



(51) МПК  
*G01N 33/497* (2006.01)  
*G01N 33/84* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005121996/15, 13.07.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 13.07.2005

(45) Опубликовано: 27.07.2006 Бюл. № 21

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2058550 C1 20.04.1996. RU 2117290 C1 10.08.1998. RU 2143689 C1 27.12.1999. RU 2165083 C1 10.04.2001. SU 1478123 A1 07.05.1989. АНАЕВ Э.Х. Маркеры воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2002, №2, с.10-12. Vass G. et al. Exhaled breath condensate and its analysis--a new method in pulmonology. Orv Hetil. 2003 Dec 21; 144 (51), p.2517-24, реф.

Адрес для переписки:  
 107589, Москва, а/я 9, пат.пov. Л.С.Беликовой

(72) Автор(ы):

Григорьев Анатолий Иванович (RU),  
 Баранов Виктор Михайлович (RU),  
 Чучалин Александр Григорьевич (RU),  
 Ничипорук Игорь Александрович (RU),  
 Анаев Эльдар Хусеевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственный научный центр Российской Федерации - Институт медико-биологических проблем Российской академии наук (RU)

C 1  
C  
2  
0  
8  
8  
0  
2  
R  
U

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАКА ЛЕГКОГО

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к пульмонологии. Для осуществления способа исследуют конденсат влаги выдыхаемого воздуха, определяют в нем содержание натрия, калия, кальция и водородный показатель. В зависимости от выявленных у больного уровней концентрации натрия, калия, кальция и водородного показателя прогнозируют стадию ремиссии бронхолегочных заболеваний и исключают рак легкого, или прогнозируют стадию обострения бронхолегочных заболеваний или наличие рака легкого. Способ позволяет

прогнозировать обострение определенных бронхолегочных заболеваний, например, хронической обструктивной болезни легких, идиопатического фиброзирующего альвеолита и т.д. Использование способа позволяет путем неинвазивного исследования осуществить ранний и точный прогноз течения бронхолегочных заболеваний и оценку вероятности наличия рака легкого. Возможно применение предлагаемого способа при проведении массовых медицинских осмотров и диспансеризации больных. 5 з.п. ф-лы, 3 табл.

R  
U  
2  
2  
8  
0  
8  
6  
8  
C  
1

RUSSIAN FEDERATION



(19) RU (11) 2 280 868 (13) C1

(51) Int. Cl.  
G01N 33/497 (2006.01)  
G01N 33/84 (2006.01)

FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2005121996/15, 13.07.2005

(24) Effective date for property rights: 13.07.2005

(45) Date of publication: 27.07.2006 Bull. 21

Mail address:

107589, Moskva, a/ja 9, pat.pov. L.S.Belikovoj

(72) Inventor(s):

Grigor'ev Anatolij Ivanovich (RU),  
Baranov Viktor Mikhajlovich (RU),  
Chuchalin Aleksandr Grigor'evich (RU),  
Nichiporuk Igor' Aleksandrovich (RU),  
Anaev Eh'l'dar Khuseevich (RU)

(73) Proprietor(s):

Gosudarstvennyj nauchnyj tsentr Rossijskoj  
Federatsii - Institut mediko-biologicheskikh  
problem Rossijskoj akademii nauk (RU)

(54) METHOD FOR PREDICTING CLINICAL COURSE OF BRONCHOPULMONARY DISEASES AND PULMONARY CARCINOMA

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: method involves examining expired air moisture condensate for determining sodium, potassium, calcium content and hydrogen index. Bronchopulmonary diseases remission stage is

predicted depending on sodium, potassium, calcium concentration and hydrogen index, and pulmonary carcinoma diagnosis is excluded or confirmed.

EFFECT: high accuracy of prediction.

3 cl, 3 tbl

R U 2 2 8 0 8 6 8 C 1

R U 2 2 8 0 8 6 8 C 1

Изобретение относится к области медицины, а именно к пульмонологии, и касается прогнозирования течения заболеваний бронхолегочной системы и рака легкого. Наиболее эффективно изобретение может быть использовано в прогнозировании ранней стадии обострения бронхолегочных заболеваний.

- 5        Оно может найти широкое применение во всех лечебных учреждениях пульмонологического профиля, в пульмонологических отделениях больниц и госпиталей, а также может использоваться при проведении массовых медицинских осмотров и диспансеризации больных в поликлиниках и на предприятиях.

10      Актуальность проблемы определяется тем, что в настоящее время количество больных раком легкого и число бронхолегочных заболеваний, особенно сопровождаемых обструкцией дыхательных путей, прогрессивно увеличиваются.

В настоящее время известен ряд способов прогнозирования течения бронхолегочных заболеваний и рака легкого.

- 15      Известен способ прогнозирования течения хронических неспецифических воспалительных заболеваний бронхов, включающий культивацию биоптатов слизистой бронхов на поверхности фильтра в питательной среде с аутологической сывороткой крови больного в течение 10 дней и определение числа аномальных клеток и общего числа клеток в зоне роста культуры с дальнейшим определением по их проценту благоприятного или неблагоприятного исхода заболевания (авторское свидетельство СССР №1409944 от 20 14.06.84).

Недостатком известного способа является то, что при его использовании применяется инвазивный и дорогостоящий метод получения биологических проб путем биопсии слизистой бронхов, что снижает безопасность для больного и повышает стоимость используемых для прогноза диагностических процедур.

