



(51) МК  
A61B 5/00 (2006.01)  
(52) СПК  
A61B 5/00 (2020.08)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: действующий (последнее изменение статуса: 28.12.2020)

(21)(22) Заявка: 2020116469, 20.05.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
20.05.2020

Дата регистрации:  
23.12.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 20.05.2020

(45) Опубликовано: 23.12.2020 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: RU 2599349 C1, 10.10.2016, RU 2522218  
C1, 10.07.2014, WO 2014184527 A1, 20.11.2014,  
МИХАЙЛОВ П. Ю. и др. Ритмологические и  
гематологические показатели состояния  
пациентов с заболеваниями легких // Известия  
ЮФУ. Технические науки. 2010. N8. URL:  
<https://cyberleninka.ru/article/n/ritmologicheskie-i-gematologicheskie-pokazateli-sostoyaniya-patsientov-s-zabolevaniyami-legkih> (дата  
обращения: 23.09.2020), реферат. SIN D. et al.  
Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Risk  
Factor for Cardiovascular Morbidity and  
Mortality. Proceedings of the American Thoracic  
Society, 2005; 2 (1): 8-11. DOI:  
10.1513/pats.200404-032ms, реферат.

Адрес для переписки:

129226, Москва, пр-т Мира, 171, кв. 19,  
Давленко Н.Ф.

(72) Автор(ы):

Леонова Елена Игоревна (RU),  
Шмелев Евгений Иванович (RU),  
Шергина Елена Александровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное  
научное учреждение "Центральный  
научно-исследовательский институт  
туберкулеза" (RU)

(54) Способ обследования и оценки эффективности лечения пациентов с заболеваниями легких

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к пульмонологии и кардиологии, и может быть использовано для обследования и оценки эффективности лечения пациентов с интерстициальными заболеваниями легких. Способ включает установку пневмоманжеты с пьезоэлектрическими датчиками вдоль сердечно-сосудистого русла и измерение скорости пульсовой волны у пациентов до начала терапии и ежедневно в процессе терапии. Пневмоманжеты с пьезоэлектрическими датчиками накладывают пациенту на верхнюю треть бедра и на верхнюю треть плеча, укладывают пациента в положение лежа на спине на 15 минут до начала измерений, регистрируют моменты воздействия на них пульсовой волны и рассчитывают среднее значение скорости пульсовой волны по 3-5 проведенным подряд измерениям. Снижение скорости пульсовой волны на 0,5 м/с и более интерпретируют как положительную динамику лечения, а при повышении скорости пульсовой волны на 0,5 м/с и более интерпретируют как отрицательную динамику лечения. Использование изобретения позволяет повысить оперативность обследования и точность оценки эффективности лечения пациентов с интерстициальными заболеваниями легких. 1 пр.

Изобретение относится к медицине, а именно, к способам и методикам обследования и оценки эффективности лечения пациентов с интерстициальными заболеваниями легких. Известен способ диагностики [RU 2173086, C1, A61B 6/00, 10.09.2011], согласно которому проводят рентгенологическое исследование легких, при этом, проводят ингаляцию аэрозоля раствора дитилентриаминопентаацетата, меченного <sup>99m</sup>Tc, со средним аэродинамическим диаметром частиц аэрозоля не более 1 мкм, затем регистрируют скорость выведения этого радиофармпрепарата из легких в кровеносное русло и в том случае, если она превышает среднее нормативное значение более чем на 2 σ, диагностируют наличие кониотического пневмонита, а уровень его активности определяют по степени увеличения указанной скорости.

Недостатком способа является относительно узкая область применения. Известен также способ [RU 2444015, C1, G01N 33/50, 27.02.2012], который заключается в том, что после клинического и рентгенологического обследования больного с воспалительным инфильтратом в легком определяют лицидисывающую способность лейкоцитов (ЛВСЛ) крови и при показателе ЛВСЛ, менее или равном 0,119 ммоль/л, диагностируют инфильтративную туберкулез легких, а более 0,119 ммоль/л - пневмонию.

Недостатком способа также является относительно узкая область применения. Кроме того, известен способ [RU 2599349, C1, A61B 5/00, 10.10.2016], который заключается в том, что измеряют объем форсированного выдоха за 1 секунду в %, определяют содержание растворимых молекул мембранного антигена CD8<sup>+</sup> по формуле и при значении содержания растворимых молекул мембранного антигена CD8<sup>+</sup> менее 351 определяют неблагоприятное прогрессирующее течение ХОБЛ.

