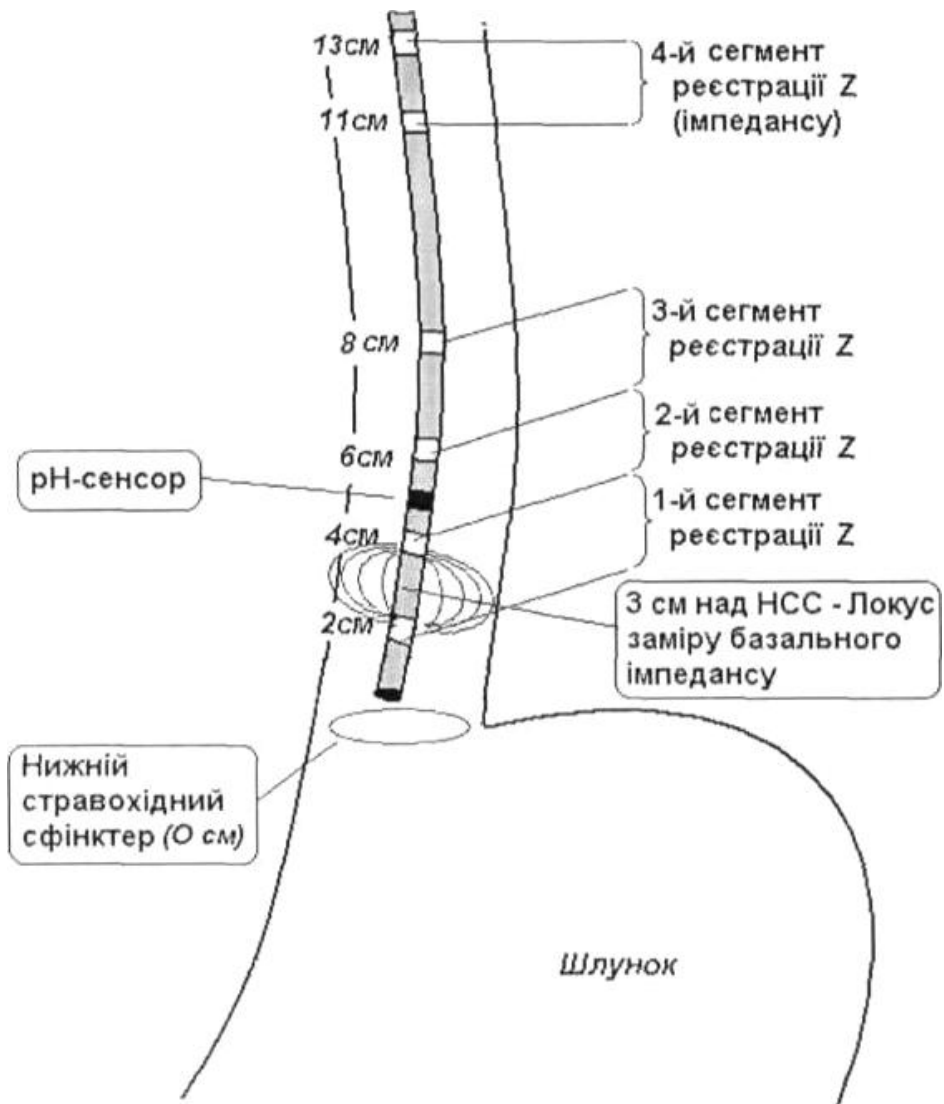
Таким чином, запропонована корисна модель "Спосіб діагностики неерозивної гастрезофагеальної рефлюксної хвороби" дає можливість достовірно діагностувати ГЕРХ за допомогою додаткового критерію низького базального рівню імпедансу при МН-pH-моніторингу.