- 25      Другим недостатком известного способа является то, что при его использовании для получения прогноза течения заболевания необходимо не менее 10 дней, что не позволяет сократить сроки подтверждения диагноза, а также оперативно проводить прогностический мониторинг и оперативный контроль для своевременной коррекции проводимого лечения.

Известен способ прогнозирования эффективности фармакотерапии больных 30 хроническими обструктивными заболеваниями легких, включающий исследование крови, определение в пробе величины  $\beta$ -адренорецепции клеточных мембран спектрофотометрическим методом до начала и через 7 дней после лечения, и при этой величине после лечения от 10 до 30 ед. прогнозирование благоприятного эффекта фармакотерапии больного (патент РФ №2191381 от 05.10.2001).

- 35      Недостатком известного способа является то, что при его использовании применяется инвазивный метод получения биологических проб путем взятия крови из вены, что повышает травматичность. Другим недостатком известного способа является прогнозирование эффективности фармакотерапии только у 90% больных по оценке единственного показателя -  $\beta$ -адренорецепции клеточных мембран до и после лечения, что 40 не позволяет сделать более ранний и точный прогноз течения бронхолегочных заболеваний у таких больных, которые по медицинским показаниям постоянно принимают препараты, оказывающие влияние на адренергические рецепторы клеток и тканей, например, гипотензивные средства, т.к. влияние препаратов изменяет сам оцениваемый прогнозический показатель, не позволяя сделать прогноз по исходному состоянию 45 больного.

Кроме того, недостатком известного способа является использование для прогноза мембран клеток крови больного, которые нельзя длительно хранить без специальных условий, что не дает возможность применения известного способа при проведении массовых медицинских осмотров и диспансеризации больных.

- 50      Известен способ прогнозирования течения неспецифических заболеваний легких, включающий микробиологические исследования бронхиального секрета и/или мокроты, определения количества условно-патогенных бактерий, патогенных бактерий и грибов рода *Candida*, оценку каждого показателя в баллах с последующим расчетом суммы баллов, на

основании которой делают прогноз (патент РФ №2121675 от 04.01.1995).

Недостатком известного способа является то, что при его использовании с помощью микробиологических исследований продолжительностью от десятков часов до нескольких дней оценивают количественные и качественные характеристики только возбудителей

- 5 заболеваний, а не состояние бронхолегочной системы самого больного, что не позволяет сделать своевременный и точный прогноз течения заболевания, а также проводить прогностический мониторинг и оперативный контроль для своевременной коррекции проводимого лечения. Другим недостатком используемого способа является использование микробиологических методов, требующих значительных затрат
- 10 квалифицированного труда, материалов, оборудования и реактивов и не дающих возможности добиться сокращения сроков подтверждения диагноза. Кроме того, использование микробиологических показателей не всегда позволяет выявить вялотекущее обострение бронхолегочных заболеваний, особенно в случаях, когда оно протекает с асептическими воспалительными реакциями и не связано с наличием патогенной флоры,
- 15 например, при легочно-кишечной форме муковисцидоза или при хронической обструктивной болезни легких.

Наиболее близким к предлагаемому техническому решению является способ прогнозирования течения острой пневмонии, включающий определение в конденсате влаги выдыхаемого воздуха уровня липидов с последующим исследованием в них содержания стеариновой и олеиновой кислот, подсчетом суммы процентного содержания указанных кислот от уровня липидов и при значении этого показателя менее 20% прогнозирования затяжного течения заболевания (патент РФ №2058550 от 19.06.1992).

- 20 Недостатком известного способа является то, что при его использовании в конденсате влаги выдыхаемого воздуха определяют процентное соотношение уровней содержания стеариновой и олеиновой кислот, что дает возможность прогнозирования течения только пневмонии без других бронхолегочных заболеваний.

- 25 Другим недостатком известного способа является то, что его проведение требует значительных затрат времени, квалифицированного труда, материалов и реактивов для выделения липидов и определения в них содержания стеариновой и олеиновой кислот, что
- 30 связано с их очень низкой концентрацией в конденсате влаги выдыхаемого воздуха, имеющим преимущественно водный состав. Кроме того, при определении очень низкой концентрации липидов, особенно спектрофотометрическим методом, используемом в известном способе, значительно возрастает процент ошибок. Все это не дает возможности при использовании известного способа добиться более раннего и точного прогноза
- 35 течения бронхолегочных заболеваний, сокращения сроков подтверждения диагноза, возможности прогностического мониторинга и оперативного контроля для своевременной коррекции проводимого лечения, а также возможности применения известного способа при проведении массовых медицинских осмотров и диспансеризации больных.

- 40 Еще одним недостатком известного способа является то, что липиды, используемые для прогнозирования, нестойки при хранении образцов конденсата влаги, т.к. быстро окисляются кислородом воздуха, и поэтому сохранение проб требует значительных материальных затрат.

Технический результат предлагаемого изобретения выражается:

- в возможности использования неинвазивного способа более раннего и точного
- 45 прогноза течения бронхолегочных заболеваний и рака легкого;
- в возможности сокращения сроков подтверждения диагноза при бронхолегочных заболеваниях и раке легкого;
- в возможности прогностического мониторинга и оперативного контроля для своевременной коррекции проводимого лечения;
- 50 - в возможности прогнозирования вялотекущего обострения бронхолегочных заболеваний;
- в возможности применения предлагаемого способа при проведении массовых медицинских осмотров и диспансеризации больных;

- в снижении трудоемкости и материальных затрат при прогнозировании бронхолегочных заболеваний и рака легкого.

