



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90885** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
G01N 31/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 00749	(72) Винахідник(и): Мелащенко Сергій Григорович (UA), Кузенко Юрій Геннадійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 27.01.2014	(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: 10.06.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2014, Бюл.№ 11	

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, який передбачає проведення рН-моніторингу стравоходу в 5 см вище нижнього стравохідного сфінктера після прийому стандартизованого сніданку. Водночас виконують моніторинг інтралумінального імпедансу в декількох точках нижньої частини стравоходу і при ретроградному затіканні будь-якої рідини з шлунка частіше 17-ти разів за 200 хвилин спостереження або частіше 6-ти разів рідиною з рН<4 од. констатують патологічний гастроєзофагеальний рефлюкс.

UA 90885 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема гастроентерології, і може бути використана для кількісної оцінки інтенсивності гастроєзофагеального рефлюксу, що, в свою чергу, є ключем для діагностики та контролю лікування такої розповсюдженої недуги як гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ).

5 Відомий спосіб - це проведення внутрішньопорожнинного рН-моніторингу нижньої третини стравоходу з метою об'єктивної оцінки інтенсивності гастроєзофагеального рефлюксу, який полягає у підрахунку хвиль падіння показників рН нижче порогового рівня 4 од., кислотної експозиції при різних позиціях тіла протягом 24 годин [DeMeester TR, Wang CI, Wernly JA, Pellegrini CA, Little AG, Klementschi P, Bermudez G, Johnson LF, Skinner DB. Technique, indications, and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 10 1980. - V. 79, N 5. - P. 656-670]. Основним недоліком рН-метричного способу діагностики є неможливість чітко ідентифікувати гастроєзофагеальні рефлюкси, в яких кислотність має рН вищий за порогове значення 4 од. - тобто слабкокислі та лужні. Кількість таких подій суттєва, вони переважають у хворих зі зниженою кислотністю шлунка або на тлі прийому потужних антисекреторних препаратів, які є основними засобами терапії ГЕРХ. При рН-моніторингу 15 коливання внутрішньопорожнинної кислотності можуть бути зумовлені не тільки рефлюксними подіями, але і бути наслідком ковтків, тобто рухом рідини в антероградному напрямку.

Ця проблема вирішується комбінацією рН-моніторингу з мультиканальним інтралумінальним імпеданс(MII)-моніторингом. Проходження болюсу рідини через просвіт стравоходу 20 супроводжується хвилею падіння імпедансу [Zerbib F., des Varannes S.B., Roman S. et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2005. - V. 22. - P. 1011-1027.]. При одночасній реєстрації цього показника в декількох точках дистальної частини стравоходу з'являється можливість відслідковувати напрямок руху болюсу і розмежувати 25 антероградний потік (ковток) від ретроградного - рефлюксу.

Недоліком перерахованих методів є необхідність тривалого трансназального зондування, що намагаються покращити шляхом проведення 3-годинних моніторингів замість 24-годинних.

Найбільш близьким за суттю до пропонованого технічного рішення є методика, в якій замість добового рН-метричного дослідження моделюється харчовий цикл людини з 30 стандартизованим сніданком впродовж 3 години [Чернобровий В'ячеслав Миколайович, Колісник Сергій Петрович, Заїка Сергій Володимирович. Спосіб експрес-діагностики та контролю лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Пат. № 13105 від 15.03.2006, Бюл. № 3, 2006 р.]. На відміну від названого аналога, виконується комбінований рН- та MII-моніторинг впродовж трьох годин.

35 Суть корисної моделі полягає в покращенні діагностики гастроєзофагеальних рефлюксів короткочасним рН-метричним тестом зі стандартизованим сніданком, завдяки одночасному запису імпедансу в декількох локусах дистальної частини просвіту стравоходу, що дозволяє ідентифікувати слабкокислі та лужні епізоди.

Спосіб здійснюється таким чином:

40 1. MII-рН-моніторинг кислотності у часі проводять із використанням вольфрамового рН-сенсора, розміщеного на зонді 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 45 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 50 стравохідного сфінктера визначають за наступною формулою:

$$L=45\pm((H-175)/4) \text{ (см)},$$

де L - відстань від краю ніздрі пацієнта (см); H - зріст пацієнта (см).

2. В дослідженні використовується комп'ютерна система MII-рН-моніторингу (в нашому випробуванні - ацидогастрограф АГ-3рН-4R (ТОВ "Старт", м. Вінниця)), яка складається з 55 мобільного накопичувача даних та засобів передачі інформації на персональний комп'ютер, програми її зберігання та математичної обробки. Блок вимірювання імпедансу складається з генератора 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 - 60 6 мкА.