40

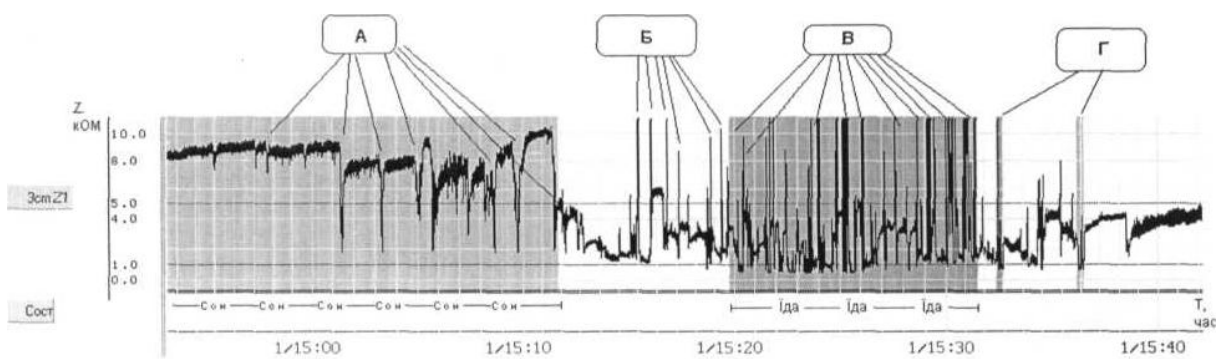
ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

45 Спосіб діагностики неерозивної гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, що передбачає проведення добового інтралумінального імпеданс-моніторингу стравоходу над нижнім стравохідним сфінктером, який **відрізняється** тим, що визначають базальний рівень імпедансу, який є модою масиву замірів, і при результаті менше порогового значення діагностують

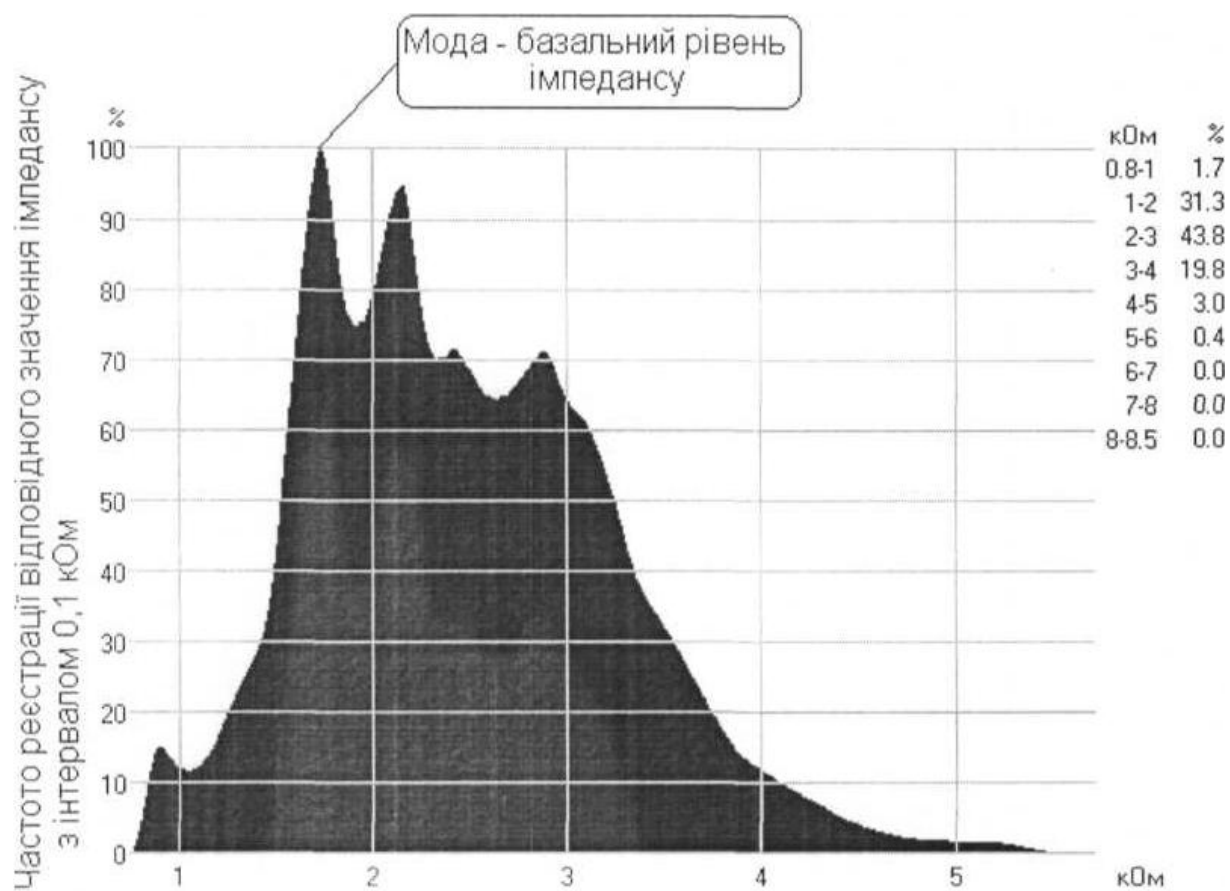
50 гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу.