В основу изобретения положена задача разработки неинвазивного способа прогнозирования течения бронхолегочных заболеваний и рака легкого.

- 5 Поставленная задача достигается тем, что способ прогнозирования течения бронхолегочных заболеваний и рака легкого включает исследование конденсата влаги выдыхаемого воздуха, а согласно изобретению, в конденсате влаги выдыхаемого воздуха определяют содержание натрия, калия, кальция и водородный показатель, и при сочетании уровней концентрации натрия  $9,550 \pm 0,350$  ммоль/л, калия  $0,275 \pm 0,025$  ммоль/л, кальция  $0,221 \pm 0,012$  ммоль/л и водородного показателя  $7,078 \pm 0,172$  единиц прогнозируют стадию ремиссии бронхолегочных заболеваний и исключают рак легкого, а при концентрации натрия  $10,831 \pm 0,930$  ммоль/л, калия  $0,353 \pm 0,052$  ммоль/л, кальция  $0,175 \pm 0,033$  ммоль/л и водородного показателя  $6,384 \pm 0,521$  единиц, если хотя бы один из определяемых показателей или любое их сочетание находятся в указанных пределах, прогнозируют 10 стадию обострения бронхолегочных заболеваний или наличие рака легкого.
- 15

- Кроме того, при сочетании уровней концентрации натрия  $10,830 \pm 0,320$  ммоль/л, калия  $0,293 \pm 0,011$  ммоль/л и кальция  $0,163 \pm 0,022$  ммоль/л прогнозируют обострение хронической 20 обструктивной болезни легких, при сочетании уровней концентрации калия  $0,277 \pm 0,003$  ммоль/л, кальция  $0,197 \pm 0,011$  ммоль/л и водородного показателя  $6,090 \pm 0,110$  единиц прогнозируют обострение идиопатического фиброзирующего альвеолита, при 25 концентрации натрия  $11,460 \pm 0,300$  ммоль/л прогнозируют обострение легочно-кишечной формы муковисцидоза, при сочетании уровней концентрации натрия  $10,365 \pm 0,135$  ммоль/л и водородного показателя  $5,920 \pm 0,058$  единиц прогнозируют развитие пневмонии, а при 30 сочетании уровней концентрации калия  $0,355 \pm 0,050$  ммоль/л и водородного показателя  $6,380 \pm 0,170$  единиц прогнозируют наличие рака легкого.

- Таким образом, в изобретении предложена новая совокупность существенных признаков. Все предложенные признаки существенны, поскольку влияют на достигаемый технический результат, т.е. находятся в причинно-следственной связи с указанным 35 результатом.

- Так, например, в предпочтительном варианте способа прогнозирования течения бронхолегочных заболеваний и рака легкого в конденсате влаги выдыхаемого воздуха (КБВВ) определяют содержание натрия, калия, кальция и водородный показатель, и при сочетании уровней концентрации натрия  $9,550 \pm 0,350$  ммоль/л, калия  $0,275 \pm 0,025$  ммоль/л, 40 кальция  $0,221 \pm 0,012$  ммоль/л и водородного показателя  $7,078 \pm 0,172$  единиц прогнозируют стадию ремиссии бронхолегочных заболеваний и исключают рак легкого. Ремиссия - этап в течении болезни, характеризующийся временным ослаблением или исчезновением ее проявлений (Энциклопедический словарь медицинских терминов под ред. акад. РАМН В.И.Покровского, М.: Медицина, 2001, с.682).

- 45 В связи с этим впервые появилась возможность прогнозирования стадии ремиссии по содержанию в КБВВ сочетания электролитов и водородных ионов в определенных пределах, установленных в клинических условиях при обследовании больных с бронхолегочными заболеваниями, находящихся в стадии длительной ремиссии продолжительностью от 1 года и более, подтвержденной результатами инструментальных и других методов диагностики.

Кроме того, появилась возможность по сочетанию концентрации электролитов и водородных ионов исключить рак легкого у пациентов, что также подтверждалось результатами инструментальных, биохимических и других методов диагностики.

- 50 Все перечисленное дает возможность применять предлагаемое изобретение как неинвазивный способ более раннего и точного прогноза течения бронхолегочных заболеваний и рака легкого, так как определение в КБВВ комплекса электролитов не требует существенных временных и материальных затрат и можно быстро и с высокой степенью достоверности выявлять категорию пациентов в состоянии ремиссии и больных с

обострением бронхолегочных заболеваний, а также прогнозировать развитие злокачественных новообразований в легких.

