



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118314** (13) **C2**  
(51) МПК (2018.01)  
**A61B 5/00**  
**G01N 33/48** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: **а 2017 08057**  
(22) Дата подання заявки: **02.08.2017**  
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **26.12.2018**  
(41) Публікація відомостей про заявку: **26.12.2017, Бюл.№ 24**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **26.12.2018, Бюл.№ 24**  
(72) Винахідник(и):  
**Єрмоменко Галина Володимирівна (UA),**  
**Висоцька Олена Володимирівна (UA),**  
**Оспанова Тетяна Сумгашевна (UA),**  
**Бездітко Тетяна Василівна (UA),**  
**Блажко Віктор Іванович (UA),**  
**Хіміч Тетяна Юріївна (UA),**  
**Печерська Анна Іванівна (UA)**  
(73) Власник(и):  
**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ**  
**УНІВЕРСИТЕТ РАДІОЕЛЕКТРОНИКИ,**  
пр. Науки, 14, м. Харків, 61166 (UA)  
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
Минеев Валерий Николаевич, Лалаева Т. М., Трофимов В. И.  
Бронхиальная астма и ожирение:  
Общие механизмы // Клиническая медицина. 2012. №4, С. 4-10  
Петля поток – объем, 11.05.2012. [Internet archive WayBackMachine], [найдений 22.10.2018] Знайдений в <<https://web.archive.org/web/20120511150423/http://www.fesmu.ru/www2/PolTxt/U0010/diagnos1/spiro2/spiro1/result1.htm>>  
RU 2340285 C1, 10.12.2008  
RU 2427321 C1, 27.08.2011  
Crume TL, Shapiro AL, Brinton JT, et al. Maternal Fuels and Metabolic Measures During Pregnancy and Neonatal Body Composition: The Healthy Start Study. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. -2015. - Vol. -100(4). - P.1672-1680

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
Naoki Kumashiro et al Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease // Naoki Kumashiro, Derek M. Erion, Dongyan Zhang, Mario Kahn, Sara A. Beddow, Xin Chu, Christopher D. Still, Glenn S. Gerhard, Xianlin Han, James Dziura, Kitt Falk Petersen, Varman T. Samuel, Gerald I. Shulman Proceedings of the National Academy of Sciences. - Sep 2011. - Vol. 108 (39). - P.16381-16385  
Cottrell L, Neal WA, Ice C, Perez MK, Piedimonte G. Metabolic Abnormalities in Children with Asthma. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. -2011. - Vol. 183(4), P. 441-448  
Kim SK, Hur KY, Choi YH, et al. The Relationship between Lung Function and Metabolic Syndrome in Obese and Non-Obese Korean Adult Males. Korean Diabetes Journal. - 2010. - Vol. - 34(4). - P.253-260  
Chen W-L, Wang C-C, Wu L-W, et al. Relationship between Lung Function and Metabolic Syndrome. Stover CM, ed. PLoS ONE. -2014. - Vol. 9(10). - P. 1-7/ e108989  
Forno E, Han Y-Y, Muzumdar RH, Celedón JC. Insulin resistance, metabolic syndrome, and lung function in U.S. adolescents with and without asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. - 2015. - Vol. 136(2). - P.304-311.e8  
Cardet JC, Ash S, Kusa T, Camargo CA, Israel E. Insulin resistance modifies the association between obesity and current asthma in adults. The European respiratory journal. -2016. - Vol. 48(2). - P.403-410  
Van Huisstede A, Cabezas MC, Birnie E, van de Geijn GJ, Rudolphus A, Mannaerts G, Njo TL, Hiemstra PS, Braunstahl GJ. Systemic inflammation and lung function impairment in morbidly obese subjects with the metabolic syndrome. J Obes. -2013. - P.131349  
UA 109063 U, 10.08.2016

UA 118314 C2

**(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ ПРОГРЕСУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ПАЦІЄНТІВ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ І ОЖИРІННЯМ**

---

**(57) Реферат:**

Винахід належить до способу визначення ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і ожирінням, який полягає в тому, що на підставі результату тесту з контролю над астмою, значення об'єму форсованого видиху за 1-у секунду та інших клінікодіагностичних даних за регресійним рівнянням визначають коефіцієнт ризику ( $K_{\text{ризик}}$ ) прогресування бронхіальної астми, причому у пацієнта визначають рівень тригліцеридів, індекс талія/стегно, індекс інсулінорезистентності, рівень ліпопротеїдів низької щільності, рівень глікованого гемоглобіну, і де 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 ожиріння, 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 у пацієнта високий.