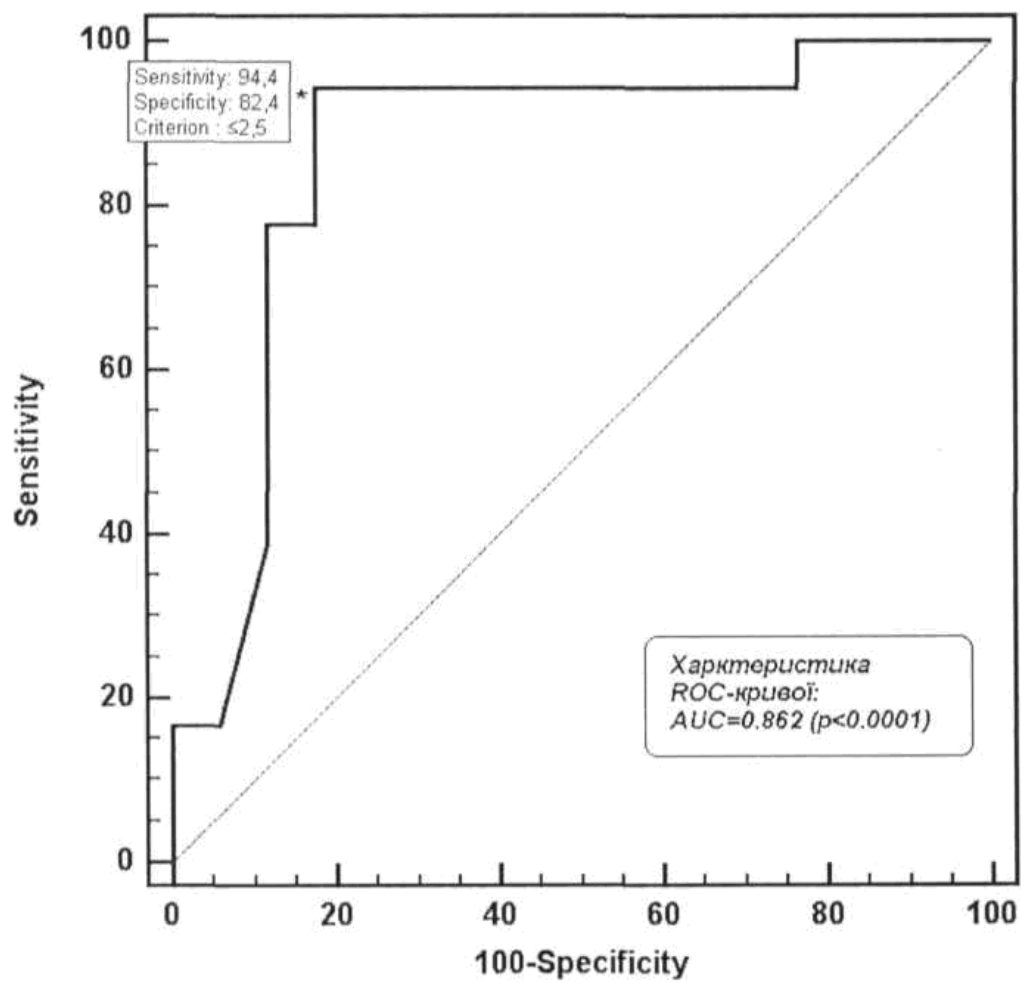
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фиг. 4

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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