Целесообразно, что при концентрации натрия  $10,831 \pm 0,930$  ммоль/л, калия  $0,353 \pm 0,052$  ммоль/л, кальция  $0,175 \pm 0,033$  ммоль/л и водородного показателя  $6,384 \pm 0,521$  единиц,

- 5 если хотя бы один из определяемых показателей или любое их сочетание находятся в указанных пределах, прогнозируют стадию обострения бронхолегочных заболеваний или наличие рака легкого. Обострение - стадия течения хронической болезни, характеризующаяся имеющимися симптомами и отражающая проявления тяжести заболевания на данный текущий момент (Энциклопедический словарь медицинских терминов под ред. акад. РАМН В.И.Покровского, М.: Медицина, 2001, с.534). Это дает возможность сократить сроки подтверждения диагноза, а также проводить прогностический мониторинг и оперативный контроль для своевременной коррекции проводимого лечения, так как впервые в предлагаемом способе с целью прогноза используют определение не отдельных электролитов, а сочетание химических элементов, содержащее натрий, калий,
- 10 кальций и водород, в виде ионизированного комплекса в качестве прогностического биохимического маркера бронхолегочных заболеваний или наличия рака легкого, что позволяет оперативно делать прогноз стадии обострения заболевания, включая прогнозирование на ранней стадии обострения. Выбор натрия, калия, кальция и водородного показателя (значение водородного показателя является обратным
- 15 логарифмом концентрации водородных ионов) обусловлен простотой и быстротой их определения в КВВВ, например, с помощью автоматизированных ионоселективных анализаторов, их достаточной стабильностью в водных растворах, а также их сравнительно высокой концентрацией в КВВВ, что дает возможность точного, быстрого, а значит и более раннего прогноза. Кроме того, предлагаемый способ дает возможность
- 20 25 прогнозирования вялотекущего обострения бронхолегочных заболеваний, поскольку измерение предложенных показателей отражает изменения в состоянии больного уже на ранней стадии обострения бронхолегочного заболевания или развития рака легкого.

Далее, при сочетании уровней концентрации натрия  $10,830 \pm 0,320$  ммоль/л, калия  $0,293 \pm 0,011$  ммоль/л и кальция  $0,163 \pm 0,022$  ммоль/л прогнозируют обострение хронической обструктивной болезни легких, при сочетании уровней концентрации калия  $0,277 \pm 0,003$  ммоль/л, кальция  $0,197 \pm 0,011$  ммоль/л и водородного показателя  $6,090 \pm 0,110$  единиц прогнозируют обострение идиопатического фиброзирующего альвеолита, при концентрации натрия  $11,460 \pm 0,300$  ммоль/л прогнозируют обострение легочно-кишечной формы муковисцидоза, при сочетании уровней концентрации натрия  $10,365 \pm 0,135$  ммоль/л и водородного показателя  $5,920 \pm 0,058$  единиц прогнозируют развитие пневмонии, а при сочетании уровней концентрации калия  $0,355 \pm 0,050$  ммоль/л и водородного показателя  $6,380 \pm 0,170$  единиц прогнозируют наличие рака легкого.

Выбранные сочетания пределов колебаний концентрации натрия, калия, кальция и водородного показателя в КВВВ достоверно подтверждают прогноз наличия у пациентов обострения конкретных патологий, так как они были получены при обследовании необходимого количества больных с соответствующим диагнозом, установленным верифицированными в пульмонологии и онкологии методами и способами диагностики. Необходимо отметить, что пределы концентрации электролитов и водородного показателя в КВВВ для стадий ремиссии и обострения достоверно различаются между собой и охватывают диапазон физиологических и патологических изменений при бронхолегочных заболеваниях.

Таким образом, благодаря измерению в пробах КВВВ определенных комбинаций сочетания электролитов и водородного показателя появилась возможность прогнозировать не только стадию ремиссии или обострения бронхолегочных заболеваний, но и прогнозировать течение конкретных нозологий или наличие рака легкого, так как при анализе результатов используют определенные пределы изменений определяемых показателей и их сочетаний, характерные для различных заболеваний бронхолегочной

системы.

Предлагаемый способ можно использовать при проведении массовых медицинских осмотров и диспансеризации больных.

Совокупность отличительных признаков предлагаемого способа прогнозирования

- 5 течения бронхолегочных заболеваний и рака легкого, в целом, позволяет значительно снизить трудоемкость и материальные затраты, так как методы определения показателей в КБВВ, используемые для его осуществления, характеризуются высокой воспроизводимостью результатов, не требуют дорогостоящей аппаратуры и реактивов, специальных устройств и условий хранения проб, могут выполняться средним
- 10 медицинским персоналом и не требуют затрат квалифицированного труда для правильной интерпретации полученных данных.

Способ осуществляют следующим образом.

- В качестве устройства для сбора проб КБВВ используют систему, состоящую из конденсатора - U-образной трубы высотой 200 мм и диаметром 20 мм, помещенной в термос, заполненный водой со льдом, насадки с изгибом для исключения попадания слюны в КБВВ и вмонтированного на выходе конденсатора волюметра, позволяющего регистрировать объем выдыхаемого воздуха (Г.И.Сидоренко, Э.И.Зборовский, О.И.Левина "Терапевтический архив". - 1980. - № 3. - С.65-68), или прибор для сбора КБВВ ECoScreen фирмы Jaeger GmbH (Германия).

- 20 В качестве устройства для определения концентрации натрия, калия, кальция и водородного показателя используют автоматизированный анализатор с ионоселективными электродами, например, EasyLyte Calcium фирмы Medica Corporation (США). При необходимости также могут использоваться и другие приборы для сбора проб КБВВ и методы определения в них концентрации электролитов (фотометрия пламени, масс-спектрометрия, абсорбционная спектрофотометрия и др.).
- 25 Сбор КБВВ осуществляют в положении обследуемого сидя или лежа в течение 5-10 минут путем непрерывного дыхания в привычном ритме с выдохом воздуха из легких в устройство для сбора КБВВ.

- 30 Затем определяют содержание натрия, калия, кальция, и водородный показатель (рН) в пробах КБВВ.
- Полученные значения концентрации электролитов и водородного показателя представлены в таблице 1.