3. Протягом 30 хвилин реєструють рН у вертикальному положенні пацієнта та 15 хвилин - у горизонтальному положенні (базальна фаза кислотоутворення). Після чого пацієнт снідає (прийом впродовж 20 хв. стандартизованого сніданку (Мафін з чорною смородиною та 200 мл кави американо з цукром [McDonald's] - 507 кКал, 300 мл об'єму, вуглеводів 72 г, жирів 27 г, білка 6 г, 100 мг кофеїну). Далі моніторинг продовжується у вертикальному положенні протягом 1 години та у горизонтальному положенні протягом 75 хвилин. Загальний час моніторингу становить 3 години 15 хвилин. Дизайн дослідження зображено на Фіг. 2.

4. Отримані в накопичувачі дані переносяться до персонального комп'ютера, де записуються та візуалізуються за допомогою графічного інтерфейсу програми. Оператор продивляється всі канали запису (1 рН та 4 імпедансу) у часі з наступним аналізом подій, які зареєстровані на графіках (Дивись Фіг. 3). Епізоди ретроградного входження рідини у стравохід - рефлюкси - виглядають як падіння імпедансу більше ніж на 40 % від вихідного рівня в двох та більше сусідніх сегментах вимірювання Z. При цьому в дистальному сегменті це падіння настає раніше, ніж в проксимальних (Дивись події 1, 3, 4, 6 на Фіг. 3). На відміну від рефлюксу, антероградний болус - ковток - виглядає як подібне падіння, але початок його в проксимальних сегментах настає раніше (Дивись події 2 та 5 на Фіг. 3). Наступний аналіз проводиться з розподілом рефлюксів на кислотні (з мінімальним рН 4,0 од. та менше), слабкокислотні (з рН від 4,0 од. до 7,0 включно) та лужні (з рН більше 7,0 од.).

5. Критерієм наявності патологічного гастроєзофагеального рефлюксу є зареєстровані під час внутрішньостравохідного МІІ-рН-моніторного тесту 7 та більше кислотних рефлюксів та 18 і більше усіх рефлюксів (кислотних, слабкокислотних, лужних).

Дослідження процесу діагностики, що заявляють, проведені в клініко-діагностичній гастроентерологічній лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова протягом 2012-13 років на 40 пацієнтах (22 жінки та 18 чоловіків). Середній вік обстежуваних становив $49,75 \pm 2,35$ років. В структурі патології шлунково-кишкового тракту переважали ГЕРХ - 56,0 % (14 випадків) та функціональна шлункова диспепсія (ФШД) - 44,0 % (11 випадків). Усі хворі попередньо пройшли фіброєзофагогастроуденоскопію, УЗД органів черевної порожнини, загальноклінічні методи діагностики. Критеріями встановлення діагнозів ГЕРХ та ФШД 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 фазі, хронічну серцеву недостатність вище ШФК за NYHA, хронічні захворювання нирок з ШКФ менше 30 мл/хв, легеневу недостатність вище II ст., явища печінкової енцефалопатії вище II ст., портальної гіпертензії II-IV ст. за Baveno.

Даній групі пацієнтів, які відповідають звичайному контингенту амбулаторних хворих, виконувався запропонований нами МІІ-рН-моніторинг, котрий продовжувався на термін до 24 годин. Метою такого продовження було з'ясування адекватності відображення короткочасним тестом зі стандартизованим сніданком інформації, яку отримують за допомогою класичного добового МІІ-рН-моніторингу.

Середня кількість кислотних рефлюксів за добу склала $44,24 \pm 6,19$ епізодів; слабкокислотних - $27,72 \pm 3,33$, лужних - $1,80 \pm 0,55$; загальна кількість рідинних рефлюксів - $73,76 \pm 6,54$. Водночас, за 3-х годинний тест зі стандартизованим сніданком середня кількість кислотних рефлюксів склала $8,44 \pm 1,50$ епізодів; слабкокислотних - $5,44 \pm 0,80$, лужних - $0,44 \pm 0,19$; загальна кількість рідинних рефлюксів - $14,32 \pm 1,51$. Був знайдений сильний кореляційний зв'язок між основними показниками МІІ-рН-моніторингу за добу та 200 хвилин: для кількості кислотних рефлюксів $r=0,88$ (ДІ95 % 0,75-0,95; $p<0,0001$), а для загальної кількості рідинних рефлюксів (кислотних, слабкокислотних, лужних) - $r=0,84$ (ДІ95 % 0,67-0,93; $p<0,0001$). Це свідчить про адекватність відображення ситуації короткочасним МІІ-рН-моніторингом.

