



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **117323** (13) **C2**
(51) МПК

A61B 5/091 (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2017 08056**
(22) Дата подання заявки: **02.08.2017**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.07.2018**
(41) Публікація відомостей про заяву: **25.01.2018, Бюл.№ 2**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.07.2018, Бюл.№ 13**

(72) Винахідник(и):
Єрьоменко Галина Володимирівна (UA),
Висоцька Олена Володимирівна (UA),
Оспанова Тетяна Сунгашевна (UA),
Бездітко Тетяна Василівна (UA),
Блажко Віктор Іванович (UA),
Хіміч Тетяна Юрївна (UA),
Печерська Анна Іванівна (UA)

(73) Власник(и):
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ РАДІОЕЛЕКТРОНІКИ,
пр. Науки, 14, м. Харків, 61166 (UA)

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
RU 2340285 C1, 10.12.2008.
RU 2427321 C1, 27.08.2011.
Г. В. Еременко. Особенности течения бронхиальной астмы у больных с сопутствующим сахарным диабетом / Еременко Г. В. // Проблемы эндокринной патологии. – 2015. - №2. – С. 22-27.
Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women / Rana S., Mittleman M., Sheikh J. et al. // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 2478-2484.
Asthma and comorbid medical illness / Cazzola M., Calzetta L., Bettoncelli G. et al. // Eur Respir J. – 2011. – Vol. 38. – P. 42-49.
Emerging Comorbidities in adult asthma: risk, clinical associations, and mechanisms / Kankaanranta H., Kauppi P., Tuomisto L. et al. // Mediators of inflammation. – 2016. – P. 1-23.
Сахарный диабет 2-го типа и проблема коморбиднонь патологии / Климентьева Г.И., Курникова И.А., Кузнецова И.А., и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – №1. – С. 81-84.
Сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета: синергизм или антагонизм? / Иванов В.А., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н. и др. // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 103-107.
UA 109063 U, 10.08.2016.

UA 117323 C2

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ ПРОГРЕСУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ПАЦІЄНТІВ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ДРУГОГО ТИПУ

(57) Реферат:

Винахід належить до способу визначення ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і цукровим діабетом другого типу при якому визначають тривалість захворювання, форсовану життєву ємність легенів, пікову об'ємну швидкість видиху зранку, об'єм стегон, рівень загального імуноглобуліну Е та креатиніну в крові після чого за регресійним рівняння визначають коефіцієнт ризику прогресування бронхіальної астми. Якщо значення $K_{\text{ризик}}$ знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, роблять висновок, що у пацієнта низький ризик прогресування захворювання, якщо $K_{\text{ризик}}$ перевищує 0,5 – ризик прогресування бронхіальної астми високий.

Винахід належить до медицини, зокрема до пульмонології, і може бути використаний для прогнозування ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і цукровим діабетом другого типу.

Відомий спосіб прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми в осіб молодого віку (патент РФ № 2 340 285, МПК А61В 10/00, опубл. 10.12.2008, Бюл. № 34), що полягає у визначенні клінічних симптомів і факторів ризику: тривалість захворювання, високий ступінь гіперреактивності бронхів в тесті з метахоліном, рівень загального імуноглобуліну Е в сироватці крові, поліпозний риносинусит, атопічний дерматит, середній ступінь гіперреактивності бронхів в тесті з метахоліном, пасивне паління, харчова непереносимість з респіраторними проявами і дотримання пацієнтом гіпоалергенного оточення, встановленні їх градації і числових значень. Після чого визначають прогностичні коефіцієнти, що дозволяють здійснювати прогнозування високого і низького ризику розвитку важкого перебігу бронхіальної астми.

До недоліків способу можна віднести вузьку галузь застосування - лише у осіб молодого віку, недостатню якість визначення ризику прогресування бронхіальної астми внаслідок відсутності урахування впливу цукрового діабету на значення клінічних симптомів та ґрунтування на якісних факторах ризику прогресування бронхіальної астми, визначення яких може бути суб'єктивним.