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

Відомий спосіб прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми в осіб молодого віку (патент РФ № 2 340 285, МПК А 61В 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 ожиріння 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 суттю до пропонованого винаходу є спосіб прогнозування ризику прогресування бронхіальної обструкції у хворих на бронхіальну астму (патент РФ № 2 427 321, МПК А61В10/00, опубл. 27.08.2011 г.), який полягає в тому, що на основі врахування значення статистичних даних пацієнта, будують рівняння множинної регресії для визначення коефіцієнта ризику:

$$K_{\text{ризик}} = 5,067 \cdot X_1 + 0,412 \cdot X_2 + 0,321 \cdot X_3 - 0,062 \cdot X_4 + 0,067 \cdot X_5 - 0,24 \cdot X_6 + 5,3993 \cdot X_7 + 0,3212 \cdot X_8 + 6,3647 \cdot X_9 - 0,0488 \cdot X_{10} + 0,0401 \cdot X_{11} - 0,401 \cdot X_{12} - 0,4165 \cdot X_{13} + 1,2 \cdot X_{14} + 0,303 \cdot X_{15}$$

де  $X_1$  - ступінь тяжкості бронхіальної астми: 1 - легкий, 2 - середній, 3 - важкий;  $X_2$  - 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- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) 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 ожиріння на значення клінічних симптомів та недосконалість математичного апарата, 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 ожирінням з урахуванням результатів клініко-діагностичних досліджень, які впливають на прогресування бронхіальної астми саме у пацієнтів з коморбідністю бронхіальної астми і ожиріння, та вдосконалення математичного апарата, 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 результату тесту з контролю над астмою, значення об'єму форсованого видиху за 1-у секунду і інших клініко-діагностичних ознак та розрахунок коефіцієнта ризику ( $K_{\text{ризик}}$ ) прогресування бронхіальної астми за регресійним

рівнянням, згідно з винаходом, додатково враховують рівень тригліцеридів, індекс талія/стегно, індекс інсулінорезистентності, рівень ліпопротеїдів низької щільності, рівень глікованого гемоглобіну, а регресійне рівняння має вигляд:

$$K_{\text{ризик}} = \left[ 1 + \exp \left( - \left( 47,761 \cdot X_1 + 23,394 \cdot X_2 - 19,715 \cdot X_3 + 4,282 \cdot X_4 + \right. \right. \right. \\ \left. \left. \left. + 2,137 \cdot X_5 + 2,043 \cdot X_6 - 0,176 \cdot X_7 + 139,134 \right) \right) \right]^{-1}$$

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

- 5  $X_1$  - рівень тригліцеридів, ммоль/л;  
 $X_2$  - результат тесту з контролю над астмою, кількість балів;  
 $X_3$  - індекс талія/стегно;  
 $X_4$  - індекс інсулінорезистентності;  
 $X_5$  - рівень ліпопротеїдів низької щільності, ммоль/л;  
 $X_6$  - рівень глікованого гемоглобіну, %;  
10  $X_7$  - об'єм форсованого видиху за 1-у секунду, %.

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 ожиріння, якщо значення  $K_{\text{ризик}}$  знаходиться в

- 15 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.

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

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

- 25 У таблиці 3 надані класифікаційні результати моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і ожирінням.

У таблиці 4 надано критерій Хосмера-Лемешова.

У таблиці 5 надані результати ROC-аналізу.

- 30 Розглянемо більш докладно запропонований спосіб.

Реалізація запропонованого способу здійснена наступним чином. Були проаналізовані результати комплексного дослідження 132 пацієнтів з бронхіальною астмою та ожирінням, які були розділені на дві групи в такий спосіб:

- 35 1-а група - хворі на бронхіальну астму середньої тяжкості, персистуючу, частково контрольовану, в поєднанні з ожирінням (49 пацієнтів);

2-а група - хворі на бронхіальну астму тяжку, персистуючу, частково контрольовану, в поєднанні з ожирінням (83 пацієнтів).