Этот способ также обладает относительно узкой областью применения. Наиболее близким по технической сущности к предложенному являются методики и соответствующие им алгоритмы обследования и оценки эффективности лечения пациентов с заболеваниями легких, в частности, гиперсенситивным пневмонитом (ГП) и идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), которые согласно стандарту обследования и лечения пациентов [Приказ Минздрава России от 29.12.2012 №1658н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при пневмонии средней степени тяжести"] (Зарегистрировано в Минюсте России 13.02.2013 N 27046)], в настоящее время включают определение функции внешнего дыхания (ФВД) с исследованием диффузионной способности легких, компьютерную томографию органов грудной клетки (КТОГК), электрокардиографию и эхокардиографическое (ЭХОКГ) исследование для оценки риска легочной гипертензии, а также проведение теста 6-ти минутной ходьбы.

Недостатком этих методик является относительно низкая оперативность, обусловленная относительно длительным периодом, который необходим для определения изменений показателей функции внешнего дыхания, а также данных КТОГК в результате лечения и длительным периодом оперативного контроля динамики патологического процесса, в том числе, для определения оценки эффективности выбранной тактики лечения.

В случае диагностики у пациента ГП или ИЛФ пациенту назначаются препараты, согласно установленным рекомендациям для лечения этих заболеваний. Однако существуют различные варианты, включая комбинации препаратов для лечения ГП или ИЛФ. При старте терапии в стационаре оценка эффективности терапии проводится на основании клинической картины. Объективными методами оценки эффективности является ФВД и диффузионная способность легких. Однако в период госпитализации данные показатели зачастую не успевают измениться существенно. Поэтому в динамике пациентам рекомендован повтор ФВД через 1-3 мес. Кроме того, пациенты после диагностической операции в течение раннего послеоперационного периода не могут выполнить дыхательные маневры ввиду болевого синдрома.

КТОГК является также ключевым методом в диагностике и динамическом наблюдении пациентов с интерстициальными болезнями легких, однако данный метод сопряжен с высокой лучевой нагрузкой, в связи с чем не может быть использован как инструмент для безопасного определения эффективности терапии. КТОГК для динамического наблюдения используется для определения эффективности и дальнейшей тактики лечения с шагом 3-6 мес.

Тест 6-минутной ходьбы широко используется, так как объективно отражает толерантность физической нагрузке у пациентов с заболеваниями легких. Однако данный метод имеет такие ограничения, как невозможность адекватного измерения ситуации у пациентов на оксигенотерапии, а также пациентов с заболеваниями опорно-двигательной системы (артриты, артрозы, остеопороз и т.д.).

Электрокардиография - метод позволяющий определить признаки гипертрофии правых отделов сердца, что актуально у больных ГП и ИЛФ. Однако недостатком данного метода также является длительный период восстановления потенциалов сердца в случае положительной динамики от лечения. Процесс обратного ремоделирования миокарда занимает месяцы.

ЭХОКГ - также метод который применяется для динамического наблюдения, определения функции правого желудочка, давления в легочной артерии у пациентов с ГП и ИЛФ. Однако, метод не всегда доступен в рутинной практике в амбулаторном звене. Как уже отмечалось, процессы обратного ремоделирования миокарда и восстановления функции желудочков в случае правильно подобранной и эффективной терапии занимает месяцы, что делает данный метод неподходящим для оперативного слежения за динамикой патологического процесса.

Таким образом, несмотря на имеющуюся доказательную базу о диагностической ценности этих способов и методик, используя их, не удается оперативно оценивать динамику патологического процесса в условиях выбранной тактики лечения. Однако, для больных с интерстициальными болезнями легких (ИБЛ) это имеет стратегическое важное значение, так как определяет исходы заболевания, в частности, формирование фиброза легких и дыхательной недостаточности.

Задача, которая решается в настоящем изобретении, направлена на устранение недостатков существующих методик, достижение более эффективной лечебно-диагностической работы и расширение арсенала технических средств, которые могут быть использованы при обследованиях и оценки эффективности лечения пациентов с интерстициальными заболеваниями легких.

Требуемый технический результат заключается в повышении оперативности обследования пациентов с интерстициальными заболеваниями легких и повышении оперативности и точности оценки эффективности лечения пациентов с заболеваниями легких.