Найбільш близьким за своїм функціональним призначенням і технічною сутністю до пропонованого винаходу є спосіб прогнозування ризику прогресування бронхіальної обструкції у хворих на бронхіальну астму (патент РФ № 2 427 321, МПК А61В 10/00, опубл. 27.08.2011 г.), який полягає в тому, що на основі врахування анамнестичних і катамнестичних даних пацієнта, будують рівняння множинної регресії для визначення коефіцієнта ризику:

$$K_{\text{ризик}} = -15,667 + 0,422 \cdot X_1 - 1,3211 \cdot X_2 - 0,5448 \cdot X_3 + 0,0621 \cdot X_4 + 0,4793 \cdot X_5 - 0,24 \cdot X_6 + 5,3993 \cdot X_7 + 0,3212 \cdot X_8 + 6,3647 \cdot X_9 - 0,0488 \cdot X_{10} + 0,0401 \cdot X_{11} - 0,401 \cdot X_{12} - 0,4165 \cdot X_{13} + 1,2 \cdot X_{14} + 0,303 \cdot X_{15}$$

де X_1 - ступінь тяжкості бронхіальної астми: 1 - легкий, 2 - середній, 3 - тяжкий;

X_2 - стать: чоловіча - 1, жіноча - 0; X_3 - вік, кількість повних років; X_4 - тривалість захворювання, кількість років; X_5 - обсяг форсованого видиху за першу секунду в процентах від належної величини (ОФВ1); X_6 - індекс Тифно у відсотках від належної величини; X_7 - ступінь вираженості задишки за шкалою Borg в балах; X_8 - результат тесту з контролю над астмою в балах (Asthma Control Test); X_9 - наявність куріння: є - 1; немає - 0; X_{10} - індекс людини, що палить (ІЛП), пачко-років; X_{11} - рівень інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) в сироватці крові, в пікограм/мл; X_{12} - рівень інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) в сироватці крові, в пікограм/мл; X_{13} - рівень фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α) в сироватці крові, в пікограм/мл; X_{14} - кількість загострень бронхіальної астми в рік, кількість разів; X_{15} - кількість днів загострень бронхіальної астми в рік, кількість днів.

Якщо коефіцієнт $K_{\text{ризик}}$ становить менше 0,5, то прогнозують низький ризик прогресування бронхіальної обструкції, якщо від 0,5 до 3,4 - середній ризик прогресування бронхіальної обструкції, більш 3,41 - високий ризик прогресування бронхіальної обструкції.

До недоліків методу можна віднести недостатню якість визначення ризику прогресування бронхіальної астми внаслідок відсутності урахування впливу цукрового діабету на значення клінічних симптомів та недосконалість математичного апарату, оскільки лінійна регресія може застосовуватись лише за умови відсутності мультиколінеарності між факторами X .

Технічною задачею винаходу є розробка способу, який підвищить якість прогнозування ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і цукровим діабетом другого типу з урахуванням результатів клініко-діагностичних досліджень, які впливають на прогресування бронхіальної астми саме у пацієнтів з коморбідністю бронхіальної астми і цукрового діабету другого типу, та вдосконалення математичного апарату, що застосовується, з метою підвищення ефективності профілактичних і лікувальних заходів у цього контингенту хворих.

Ця задача вирішена наступним чином. У способі прогнозування ризику прогресування бронхіальної обструкції у хворих бронхіальної астми, який включає визначення тривалості захворювання і клініко-діагностичних ознак та розрахунок коефіцієнта ризику ($K_{\text{ризик}}$) прогресування бронхіальної астми за регресійним рівнянням, згідно винаходу, додатково враховують форсовану життєву ємність легенів, пікову об'ємну швидкість видиху зранку, об'єм стегон, рівень загального імуноглобуліну Е та креатиніну в крові, а регресійне рівняння має вигляд:

$$K_{\text{ризик}} = \left[1 + \exp \left(- \left(-0,809 \cdot X_1 + 0,806 \cdot X_2 + 0,365 \cdot X_3 - 0,135 \cdot X_4 + \right) + 0,093 \cdot X_5 - 0,058 \cdot X_6 + 4,868 \right) \right]^{-1},$$

де $K_{\text{ризик}}$ - коефіцієнт ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і цукровим діабетом другого типу;

X_1 - об'єм стегон, см;

X_2 - рівень креатиніну в крові, мкмоль/л;

X_3 - тривалість захворювання, кількість років;

X_4 - форсована життєва ємність легенів, %;

X_5 - рівень загального імуноглобуліну Е в сироватці крові, МО/мл;

X_6 - пікова об'ємна швидкість видиху зранку, л/хв.

Значення $K_{\text{ризик}}$ лежить в межах від 0 до 1 та відображує імовірність прогресування бронхіальної астми. Чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ризик прогресування бронхіальної астми у хворих на бронхіальну астму та цукровий діабет другого типу. Якщо значення $K_{\text{ризик}}$ знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робиться висновок, що у пацієнта низький ризик прогресування захворювання, якщо $K_{\text{ризик}}$ перевищує 0,5 – ризик прогресування бронхіальної астми високий.

На фіг. 1 зображена діаграма класифікації.

На фіг. 2 зображена ROC Крива.

У таблиці 1 - надані коефіцієнти моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і цукровим діабетом другого типу.

У таблиці 2 надані характеристики моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і цукровим діабетом другого типу.