Таблица 1  
Прогностические показатели течения бронхолегочных заболеваний и рака легкого( $M \pm \sigma$ )

Стадия/показатель	Натрий*, ммоль/л	Калий*, ммоль/л	Кальций*, ммоль/л	рН*, единиц
Ремиссия и отсутствие рака легких**	9,550 $\pm$ 0,350	0,275 $\pm$ 0,025	0,221 $\pm$ 0,012	7,078 $\pm$ 0,172
Обострение или наличие рака легких***	10,831 $\pm$ 0,930	0,353 $\pm$ 0,052	0,175 $\pm$ 0,033	6,384 $\pm$ 0,521

Примечание: \* - различия между стадиями по непараметрическому критерию Колмогорова-Смирнова достоверны ( $p<0,005$ );  
\*\* - все показатели находятся в указанных пределах;  
\*\*\* - один показатель или любое их сочетание находятся в указанных пределах.

- 40 Как видно из таблицы 1, при концентрации в пробе КБВВ электролитов и водородного показателя в пределах, характерных для ремиссии, прогнозируют состояние ремиссии и исключают рак легкого у данного больного. При этом состояние ремиссии и отсутствие рака легкого прогнозируют только в том случае, когда все определяемые показатели находятся в указанных пределах.
- 45 При концентрации в пробе КБВВ электролитов и водородного показателя в пределах, характерных для обострения, прогнозируют состояние обострения бронхолегочного заболевания или наличие рака легкого. При этом состояние обострения бронхолегочного заболевания или наличие рака легкого прогнозируют в том случае, если хотя бы один из определяемых показателей или любое их сочетание находятся в указанных пределах.
- 50 Для уточнения прогноза течения конкретной нозологии оценивают полученные данные по прогностическим показателям, представленным в таблице 2.

Таблица 2

Прогностические информативные показатели обострения или развития конкретных нозологических форм бронхолегочных заболеваний и рака легкого ( $M \pm \sigma$ )

Нозология/показатель	Натрий*, ммоль/л,	Калий*, ммоль/л	Кальций*, ммоль/л	pH*, единиц
Хроническая обструктивная болезнь легких **	10,830±0,320	0,293±0,011	0,163±0,022	
Идиопатический фиброзирующий альвеолит **		0,277±0,003	0,197±0,011	6,090±0,110
Легочно-кишечная форма муковисцидоза **	11,460±0,300			
Пневмония**	10,365±0,135			5,920±0,058
Рак легкого**		0,355±0,050		6,380±0,170

Примечание: \* - различия между нозологиями по непараметрическому критерию Колмогорова-Смирнова достоверны ( $p<0,05$ );  
\*\* - сочетание показателей в указанных пределах.

Как видно из таблицы 2, при сочетании уровней концентрации натрия  $10,830\pm0,320$

10 ммоль/л, калия  $0,293\pm0,011$  ммоль/л и кальция  $0,163\pm0,022$  ммоль/л прогнозируют обострение хронической обструктивной болезни легких, при сочетании уровней концентрации калия  $0,277\pm0,003$  ммоль/л, кальция  $0,197\pm0,011$  ммоль/л и водородного показателя  $6,090\pm0,110$  единиц прогнозируют обострение идиопатического фиброзирующего альвеолита, при концентрации натрия  $11,460\pm0,300$  ммоль/л

15 прогнозируют обострение легочно-кишечной формы муковисцидоза, при сочетании уровней концентрации натрия  $10,365\pm0,135$  ммоль/л и водородного показателя  $5,920\pm0,058$  единиц прогнозируют развитие пневмонии, а при сочетании уровней концентрации калия  $0,355\pm0,050$  ммоль/л и водородного показателя  $6,380\pm0,170$  единиц прогнозируют наличие рака легкого.

20 Для каждой рассмотренной нозологии значения других показателей, кроме указанных в таблице, не имеют достоверного прогностического значения и поэтому не приводятся.

Предлагаемый способ прогнозирования течения хронических бронхолегочных заболеваний и рака легкого был использован при обследовании 84 пациентов в Федеральном государственном учреждении "Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" на базе пульмонологического отделения городской клинической больницы №57 (г.Москва) при участии отдела О-05 Государственного научного центра РФ - Института медико-биологических проблем РАН (г.Москва).

Пример 1 из медицинской карты.

30 Больной М., 56 лет, поступил в пульмонологическое отделение городской клинической больницы №57 с подозрением на обострение бронхолегочного заболевания, с жалобами на чувство нехватки воздуха и периодически возникающие боли в области грудной клетки. В анамнезе: курение с 15 до 50 лет, тяжелая пневмония в возрасте 14 лет, хроническая обструктивная болезнь легких в стадии ремиссии продолжительностью 1,2 года. Сбор проб КВВБ у больного осуществляли в положении сидя, в течение 10 минут с помощью автоматизированного прибора для сбора КВВБ ECoScreen фирмы Jaeger GmbH (Германия). В полученном КВВБ с помощью автоматизированного анализатора с ионоселективными электродами EasyLyte Calcium фирмы Medica Corporation (США) измерили концентрацию натрия, калия, кальция и водородный показатель. Результаты измерения: натрий - 9,700 ммоль/л, калий - 0,270 ммоль/л, кальций - 0,210 ммоль/л, водородный показатель - 7,100 единиц. По результатам анализа у больного в соответствии с разработанными прогностическими критериями была спрогнозирована стадия ремиссии хронической обструктивной болезни легких. В дальнейшем прогноз был подтвержден отсутствием у больного продуктивной симптоматики, характерной для обострения хронической обструктивной болезни легких, признаков нарастающей обструкции дыхательных путей, данными постбронходилатационной пробы и бронхоскопического обследования, а также обнаружением у больного начальной стадии ишемической болезни сердца.