Поставленная задача решается, а требуемый технический результат достигается тем, что при реализации способа, согласно которому при проведении терапии определяют функции внешнего дыхания (ФВД) с исследованием диффузионной способности легких, внешнюю компьютерную томографию органов грудной клетки (КТОГК), электрокардиографию и эхокардиографическое исследование (ЭХОКГ) для оценки риска легочной гипертензии, а также проводят тест 6-ти минутной ходьбы, согласно изобретению, до начала терапии и периодически в процессе терапии устанавливают пневмоманжеты с пьезоэлектрическими датчиками вдоль сердечно-сосудистого русла и измеряют скорость пульсовой волны (СПВ) у пациентов, для чего пневмоманжеты с пьезоэлектрическими датчиками накладывают пациенту на верхнюю треть бедра и на верхнюю треть плеча, укладывают пациента в положение лежа на спине на 15 минут до начала измерений, регистрируют моменты воздействия на них пульсовой волны и рассчитывают среднее значение СПВ по нескольким измерениям, при этом, снижение скорости пульсовой волны на 0,5 м/с и более интерпретируют как положительную динамику лечения, а при повышении скорости пульсовой волны на 0,5 м/с и более интерпретируют как отрицательную динамику лечения.

Кроме того, требуемый технический результат достигается тем, что скорость пульсовой волны (СПВ) у пациентов при проведении терапии определяют ежедневно. Кроме того, требуемый технический результат достигается тем, что среднее значение СПВ определяют по 3-5 проведенным подряд измерениям.

Меньшее число измерений не всегда дает относительно точный результат с малым разбросом, а проведение большего числа измерений, как показали исследования, является избыточным и не увеличивает точности оценки среднего значения СПВ.

Предложенный способ обследования и оценки эффективности лечения пациентов с заболеваниями легких реализуется следующим образом. Предложенное усовершенствование основано на применении дополнительно к известным методикам проведение обследования для не инвазивной оценки жесткости сосудистой стенки (скорости пульсовой волны (СПВ)).

Этот способ осциллометрического определения жесткости сосудистой стенки, основанный на регистрации пульсовой волны в двух точках артериальной сети (например, плечевая артерия и бедренная артерия) с помощью пьезоэлектрических датчиков.

Данный способ не инвазивного исследования жесткости сосудистой стенки широко применяется в кардиологической практике для оценки сердечно-сосудистых рисков. Известно, что повышение показателя СПВ более 10 м/с коррелирует с высоким риском сердечно-сосудистых событий [1,2,3,4].

Изучение показателей жесткости сосудистой стенки у больных ИБЛ также показало достоверную корреляцию между скоростью пульсовой волны с давлением в легочной артерии\* (p=0.03), распространенностью фиброза легких (p=0.001), распространенностью «матового стекла» по данным КТОГК, уровнем гемоглобина (p<0.05) и показателями функции внешнего дыхания (p=0.001) [5]. Более того, повышение скорости пульсовой волны - предиктор развития правожелудочковой недостаточности - одной из главных причин,отягощающих состояние пациентов с болезнями легких [6,7].

СПВ - показатель, обладающий высокой динамичностью в сравнении с показателями функции внешнего дыхания и КТОГК. Таким образом, использование данного показателя в оценке эффективности терапии позволяет значительно сократить сроки для динамической оценки после старта терапии, основной только на ФВД, КТОГК, 6-ти минутной ходьбе, ЭКГ и ЭХО-КГ, повышая эффективность терапии больных ИБЛ.

Потому на основании проведенных исследований для повышения эффективности и оперативности обследований и оценки эффективности терапии предлагается проводить измерения скорости пульсовой волны у лиц с ГП и ИЛФ как на госпитальном, так и на амбулаторном этапах лечения для оценки динамики патологического процесса, в том числе и эффективности выбранной терапии.

Это позволяет повысить оперативность и сократить время для оценки эффективности терапии ввиду динамичности измеряемого показателя и отсутствие ограничений для динамического наблюдения за пациентами с ГП или ИЛФ, что в результате ведет к повышению эффективности терапии.

Потому наряду с рекомендованными методами диагностики, такими как ФВД, КТОГК, ЭКГ, ЭХОКГ, тест 6-минутной ходьбы, пациентам предлагается проводить процедуру определения скорости пульсовой волны. Это позволяет выявлять начальные показатели данного параметра, до начала терапии, а затем, с необходимой регулярностью, в виду простоты техники проведения и безопасности методики для пациента, контролировать изменение данного показателя.

Таким, образом, измерение можно проводить ежедневно, и не дожидаясь результатов изменения ФВД, КТОГК, теста 6-минутной ходьбы, ЭКГ и ЭХО-КГ, вкруп с клинической картиной и жалобами пациента решать вопрос о правильности выбранной тактики лечения.