У таблиці 3 надані класифікаційні результати моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і цукровим діабетом другого типу.

У таблиці 4 надано критерій Хосмера-Лемешева.

У таблиці 5 надані результати ROC-аналізу.

Розглянемо більш докладно запропонований спосіб.

Реалізація пропонованого способу здійснена наступним чином. Були проаналізовані результати комплексного дослідження 146 пацієнтів з бронхіальною астмою та цукровим діабетом другого типу, які були розділені на дві групи в такий спосіб:

1-а група - пацієнти з третім ступенем бронхіальної астми (87 пацієнтів);

2-а група - пацієнти з четвертим ступенем бронхіальної астми (59 пацієнтів).

Діагностику бронхіальної астми здійснювали згідно галузевим стандартам, регламентованими наказами МОЗ України № 641/84 від 31.12.2003 "Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні"; № 7 від 10.01.2005; № 432 від 03.07.2006 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Алергологія"; № 436; № 128 від 19.03.2007 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія"; № 384 від 04.05.2012, та № 868 від 08.10.2013 року "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі". Діагностика та лікування супутнього цукрового діабету другого типу здійснювалось кваліфікованим спеціалістом - ендокринологом відповідно до діючих українських (наказ МОЗ України від 21.12.2012 року № 1118) та міжнародних (всесвітні рекомендації Міжнародної діабетичної федерації від 2005 року) рекомендацій. Діагностика ЦД з

діабетичною нефропатією проведена за критеріями Всесвітньої федерації ЦД (International Diabetes Federation, IDF (2006)). Усі хворі на бронхіальну астму та цукровий діабет другого типу були легкого та середнього ступеню тяжкості у стані субкомпенсації (глікемія натще <7,6 ммоль/л, постпрандіальна <9,0 ммоль/л, глікозильований гемоглобін <8,5 %).

5 При визначенні клініко-діагностичних ознак, які впливають на прогресування бронхіальної астми саме у пацієнтів з коморбідністю бронхіальної астми і цукрового діабету другого типу, в якості потенційних предикторів використовували наступні ознаки:

- ускладнення захворювання: емфізема легенів, пневмосклероз, хронічна легенева недостатність, прояви алергії;

10 - супутня патологія: ожиріння, хронічний бронхіт, діабетична нефропатія, діабетична енцефалопатія, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, хронічна легенева недостатність, хронічна серцева недостатність, недостатність кровообігу;

- дані анамнезу: тривалість захворювання;

15 - антропометричне дослідження: індекс маси тіла, об'єм талії, об'єм стегон, індекс талія/стегно, зріст, вага;

- лабораторні дослідження: загальноклінічні аналізи крові та сечі;

20 - біохімічні дослідження: цукор крові натще, визначення загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності, глікованого гемоглобіну, швидкості клубочкової фільтрації за Крофтом, креатиніну, рівня інсуліну, індексу інсулінорезистентності, S-нітрозотіолу, моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1, матриксної металопротеїнази-9, інтерлейкіну-8, інтерлейкіну-12, ендотеліну, фракталкіну, фактору Віллібранта;

25 - функціональні методи дослідження: оцінка вентиляційної функції легенів на підставі реєстрації відношень потік-об'єм в процесі маневру форсованого видиху із визначенням життєвої ємності легень (VC), форсованої життєвої ємності легень (FVC), об'єму форсованого видиху за 1 - у секунду (FEV1), індексу FEV1/FVC, максимальної об'ємної швидкості видиху на 25 %, 50 % та 75 % VC (FEF25, FEF50 і FEF75 відповідно). Дані оцінювалися у відсотках по відношенню до належних величин. Пікова об'ємна швидкість видиху (PEF) зранку та звечора, електрокардіографія;

30 - дослідження стану клітинної, гуморальної ланок імунітету та фагоцитозу: визначення субпопуляцій T- і B-лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD 16, CD22) в абсолютних та відносних величинах, рівнів IgE, Ig A, Ig M, Ig G сироватки крові, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), показників фагоцитозу (нейтрофіли фагоцитуючі, фагоцитарне число та індекс активності нейтрофілів), NST-тесту, комплекменту CH50, лімфоцитарних ауто антитіл;

35 - ДНК-діагностика: функцію ендотелію оцінювали при вивченні інерційно-делеційного поліморфізму (I/D) гену ангіотензин-перетворюючого фермента (АПФ) та C/T поліморфізму гену ендотеліальної NO-синтази (eNOS).

Всі ознаки були закодовані і поставлені відповідно 87-мірному вектору, який враховує відсутність, наявність, спрямованість і величину кожної ознаки.

40 Математична обробка результатів проходила з використанням пакета прикладних програм SPSS 21 для Windows.