Пример 2 из медицинской карты.

50 Больной Г., 64 года, поступил в пульмонологическое отделение городской клинической больницы №57 с жалобами на постоянный кашель с отделением мокроты, умеренно выраженную одышку, нарастающую при физической нагрузке. В анамнезе: приступы бронхиальной астмы, тяжелая пневмония в возрасте 19, 27, 35 лет. Сбор проб КВВБ у

больного осуществляли в положении сидя, в течение 10 минут с помощью автоматизированного прибора для сбора KBBB ECoScreen фирмы Jaeger GmbH (Германия). В полученном KBBB с помощью автоматизированного анализатора с ионоселективными электродами EasyLyte Calcium фирмы Medica Corporation (США)

5 измерили концентрацию натрия, калия и кальция. Результаты измерения: натрий - 11,100 ммоль/л, калий - 0,290 ммоль/л, кальций - 0,160 ммоль/л. По результатам анализа у больного в соответствии с разработанными прогностическими критериями была спрогнозирована стадия обострения хронической обструктивной болезни легких. В дальнейшем прогноз был подтвержден развитием у больного характерной клинической

10 картины, нарушением функции внешнего дыхания, признаками нарастающей обструкции дыхательных путей, снижением скорости выдоха до 60% от должной величины, данными постбронходилатационной пробы, бронхоскопического обследования, наличием в крови нейтрофилов с повышенной активностью миелопероксидазы и нейтрофильной эластазы, подтвердившими развитие у больного обострения хронической обструктивной болезни

15 легких.

Пример 3 из медицинской карты.

Больная С., 48 лет, поступила в пульмонологическое отделение городской клинической больницы №57 с жалобами на кашель, одышку при умеренной физической нагрузке. Клиническая картина при поступлении: кашель с выделением мокроты, повышение 20 температуры тела до 37,4°C, при аусcultации - жесткое дыхание, влажные хрипы в нижних долях обоих легких. В анамнезе: наличие профессиональных вредностей, неоднократные пневмонии. Сбор проб KBBB у больной осуществляли в положении сидя, в течение 10 минут с помощью автоматизированного прибора для сбора KBBB ECoScreen фирмы Jaeger GmbH (Германия). В полученном KBBB с помощью автоматизированного

25 анализатора с ионоселективными электродами EasyLyte Calcium фирмы Medica Corporation (США) измерили концентрацию калия, кальция и водородный показатель. Результаты измерения: калий - 0,280 ммоль/л, кальций - 0,200 ммоль/л, водородный показатель - 6,000 единиц. По результатам анализа больной в соответствии с разработанными прогностическими критериями был сделан прогноз обострения идиопатического

30 фиброзирующего альвеолита. В дальнейшем прогноз был подтвержден данными обследования - появлением у больной характерных крепитирующих хрипов в нижних отделах легких с обеих сторон, нарушениями легочной вентиляции по рестриктивному типу, данными рентгенологического обследования, выявившими снижение прозрачности легочных полей по интерстициальному типу в базальных отделах, округлые кистозные

35 просветления, уменьшение размеров легочных полей, исследованиями функции внешнего дыхания и иммунологического анализа, подтвердившими прогноз обострения идиопатического фиброзирующего альвеолита.

Пример 4 из медицинской карты.

Больной Р., 19 лет, поступил в пульмонологическое отделение городской клинической 40 больницы №57 с жалобами на кашель с умеренным выделением вязкой мокроты, эпизодическое повышение температуры тела. В анамнезе: периодические (2-3 раза в год в осенне-зимний период) пневмонии, эпизодическое повышение температуры. Сбор проб KBBB у больного осуществляли в положении сидя, в течение 10 минут с помощью автоматизированного прибора для сбора KBBB ECoScreen фирмы Jaeger GmbH

45 (Германия). В полученном KBBB с помощью автоматизированного анализатора с ионоселективными электродами EasyLyte Calcium фирмы Medica Corporation (США) измерили концентрацию натрия. Результаты измерения: натрий - 11,300 ммоль/л. По результатам анализа у больного в соответствии с разработанными прогностическими критериями было спрогнозировано обострение легочно-кишечной формы муковисцидоза.

50 В дальнейшем прогноз был подтвержден развитием у больного характерной клинической картины, данными рентгенологического обследования, потового теста и генетического анализа, подтвердившими обострение легочно-кишечной формы муковисцидоза.

Пример 5 из медицинской карты.

Больной Т., 45 лет, поступил в пульмонологическое отделение городской клинической больницы №57 с одышкой при физической нагрузке, кашлем с умеренным выделением слизисто-гнойной мокроты, субфебрильной температурой тела. В анамнезе: частые обострения респираторно-вирусной инфекции. Сбор проб КВВВ у больного осуществляли в положении сидя, в течение 10 минут с помощью автоматизированного прибора для сбора КВВВ ECoScreen фирмы Jaeger GmbH (Германия). В полученном КВВВ с помощью автоматизированного анализатора с ионоселективными электродами EasyLyte Calcium фирмы Medica Corporation (США) измерили концентрацию натрия и водородный показатель. Результаты измерения: натрий - 10,200 ммоль/л, водородный показатель - 5,900 единиц. По результатам анализа у больного в соответствии с разработанными прогностическими критериями было спрогнозировано развитие пневмонии. В дальнейшем прогноз был подтвержден развитием у больного характерной клинической картины, данными рентгенологического обследования и микробиологического анализа, подтвердившими развитие у больного пневмонии в нижней доле правого легкого, вызванной *Streptococcus pneumoniae*.