Известно, что средний срок пребывания в стационаре для пациента с интерстициальным заболеванием легких согласно стандартам оказания помощи составляет 21 день. За это время пациенту, согласно стандарту оказания помощи, 2 раза проводится ФВД и ЭКГ. КТОГК проводится 1 раз (в случае если у пациента не имеется КТОГК давностью меньше 1 месяца).

Таким образом, собранных объективных недостатков для адекватного динамического наблюдения в короткий период пребывания в стационаре. Измерение скорости пульсовой волны позволяет значительно уменьшить сроки до решения о продолжении или коррекции уже имеющейся терапии.

Измерение СПВ осуществляется не инвазивно, например, при помощи аппаратов суточного мониторинга артериального давления.

Манжета для измерения артериального давления накладывается на верхнюю треть бедра (бедренная артерия) а также на верхнюю треть плеча. Участник находится в положении лежа на спине в течение 15 минут до начала измерений. Затем переходят к одновременному измерению артериального давления. Пульсовые волны фиксируются электронным способом и передаются на компьютер, где при помощи специальных программ анализируется скорость прохода пульсовой волны между двумя исследуемыми точками сосудистого русла. В среднем проводится три-пять измерений.

Измеренный показатель скорости пульсовой волны отражает сосудистую ригидность, которая способна меняться достаточно быстро в зависимости от уровня гипоксемии, воспаления, оксидативного стресса, в результате назначенной терапии.

Предложенный способ дополнительной оценки эффективности лечения позволяет быстро и безопасно для пациента определять динамику в результате терапии в краткий срок. Таким образом, возможность мониторинга показателя СПВ ежедневно дает объективное представление о состоянии сердечно-сосудистой и дыхательной систем пациента.

В целом, предложенный диагностический алгоритм, с включением измерения СПВ имеет следующие преимущества:

1) Возможность безопасно определять показатель (СПВ), отражающий состояние и сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем в результате лечения;

2) Количество измерений СПВ не ограничено в сравнении с количеством попыток при выполнении ФВД и диффузионной способности легких и КТОГК;

3) Способ не инвазивного измерения СПВ не имеет ограничений для больных в раннем послеоперационном периоде в отличие от ФВД или теста 6-минутной ходьбы;

4) Возможность получения данных об эффективности терапии в более короткие сроки.

Таким образом, метод в комплексе обследований может использоваться неограниченно у больных с интерстициальными болезнями легких как стационарного, так и амбулаторного звена и дает возможность объективной и динамичной оценки состояния пациента в условиях назначенной терапии.

Предложенный диагностический алгоритм, с включением измерения СПВ в качестве дополнительного обследования, зарекомендовал себя среди пациентов с ИБЛ без коморбидностей, а также с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы как в амбулаторном, так и в стационарном звене, так как СПВ может быть измерена даже в тех случаях, когда ограничены возможности использования других способов, таких как КТОГК, тест 6-ти минутной ходьбы, ФВД, а изменения на ЭХОКГ и ЭКГ остаются без динамики.

Примером успешного применения измерения СПВ в качестве дополнительного способа динамического наблюдения за пациентом может служить следующее клиническое наблюдение.

Больная П., 68 лет,

Анамнез заболевания: В мае 2015 г. в ЦНИИТ на основании данных анамнеза (у пациентки дома длительное время живут с ИБЛ и попуайни), диффузных изменений в легких на КТ ОГК, эозинофилии в бронхоальвеолярном смыве и материале бронхоальвеолярной смыва был установлен диагноз экзогенного аллергического альвеолита. Проводилась терапия метипредом по 16 мг/сутки, проведен курс лифодотплазмафереза с экстракорпоральной модификацией лимфоцитов преднизолоном.

Клинический диагноз: Экзогенный аллергический альвеолит, хроническое течение. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь 2 ст, артериальная гипертензия 2 ст, риск 3. Хроническая вертеброгенная радикулопатия C5-C7 справа. Синдром вестибулопатии. ДЭП II, смешанного генеза. Pes equinus, посттравматическая генеза. Нейротрофическая атрофия мышц правой голени.

В данном случае в связи с имеющимся синдромом вестибулопатии, тест 6-ти минутной ходьбы не может быть проведен. На ЭКГ в марте 2019 г. - Ритм синусовый, ЧСС 75 в мин. Отклонение ЭОС вправо. Умеренная гипертрофия левого желудочка. По данным ЭХО-КГ - Полости не расширены. Умеренная гипертрофия правого и левого желудочка. Глобальная сократимость миокарда левого желудочка в норме. Аорта не расширена. Стенки уплотнены. Диастолическая дисфункция по первому типу. Среднее давление в легочной артерии умеренно повышено (28,5 мм.рт.ст.). На КТОГК отмечается нарастание интерстициальной инфильтрации, преимущественно в базальных отделах. В кортико-базальных отделах симптомов «сотового легкого».