Рівняння бінарної логістичної регресії, за яким визначається ймовірність прогресування захворювання, має наступний вигляд:

$$\hat{P} = [1 + \exp(z)]^{-1},$$

45 де \hat{P} - імовірність того, що захворювання прогресуватиме;

z - значення логістичної функції, яка визначається згідно з формулою:

$$z = b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_n * X_n + b_0$$

де X_i - фактор ризику прогресування захворювання,

b_i - коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії.

50 Значення коефіцієнта b_i вказує на зміну відношення шансів при зміні X_i . Відношенням шансів є частка від ділення ймовірності того, що захворювання прогресуватиме, до ймовірності того, що воно не прогресуватиме, розраховується як $P/(1-P)$.

55 Метод покрокового включення предикторів, який ранжує ознаки відповідно до їхнього внеску в модель, застосовувався при оцінці рівнянь регресії. З урахуванням розглянутих ознак склали рівняння логістичної регресії, за яким визначається ймовірність прогресування бронхіальної астми:

$$K_{\text{ризик}} = \left[1 + \exp \left(- \left(-0,809 \cdot X_1 + 0,806 \cdot X_2 + 0,365 \cdot X_3 - 0,135 \cdot X_4 + \right. \right. \right. \\ \left. \left. \left. + 0,093 \cdot X_5 - 0,058 \cdot X_6 + 4,868 \right) \right) \right]^{-1},$$

де $K_{\text{ризик}}$ - коефіцієнт ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і цукровим діабетом другого типу;

X_1 - об'єм стегон, см;

5 X_2 - рівень креатиніну в крові, мкмоль/л;

X_3 - тривалість захворювання, кількість років;

X_4 - форсована життєва ємність легенів, %;

X_5 - рівень імуноглобуліну Е в сироватці крові, МО/мл;

X_6 - пікова об'ємна швидкість видиху зранку, л/хв.

10 Значення $K_{\text{ризик}}$ лежить в межах від 0 до 1 та відображує імовірність прогресування бронхіальної астми. Чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ризик прогресування бронхіальної астми у хворих на бронхіальну астму та цукровий діабет другого типу. Якщо значення $K_{\text{ризик}}$ знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робиться висновок, що у пацієнта низький ризик прогресування захворювання, якщо $K_{\text{ризик}}$ перевищує 0,5 – ризик

15 прогресування бронхіальної астми високий.

Розраховані коефіцієнти регресійної функції і результати перевірки їх значущості наведені в табл. 1. Всі змінні, згідно статистики Вальда, (табл. 1), значущі ($p < 0,05$) і підібрані правильно.

Якість наближення регресійної моделі оцінюється за допомогою функції подібності. У дослідженні, $G=17,898$ при $p=0,001$ (табл. 2), що вказує на те, що в цілому незалежні змінні

20 мають значний вклад щодо прогнозування залежної змінної.

Показник Нейджелкерка, який варіюється від 0 до 1 є мірою визначеності. Згідно зі значенням розрахованого показника R^2 Нейджелкерка, частина дисперсії, поясненої за допомогою отриманої логістичної функції становить 95,4 % (табл. 2).

На фіг. 1 представлена діаграма розподілу значень розрахованих коефіцієнтів ризику прогресування бронхіальної астми у досліджуваних пацієнтів з бронхіальною астмою і цукровим діабетом другого типу. По горизонтальній осі відкладені значення передбаченої ймовірності прогресування захворювання $K_{\text{ризик}}$, обчислені за розробленим рівнянням бінарної логістичної

25 регресії, по вертикалі - кількість пацієнтів з відповідним значенням $K_{\text{ризик}}$. Чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ризик прогресування бронхіальної астми у хворих на бронхіальну астму та цукровий діабет другого типу.

30

Про кількість правильних і неправильних прогнозів дозволяє судити класифікаційна таблиця (табл. 3). З таблиці можна зробити висновок про те, що із загального числа пацієнтів з третім ступенем бронхіальної астми, рівного 87, розроблений спосіб дозволив правильно визначити 82, а 5 помилково були віднесені до групи з четвертим ступенем бронхіальної астми. Із загальної кількості пацієнтів з четвертим ступенем бронхіальної астми, що дорівнювала 59, за розробленим способом були визнані 57, а 2 помилково віднесені до групи пацієнтів з третім ступенем бронхіальної астми. Загалом, правильно були розпізнані 139 випадків з 146, це становить 95,2 %.

35

Загальна оцінка згоди між впливом виявлених факторів ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і цукровим діабетом другого типу та реально зафіксованим настанням несприятливого результату проводилася з використанням тесту згоди Хосмера-Лемешова (H_L) (табл. 4). Отримане значення = 0,503, при рівні значущості $p > 0,05$ ($p=0,999$), свідчить про високу якість підібраної моделі.