Розрахунок нормативів ідентифікації патологічного гастроєзофагеального рефлюксу при короткочасному МІІ-рН-моніторингу був проведений нами на великій когорті пацієнтів, яка складалась з основної групи (ГЕРХ - 66 осіб) та групи порівняння (ФШД -78; пептичні виразки - 8; 25 - без гастроентерологічних розладів). В основній групі середній вік складав $46,59 \pm 2,10$ років та в ній налічувалось 32 мужчин. В групі порівняння середній вік складав $42,24 \pm 1,56$ років та в ній налічувався 41 мужчина.

Норматив кількості кислотних та усіх рідинних рефлюксів був обрахований за допомогою побудови ROC-кривої (receiver operator characteristic), 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 (Фіг. 4), що при підрахунку тільки

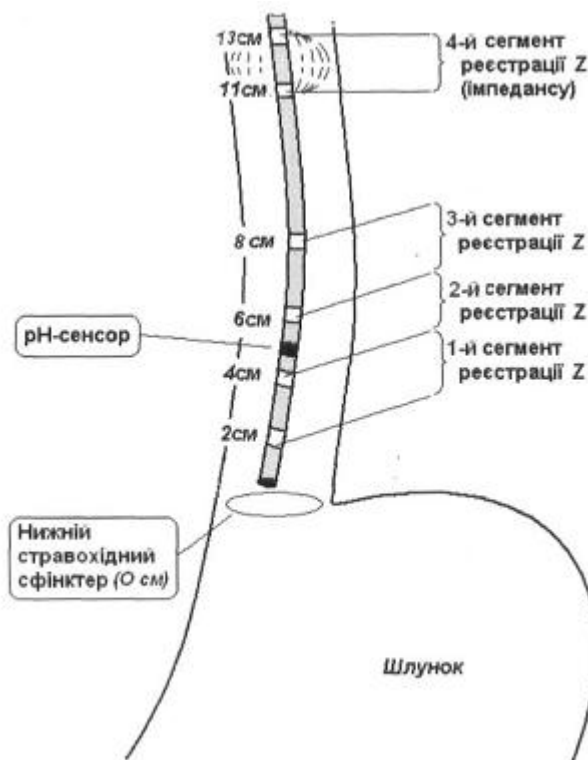
кислотних рефлюксів, порогове значення для патологічних рефлюксів складає більше 6 епізодів за 200 хвилин спостереження. Чутливість цього критерію є 80,3 %, специфічність - 82,0 %. Порогове значення при реєстрації усіх рефлюксів - кислотних, некіслотних (лужних, слабкокіслотних) - складає більше 17 епізодів за 200 хвилин спостереження. Чутливість при цьому є недостовірно вищою ніж при реєстрації виключно кислотних рефлюксів - 81,8 %, а специфічність дещо нижчою - 73,0 %.

Підрахунок не тільки кислотних рефлюксів, а і усіх рефлюксів, надає суттєву практичну перевагу при проведенні обстежень пацієнтів, які приймають потужні антисекреторні препарати. Наприклад, фармакодинаміка інгібіторів протонної помпи, як основних засобів лікування ГЕРХ, є такою, що препарати продовжують діяти навіть через 3 дні після припинення їх прийому. Тому проведення традиційного рН-моніторингу або буде неможливим, або буде вимагати тривалої паузи в лікуванні.

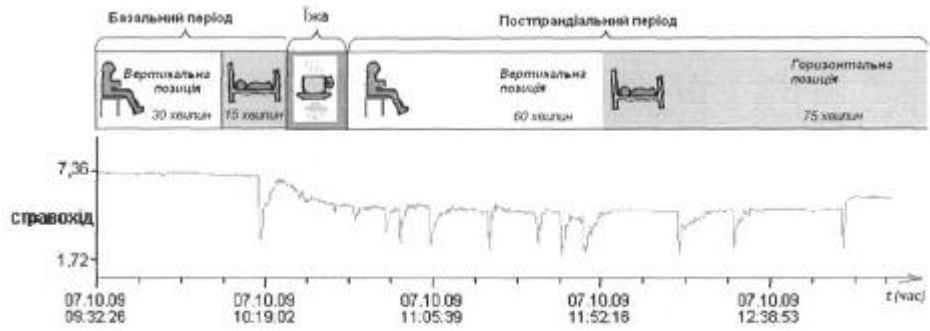
Таким чином, запропонована корисна модель "Спосіб діагностики гастрезофагеальної рефлюксної хвороби" дає можливість швидко (протягом 3 год. 20 хв.) та достовірно діагностувати у обстежуваних пацієнтів наявність патологічного рефлюксу, а також дати йому кількісну оцінку.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