Пример 6 из медицинской карты.

Больная С., 43 года, поступила в пульмонологическое отделение городской клинической больницы №57 с жалобами на кашель с выделением мокроты, боли в грудной клетке при дыхании. В анамнезе: курение с 15 лет, частые (1-2 раза в год в осенне-зимний период) пневмонии, периодическое повышение температуры. Сбор проб КВВВ у больной осуществляли в положении лежа, в течение 10 минут с помощью автоматизированного прибора для сбора КВВВ ECoScreen фирмы Jaeger GmbH (Германия). В полученном КВВВ с помощью автоматизированного анализатора с ионоселективными электродами EasyLyte Calcium фирмы Medica Corporation (США) измерили концентрацию натрия и водородный показатель. Результаты измерения: натрий - 10,200 ммоль/л, водородный показатель - 5,900 единиц. По результатам анализа у больной в соответствии с разработанными прогностическими критериями было спрогнозировано развитие пневмонии. При этом клиническая картина заболевания характеризовалась наличием приступообразного кашля, повышения температуры в вечернее время до 38,2°C, отсутствием хрипов при аусcultации, отрицательными результатами посева мокроты на *Streptococcus Pneumoniae*. Больной был назначен курс парентерального введения антибиотиков. В ходе лечения улучшения не наблюдалось, что потребовало подтверждения диагноза для возможной коррекции лечения. Результаты повторного измерения: натрий - 10,200 ммоль/л, водородный показатель - 5,900 единиц. На основании результатов анализа был подтвержден прогноз развития пневмонии. Через 2 дня после подтверждения прогноза у больной развилась характерная клиническая картина заболевания, подтвержденная данными рентгенологического и микробиологического обследования, выявившими развитие вялотекущей пневмонии в нижней доле левого легкого, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*.

Пример 7 из медицинской карты.

Больной П., 66 лет, поступил в пульмонологическое отделение городской клинической больницы №57 с диагнозом пневмонии верхней доли правого легкого и жалобами на кашель с избыточным выделением мокроты с примесью крови, выраженную одышку, субфебрильную температуру, слабость. В анамнезе: курение с 12 лет, пневмонии. Сбор проб КВВВ у больного осуществляли в положении сидя, в течение 10 минут с помощью автоматизированного прибора для сбора КВВВ ECoScreen фирмы Jaeger GmbH (Германия). В полученном КВВВ с помощью автоматизированного анализатора с ионоселективными электродами EasyLyte Calcium фирмы Medica Corporation (США) измерили концентрацию калия и водородный показатель. Результаты измерения: калий - 0,400 ммоль/л, водородный показатель - 6,300 единиц. По результатам анализа был сделан прогноз наличия рака легкого. При дополнительном обследовании и последующем оперативном вмешательстве прогноз подтвердился - периферический рак верхней доли правого легкого,  $T_2N_1M_0$ . Гистологический диагноз: железисто-солидная аденокарцинома.

Таким образом, предложенным способом был сделан прогноз течения бронхолегочных

заболеваний и рака легкого 84 пациентам в возрасте от 16 до 74 лет, из которых 22 - прогноз ремиссии бронхолегочных заболеваний и исключение рака легкого, 15 - прогноз обострения хронической обструктивной болезни легких, в том числе 7 - прогноз вялотекущего обострения заболевания, 8 - прогноз обострения идиопатического

- 5 фиброзирующего альвеолита, 9 - прогноз обострения легочно-кишечной формы муковисцидоза, 18 - прогноз развития пневмонии, в том числе 6 - прогноз в ходе мониторинга и оперативного контроля для своевременной коррекции проводимого лечения, и 12 - прогноз развития рака легкого. Все прогнозы были подтверждены другими методами обследования.

- 10 Результаты сравнения использования прототипа и предлагаемого способа представлены в таблице 3.

Таблица 3  
Сравнительная характеристика эффективности прогнозирования бронхолегочных заболеваний и рака легкого (усредненные данные по всей выборке,  $M \pm m$ ,  $n=84$ )

	Показатель, единицы измерения	Прототип	Предложенный способ
15	Время получения прогноза, часы	$22 \pm 4$	$0,5 \pm 0,2^*$
	Прогноз ремиссии, наличия или отсутствия рака легкого	нет	есть
	Возможность прогностического мониторинга и оперативного контроля для своевременной коррекции проводимого лечения	нет	есть
20	Возможность прогнозирования вялотекущего обострения бронхолегочных заболеваний	нет	есть
	Прямые затраты на один прогноз (стоимость реактивов, электроэнергии и амортизационные отчисления на оборудование), рублей	$843 \pm 8$	$32 \pm 1^*$
	Затраты труда персонала на один прогноз, человеко-часы	$23 \pm 5$	$1,1 \pm 0,3^*$

Примечание: \* - различия по сравнению с прототипом по непараметрическому критерию Колмогорова-Смирнова достоверны ( $p < 0,05$ ).