40

Для оцінки ефективності моделі використовувався також ROC-аналіз (фіг. 2, таблиця 5), який виявив її характеристики, що є показником відмінної якості. Значення площі під кривою AUC (Area Under Curve) склало 0,998.

45

Якість запропонованого способу була перевірена на практиці при визначенні ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і цукровим діабетом другого типу, що проходили обстеження та лікування у відділенні алергології Комунального

50 закладу "Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради".

Було обстежено 48 пацієнтів з бронхіальною астмою та цукровим діабетом другого типу. Кожному з пацієнтів було проведено комплексне дослідження згідно галузевим стандартам, регламентованим наказами МОЗ України. В результаті застосування розробленого способу визначення ризику прогресування бронхіальної астми у 27 пацієнтів коефіцієнт.

5

Таблиця 1

Коефіцієнти моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і цукровим діабетом другого типу

Ознаки, X_i	Коефіцієнти	Стандартні похибки	Критерії Вальда	Значущість (p_i)
X_1	-0,809	0,334	5,845	0,016
X_2	0,806	0,308	6,837	0,009
X_3	0,365	0,177	4,272	0,039
X_4	-0,135	0,066	4,232	0,040
X_5	0,093	0,042	4,907	0,027
X_6	-0,058	0,024	5,612	0,018
Константа	4,868	2,463	3,907	0,048

Таблиця 2

Характеристики моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і цукровим діабетом другого типу

Результати заключного кроку аналізу	- 2 Log Правдоподібн (G)	R^2 Нейджелкерка	χ^2	Значущість (p)
	17,898	0,954	179,098	0,001

Таблиця 3

Класифікаційні результати моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і цукровим діабетом другого типу

Дійсні групи		Спрогнозовані групи		
		Ступінь БА		% вірно спрогнозованих
Ступінь БА		3	4	
		3	82	5
	4	2	57	96,6
Загальний процент				95,2

Таблиця 4

Критерій Хосмера-Лемешова

H_L	Ступінь волі	Значущість (p)
0,503	8	0,999

Таблиця 5

Результати ROC-аналізу

Характеристики ROC Кривої			95 % Довірчий інтервал	
Площа	Стандартна похибка	Значущість (p)	Нижня межа	Верхня межа
0,998	0,002	0,001	0,994	0,999

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб визначення ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і цукровим діабетом другого типу, який полягає в тому, що на підставі тривалості захворювання та клініко-діагностичних даних за регресійним рівнянням визначають коефіцієнт ризику ($K_{\text{ризик}}$) прогресування бронхіальної астми, який **відрізняється** тим, що у пацієнта визначають форсовану життєву ємність легенів, пікову об'ємну швидкість видиху зранку, обсяг стегон, рівень загального імуноглобуліну Е та креатиніну в крові, а регресійне рівняння має вигляд:

$$K_{\text{ризик}} = \left[1 + \exp \left(- \left(-0,809 \cdot X_1 + 0,806 \cdot X_2 + 0,365 \cdot X_3 - 0,135 \cdot X_4 + \right) + 0,093 \cdot X_5 - 0,058 \cdot X_6 + 4,868 \right) \right]^{-1},$$

де $K_{\text{ризик}}$ - коефіцієнт ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і цукровим діабетом другого типу;

X_1 - об'єм стегон, см;

X_2 - рівень креатиніну в крові, мкмоль/л;

X_3 - тривалість захворювання, кількість років;

X_4 - форсована життєва ємність легенів, %;

X_5 - рівень загального імуноглобуліну Е в сироватці крові, МО/мл;

X_6 - пікова об'ємна швидкість видиху зранку, л/хв,

значення $K_{\text{ризик}}$ лежить в межах від 0 до 1 та відображує імовірність прогресування бронхіальної астми, чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ризик прогресування бронхіальної астми у хворих на бронхіальну астму та цукровий діабет другого типу, якщо значення $K_{\text{ризик}}$ знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, роблять висновок, що у пацієнта низький ризик прогресування захворювання, якщо $K_{\text{ризик}}$ перевищує 0,5 - ризик прогресування бронхіальної астми у пацієнта високий.

$K_{\text{ризик}}$ не перевищував 0,5, тобто низький ризик прогресування захворювання; у 21 пацієнта було визначено високий ризик прогресування захворювання, оскільки значення $K_{\text{ризик}}$ був вищим за 0,5. Хворі спостерігалися протягом року. Через рік всі 48 пацієнтів були повторно обстежені за тією самою методикою обстеження. В результаті з 27 пацієнтів, у яких попередньо був визначений низький ризик прогресування захворювання, в усіх 27 було відмічено покращення стану, тобто для кожного з них ризик прогресування патології було визначено правильно. З 21 пацієнта, у яких попередньо був визначений високий ризик прогресування захворювання, 19 було відмічено погіршення стану, тобто ризик прогресування патології було визначено правильно, у 1 пацієнта стан не змінився, а у 1 покращився, що може пояснюватися застосуванням протизапальної терапії.