Стенки бронхов уплотнены, базальты их свободны, прослеживаются до субсегментарных. Симптомы распространенного деформирующего легкого с формированием цилиндрических бронхоэктазов. По данным ФВД - значительное снижение объемных показателей и диффузионной способности легких (DLCO - 25%долж). Скорость пульсовой волны в аорте в момент госпитализации - 13,3 м/с до лечения при поступлении в стационар, 12,5 м/с в день выписки из стационара.

Пациентке при выписке из стационара рекомендован прием метипреда 3 таб. (12 мг) в сутки, с последующим снижением дозы до 2 таб. в сутки через 2 недели. Контроль КТОГК, ФВД, ЭКГ и ЭХО-КГ запланирован через 3 мес.

После снижения дозы метипреда до 2 таблеток в сутки (через 14 дней после выписки из стационара) пациентка почувствовала ухудшение самочувствия в виде слабости, усиления одышки при физической нагрузке. Обратилась в лечебно-диагностическое отделение.

На ЭКГ, ЭХО-КГ, ФВД - без существенной динамики. КТОГК проведена не была, так как с момента предыдущей КТОГК прошло 16 дней. При измерении СПВ отмечено ее повышение не до 13,0 м/с. Пациентке рекомендовано возобновить дозировку метипреда 3 таблетки в сутки. После чего через 5 дней пациентка до уровня субъективного улучшения. Измерение СПВ показало снижение до 12,2 м/с и было рекомендовано оставить терапию без изменений до контрольного проведения КТОГК и ФВД.

Данный пример иллюстрирует, как в непростой клинической ситуации, когда другие методы диагностики не позволяют объективно оценить состояние пациента, СПВ как дополнительный объективный параметр может иметь решающее значение в выборе тактики ведения пациента.

Таким образом, благодаря введенным усовершенствованиям, достигается требуемый технический результат, который заключается в повышении оперативности обследования пациентов с интерстициальными заболеваниями легких и повышении оперативности и точности оценки эффективности лечения пациентов с заболеваниями легких.

Литература

1. Yoav Ben-Shlomo, Melissa Spears, Chris Boustred, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(7): 636-646. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.063

2. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality from arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology. 2010; 55(13):1318-1327. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.

3. Van Bortel L.M., S. Laurent, P. Boutouyrie et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid - femoral pulse wave velocity. J Hypertens. 2012; 30 (3): 445-448. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0

4. Townsend R.R., Wilkinson L.B., Schiffrin E.L., et al. American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association. J Hypertension. 2015; 66 (3): 698-722. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000033

5. Леонова Е.И., Шмелев Е.И., Шергина Е.А. Жесткость сосудистой стенки у лиц с интерстициальными заболеваниями легких. Пульмология; 29(5):582-589. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-582-589>

6. Al-Naamani N., Chirinos J.A., Zamani P. et al. Association of Systemic Arterial Properties With Right Ventricular Morphology: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)-Right Ventricle Study. J Am Heart Assoc. 2016; 5(12): 1-11. doi: 10.1161/JAHA.116.004162

7. Belinda N. Rivera-Lebron, Paul R. Fortia, et al. Echocardiographic and Hemodynamic Predictors of Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest. 2013; 144(2): 564-570. doi: 10.1378/chest.12-2298.

Формула изобретения

Способ оценки эффективности лечения пациентов с гиперсенситивным пневмонитом и идиопатическим легочным фиброзом, отличающийся тем, что до начала терапии и ежедневно в процессе терапии устанавливают пневмоманжеты с пьезоэлектрическими датчиками вдоль сердечно-сосудистого русла и измеряют скорость пульсовой волны у пациентов, для чего пневмоманжеты с пьезоэлектрическими датчиками накладывают пациенту на верхнюю треть бедра и на верхнюю треть плеча, укладывают пациента в положение лежа на спине на 15 минут до начала измерений, регистрируют моменты воздействия на них пульсовой волны и рассчитывают среднее значение скорости пульсовой волны по 3-5 проведенным подряд измерениям, при этом снижение скорости пульсовой волны на 0,5 м/с и более интерпретируют как положительную динамику лечения, а при повышении скорости пульсовой волны на 0,5 м/с и более интерпретируют как отрицательную динамику лечения.