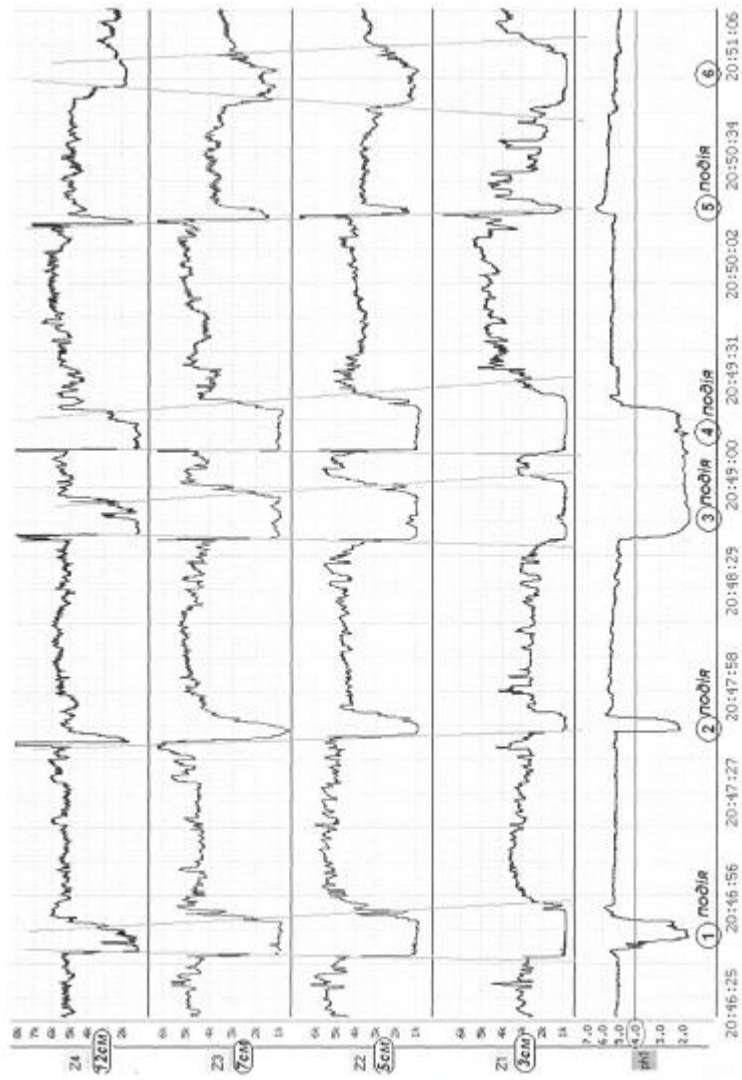
Спосіб діагностики гастрезофагеальної рефлюксної хвороби, який передбачає проведення рН-моніторингу стравоходу в 5 см вище нижнього стравохідного сфінктера після прийому стандартизованого сніданку, який **відрізняється** тим, що водночас виконують моніторинг інтралумінального імпедансу в декількох точках нижньої частини стравоходу і при ретроградному затіканні будь-якої рідини з шлунка частіше 17-ти разів за 200 хвилин спостереження або частіше 6-ти разів рідиною з рН<4 од. констатують патологічний гастрезофагеальний рефлюкс.



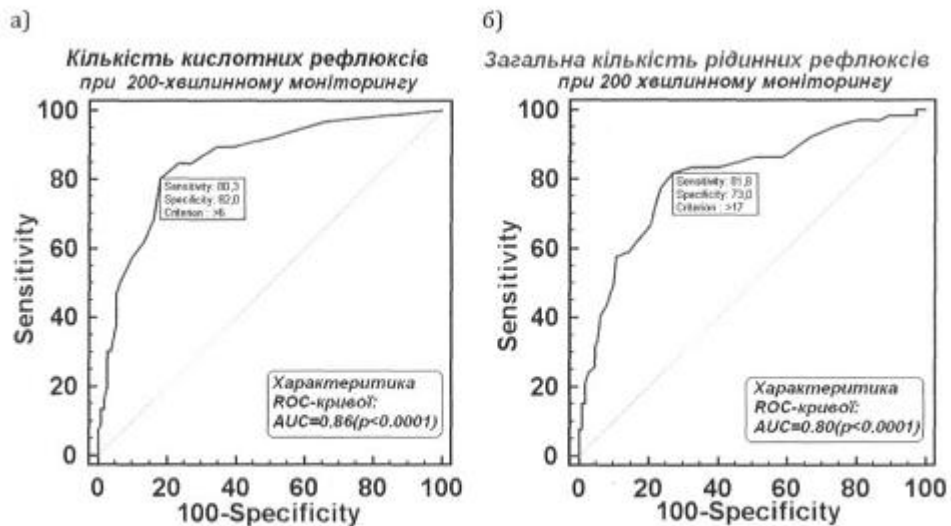
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фиг. 4

Комп'ютерна верстка О. Рябко

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