Приводиться два клінічних приклада.

Приклад 1

Жінка, 51 рік, перебувала на лікуванні з 19.11.14-30.11.14. Страждає на бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості, частково контрольовану, та цукровий діабет 2 типу.

При надходженні пред'являла скарги: на напади задухи, що виникають 2-3 рази на день і 1 раз вночі, провокуються фізичним навантаженням, різкими запахами, пилом, запахами рибних страв; нападopodobний сухий кашель; задишку при незначному фізичному навантаженні; підвищення температури до 37,8. Анамнез: хворіє на бронхіальну астму 15 років, відколи вперше з'явилися напади задухи. Спадковий анамнез - обтяжений: рідна сестра хворої страждає на бронхіальну астму. Погіршення стану почалося близько 2 тижнів тому, коли після переохолодження з'явився нежить, кашель, почастишали напади задухи, посилилась задишка. Об'єктивно: стан середньої тяжкості. Індекс маси тіла - 27, Об'єм талії - 104 см, об'єм стегон - 112 см. Акроціаноз. Частота дихальних рухів 24 в хвилину. Перкуторно над легенями легеневий звук. При аускультатії на тлі ослабленого везикулярного дихання вислуховуються різнокаліберні сухі свистячі і тріскуні хрипи над усією поверхнею легенів. Частота серцевих скорочень 95 в хвилину. Артеріальний тиск 120/80 мм рт. ст.

В загальному аналізі крові (від 20.11.14.) Та загальному аналізі сечі (от 20.11.14) без особливостей. Аналіз мокротиння (від 20.11.14): колір білий, слизова, в'язка, мікроскопія: лейкоцити - 3-2-3 в полі зору, з них еозинофіли 23 % лімфоцитів - 30 %, плоский епітелій - 4-5 в полі зору. За даними спірографії: форсована життєва ємність легенів - 49,2 %, обсяг форсованого видиху за першу секунду - 45,8. Вентиляційні зміни за змішаним типом. За даними пікфлоуметрії пікова об'ємна швидкість видиху ввечері - 220 л/хв, зранку - 300 л/хв. Біохімічні дослідження: креатинін-68 мкмоль/л, глюкоза натще - 7,5 ммоль/л, мікроальбумінурія - 40 мкг/мл. Імунологічні дослідження: загальний імуноглобулін Е - 170 МО/мл.

У стаціонарі хвора отримувала глюкокортикостероїдну терапію: преднізолон per os 30 мг на добу, в/в 90 мг з подальшим зниженням дози і перекладом на інгаляційну глюкокортикостероїдну терапію: інгаляції беродуала 1000 мкг на добу через небулайзер в режимі "за вимогою", флютиказону пропіонату від 1000 мкг до 2000 на добу, який хвора отримувала в складі комбінованого інгаляційного препарату - серетид, що містить глюкокортикостероїд і тривало діючий β_2 -агоніст. Тривалість загострення 11 днів.

Імовірність прогресування бронхіальної астми $K_{\text{ризик}}=0,001$.

Висновок: так як ймовірність прогресування бронхіальної астми знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робимо висновок, що у обстежуваної низький ризик прогресування захворювання, що підтвердилося через 1 рік спостереження: було зареєстровано зниження форсована життєва ємності легенів на 4 %.

Приклад 2. Чоловік, 49 років, перебував на лікуванні з 25.04.16-06.05.16. Діагноз: Бронхіальна астма, середньотяжкий перебіг, частково контрольована, цукровий діабет 2 типу субкомпенсований.

При надходженні пред'являв скарги на напади задухи (до 5-6 разів на добу), що виникають протягом дня, відчуття тяжкості в грудях, сухий задушливий кашель зі свистячими хрипами в грудній клітці, задишку з затрудненим видихом в спокої, слабкість, зниження фізичної активності.