- Как видно из табл.3, прогнозирование течения бронхолегочных заболеваний и рака легкого предложенным способом позволило достоверно сократить время получения 25 прогноза по сравнению с прототипом в 44 раза, снизить стоимость одного прогноза в 26 раз, уменьшить трудозатраты более чем в 20 раз, а также дало возможность прогнозирования стадии ремиссии, прогностического мониторинга и оперативного контроля для своевременной коррекции проводимого лечения и получения прогноза вялотекущего 30 обострения бронхолегочных заболеваний и рака легкого.

Таким образом, предложенное техническое решение позволяет с помощью 35 использования неинвазивного способа сделать более ранний и точный прогноз течения бронхолегочных заболеваний, включая прогнозирование стадии ремиссии и исключение рака легкого, существенно сократить сроки подтверждения диагноза при обследовании больных за счет использования установленных сочетаний пределов концентрации натрия, калия, кальция и водородного показателя в пробах конденсата влаги выдыхаемого воздуха.

Наряду с этим появилась возможность прогностического мониторинга и оперативного 40 контроля для своевременной коррекции проводимого лечения, а также прогнозирования вялотекущего обострения бронхолегочных заболеваний, поскольку определяемые показатели, кроме возможности их быстрого измерения, характеризуются стабильностью в водных растворах и объективно отражают состояние бронхолегочной системы больного.

Кроме того, появилась возможность применения предлагаемого способа при проведении массовых медицинских осмотров и диспансеризации больных.

Предлагаемый способ позволяет существенно снизить трудоемкость и материальные 45 затраты при прогнозировании течения бронхолегочных заболеваний и рака легкого, так как методы определения показателей в КБВВ, используемые для его осуществления, характеризуются высокой воспроизводимостью результатов, не требуют дорогостоящей аппаратуры и реактивов, специальных устройств и условий хранения проб, могут выполняться средним медицинским персоналом и не требуют затрат квалифицированного 50 труда для правильной интерпретации полученных данных.

Способ прогнозирования течения бронхолегочных заболеваний и рака легкого, согласно изобретению, может найти применение:

- во всех лечебных учреждениях пульмонологического профиля, в пульмонологических

отделениях больниц и госпиталей;

- для экспресс-диагностики заболеваний бронхолегочной системы во время массовых профилактических осмотров населения или обследований в поликлиниках и на предприятиях, особенно при дефиците времени, персонала и материальных средств;
- 5 - в других лечебных учреждениях при прогностическом мониторинге больных, находящихся на искусственной вентиляции легких;
- для диагностики заболеваний бронхолегочной системы с использованием средств автоматизации;
- для дифференциальной диагностики различных нозологии;
- 10 - в практике медицины катастроф, военной медицины, в мобильных госпиталях и при стихийных бедствиях, сопровождаемых ростом заболеваемости с поражением бронхолегочной системы, и т.п.

#### Формула изобретения

- 15 1. Способ прогнозирования течения бронхолегочных заболеваний и рака легкого, включающий исследование конденсата влаги выдыхаемого воздуха, отличающийся тем, что в конденсате влаги выдыхаемого воздуха определяют содержание натрия, калия, кальция и водородный показатель, и при сочетании уровней концентрации натрия  $9,550 \pm 0,350$  ммоль/л, калия  $0,275 \pm 0,025$  ммоль/л, кальция  $0,221 \pm 0,012$  ммоль/л и водородного показателя  $7,078 \pm 0,172$  единиц прогнозируют стадию ремиссии бронхолегочных заболеваний и исключают рак легкого, а при концентрации натрия  $10,831 \pm 0,930$  ммоль/л, калия  $0,353 \pm 0,052$  ммоль/л, кальция  $0,175 \pm 0,033$  ммоль/л и водородного показателя  $6,384 \pm 0,521$  единиц, если хотя бы один из определяемых показателей или любое их сочетание находятся в указанных пределах, прогнозируют 20 стадию обострения бронхолегочных заболеваний или наличие рака легкого.
- 20 2. Способ по п.1, отличающийся тем, что при сочетании уровней концентрации натрия  $10,830 \pm 0,320$  ммоль/л, калия  $0,293 \pm 0,011$  ммоль/л и кальция  $0,163 \pm 0,022$  ммоль/л прогнозируют обострение хронической обструктивной болезни легких.
- 25 3. Способ по п.1, отличающийся тем, что при сочетании уровней концентрации калия  $0,277 \pm 0,003$  ммоль/л, кальция  $0,197 \pm 0,011$  ммоль/л и водородного показателя  $6,090 \pm 0,110$  единиц прогнозируют обострение идиопатического фиброзирующего альвеолита.
- 30 4. Способ по п.1, отличающийся тем, что при концентрации натрия  $11,460 \pm 0,300$  ммоль/л прогнозируют обострение легочно-кишечной формы муковисцидоза.
- 35 5. Способ по п.1, отличающийся тем, что при сочетании уровней концентрации натрия  $10,365 \pm 0,135$  ммоль/л и водородного показателя  $5,920 \pm 0,058$  единиц прогнозируют развитие пневмонии.
- 40 6. Способ по п.1, отличающийся тем, что при сочетании уровней концентрации калия  $0,355 \pm 0,050$  ммоль/л и водородного показателя  $6,380 \pm 0,170$  единиц прогнозируют наличие рака легкого.