З анамнезу захворювання: хворим себе вважає протягом 17 років, відколи вперше з'явилися напади задухи. Напади провокуються вдиханням пилу, при вживанні в їжу цитрусових, полуниці, рибних продуктів, хліба. Діагноз верифіковано раніше. Перебуває на обліку у пульмонолога, алерголога, ендокринолога. В армії не служив через діагноз - бронхіальна астма. Спадковий анамнез не обтяжений. Загострення захворювання часті. Протягом місяця щодня користується інгаляційними глюкокортикостероїдами (сімбікорт 360/9,0 мкг по 1 інгаляції вранці та ввечері), інгалятором "Беродуал" на вимогу. Теперішнє погіршення настало п'ятнадцять днів назад. Об'єктивно: стан незадовільний. Індекс маси тіла - 31,2, об'єм талії - 100 см, об'єм стегон - 110 см. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені. Положення активне. Шийні вени набухають. Периферичних набряків немає, ціаноз носогубного трикутника. Частота дихальних рухів - 24 в хвилину. В акті дихання бере участь допоміжна мускулатура. Перкуторно над легенями легеневий звук. Аускультативно: дихання жорстке, вислуховуються розсіяні сухі свистячі і тріскучі хрипи. Межі відносної серцевої тупості не розширені. Частота серцевих скорочень - 110 в хвилину. Артеріальний тиск на обох руках 120/80 мм рт. ст.

R-графія органів грудної клітини (від 20.04.08, проведена в амбулаторних умовах): легеневий малюнок посилений в прикореневих відділах. Поля без видимих патологічних змін, підвищеної прозорості. Коріння легенів ущільнені. Купол діафрагми чіткий. Синуси вільні. Сердечно-судинна тінь в межах норми. В загальному аналізі крові (від 26.04.16): еритроцити - $4,50 \times 10^9$ г/л, гемоглобін - 145 г/л, лейкоцити - $3,7 \times 10^9$ г/л; еозинофіли - 6 %, сегментоядерні, нейтрофіли - 55 %, лімфоцити - 41 %, моноцити - 4 %; ШОЕ - 18 мм/год. В загальному аналізі сечі (від 26.04.16) - без патологічних особливостей. Аналіз мокротиння (від 26.04.16): характер - прозоре, слизове, в'язке. Лейкоцити - 10-12-9 в полі зору, альвеолярний епітелій 4-4-3 в полі зору. Біохімічне дослідження крові (від 26.04.16): загальний холестерин 4,4 ммоль/л, тригліцериди - 1,33 ммоль/л, ліпопротеїди високої щільності - 1,17 ммоль/л, ліпопротеїди низької щільності - 2,56 ммоль/л, глюкоза крові - 7,9 ммоль/л, креатинін - 119 мкмоль/л. Імунологічні дослідження: загальний імуноглобулін Е - 190 МО/мл.

За даними амбулаторної спірографії (від 26.04.16): форсована життєва ємність легенів - 52,3 %, обсяг форсованого видиху за першу секунду - 52,3 %, зниження функції зовнішнього дихання за змішаним типом. За даними пікфлоуметрії пікова об'ємна швидкість видиху зранку 260 мл/хв. Добова варіабельність 24 %. За даними електрокардіографії (від 07.05.10): ритм синусовий, правильний, синусова тахікардія, помірна гіпертрофія лівого шлуночка.

Імовірність прогресування бронхіальної астми $K_{\text{ризик}}=0,908$, отже, у обстежуваного хворого визначено високий ризик прогресування захворювання.

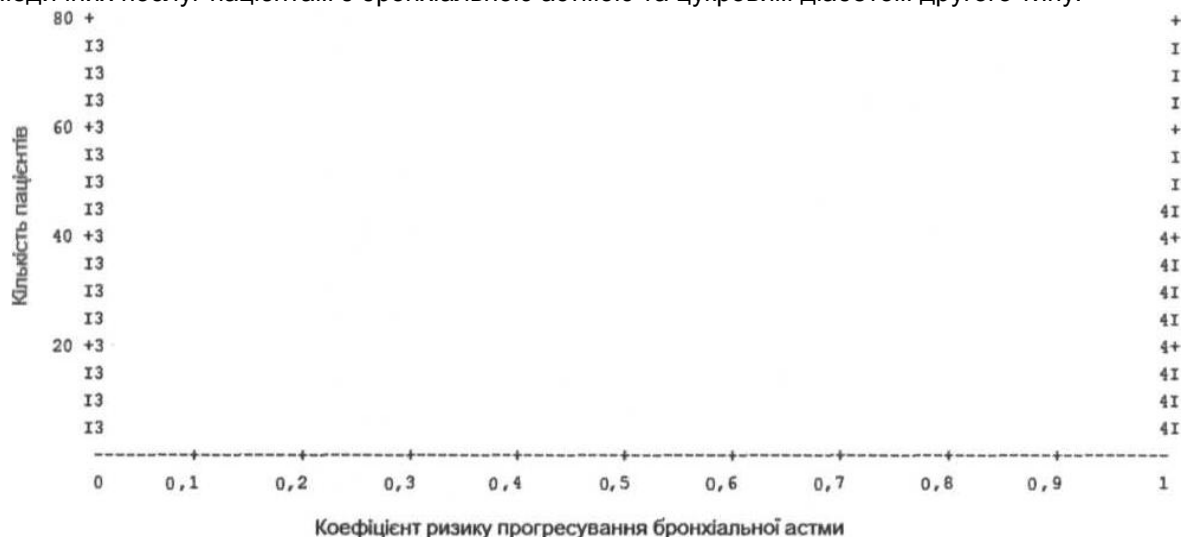
Хворому одразу після обстеження за запропонованим способом рекомендовано збалансувати

харчування, збільшити фізичну активність, збільшити дозу інгаляційних глюкокортикостероїдів (флютиказону пропіонату від 1000 мкг до 2000 на добу, який хворий отримував в складі комбінованого інгаляційного препарату - серетид, що містить глюкокортикостероїд і тривало діючий β 2-агоніст).

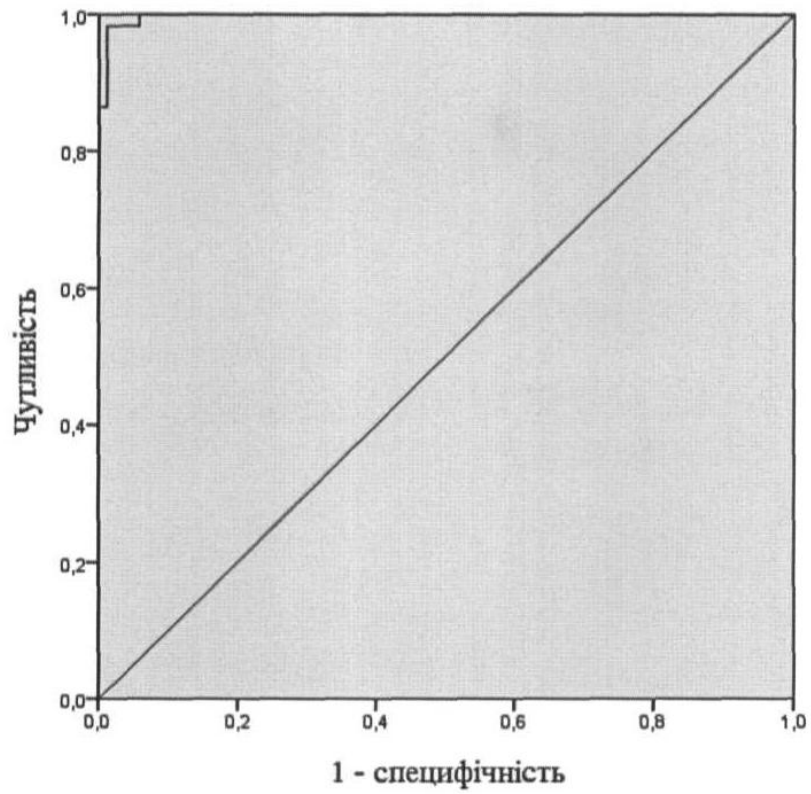
Через рік спостереження у хворого погіршився стан: тривалість хвороби 18 років, форсована життєва ємність легенів - 46,7 %, імуноглобулін Е - 210 МО/мл, об'єм стегон - 113 см, пікова об'ємна швидкість видиху зранку 210 л/хв, креатинін 201 мкмоль/л.

Коефіцієнт ризику прогресування бронхіальної астми через рік після первинного обстеження склав 1. Таким чином, незважаючи на корекцію протизапальної терапії пацієнт залишився в групі високого ризику. Після обстеження був підтверджений діагноз бронхіальна астма важкий перебіг, неконтрольована, цукровий діабет 2 типу субкомпенсований.

Таким чином, запропонований спосіб дозволяє прогнозувати ризик прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і цукровим діабетом другого типу на основі результатів клініко-діагностичних досліджень. Застосування запропонованого способу в клінічній практиці дозволяє досягати підвищення якості визначення ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і цукровим діабетом другого типу за рахунок визначення факторів, що впливають на прогресування бронхіальної астми саме у пацієнтів з коморбідністю бронхіальної астми і цукрового діабету другого типу, та вдосконалення математичного апарату, що застосовується, що, в свою чергу, допоможе лікареві призначити адекватні лікувально-профілактичні заходи та покращити якість надання медичних послуг пацієнтам з бронхіальною астмою та цукровим діабетом другого типу.



Фіг. 1
Діаграма класифікації.
Символи: 3 - пацієнти з третім ступенем бронхіальної астми; 4 - пацієнти з четвертим ступенем бронхіальної астми.



Фіг. 2
ROC Крива

Комп'ютерна верстка О. Рябко

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