- 40 Діагностику бронхіальної астми здійснювали згідно з галузевими стандартами, 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
- 45 допомоги при бронхіальній астмі". Згідно з рекомендаціями Національного інституту здоров'я США та Північноамериканської асоціації з вивчення ожиріння для класифікації ступеня ожиріння використовували індекс маси тіла (ІМТ), а саме: ІМТ=(25,0-29,9) кг/м<sup>2</sup> вважали надлишковою масою тіла; при ІМТ=(30,0-34,9) кг/м<sup>2</sup> встановлювали діагноз ожиріння I ступеня, при ІМТ = (35,0-39,9) кг/м<sup>2</sup> - ожиріння II ступеня, при ІМТ>40,0 кг/м - ожиріння III ступеня. Пацієнти, у яких
- 50 ІМТ не перевищував 25 кг/м, мали нормальну масу тіла.

При визначенні клініко-діагностичних ознак, які впливають на прогресування бронхіальної астми саме у пацієнтів з коморбідністю бронхіальної астми і ожиріння, як потенційні предиктори використовували наступні ознаки:

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

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

- дані анамнезу: тривалість захворювання;

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

- лабораторні дослідження: загальноклінічні аналізи крові та сечі;

- 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, фактора Віллібранта;

- 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 відносно до належних величин. Пікова об'ємна швидкість видиху (PEF) зранку та звечора, електрокардіографія;

- дослідження стану клітинної, гуморальної ланок імунітету та фагоцитозу: визначення субпопуляцій T- і В-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, комплементу CH50, лімфоцитарних аутоантитіл;

- ДНК-діагностика: функцію ендотелію оцінювали при вивченні інерційно-делеційного поліморфізму (I/D) гена ангіотензин-перетворюючого фермента (АПФ) та С/Т поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS).

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

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

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

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

де  $\hat{P}$  - ймовірність того, що захворювання прогресуватиме;

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

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

де  $X_i$  - фактор ризику прогресування захворювання,

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

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  $P/(1-P)$ .

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:

$$K_{\text{ризик}} = \left[ 1 + \exp \left( - \left( 47,761 \cdot X_1 + 23,394 \cdot X_2 - 19,715 \cdot X_3 + 4,282 \cdot X_4 + \right. \right. \right. \\ \left. \left. \left. + 2,137 \cdot X_5 + 2,043 \cdot X_6 - 0,176 \cdot X_7 + 139,134 \right) \right) \right]^{-1},$$

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

$X_1$  - рівень тригліцеридів, ммоль/л;

$X_2$  - результат тесту з контролю над астмою, кількість балів;

- $X_3$  - індекс талія/стегно;  
 $X_4$  - індекс інсулінорезистентності;  
 $X_5$  - рівень ліпопротеїдів низької щільності, ммоль/л;  
 $X_6$  - рівень глікованого гемоглобіну, %;  
 $X_7$  - об'єм форсованого видиху за 1-у секунду, %.

5 Значення  $K_{\text{ризик}}^{\text{ризик}}^{\text{ризик}}$  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 ожирінням. Якщо значення  $K_{\text{ризик}}^{\text{ризик}}$  знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робиться висновок, що у пацієнта низький

10 ризик прогресування захворювання, якщо  $K_{\text{ризик}}^{\text{ризик}}$  перевищує 0,5 - ризик прогресування бронхіальної астми високий.

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

15 Якість наближення регресійної моделі оцінюється за допомогою функції подібності. У дослідженні,  $G=37,071$  при  $p=0,001$  (табл. 2), що вказує на те, що в цілому незалежні змінні мають значний вклад щодо прогнозування залежної змінної.

20 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 88,2 % (табл. 2).

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

25 вертикалі - кількість пацієнтів з відповідним значенням. Чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ризик прогресування бронхіальної астми у хворих на бронхіальну астму та ожиріння.

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 49, розроблений спосіб дозволив правильно визначити 45, а 4 помилково були віднесені до групи з четвертим ступенем бронхіальної астми. Із загальної кількості пацієнтів з четвертим ступенем бронхіальної астми, що дорівнювала 83, за розробленим способом були визнані 78, а 5 помилково віднесені до групи пацієнтів з третім ступенем бронхіальної астми. Загалом, правильно були розпізнані 123 випадки з 132, це становить 93,2 %.

35 Загальна оцінка згоди між впливом виявлених факторів ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і ожирінням та реально зафіксованим настанням несприятливого результату проводилася з використанням тесту згоди Хосмера-Лемешова ( $H_L$ ) (табл. 4). Отримане значення = 5,488, при рівні значущості  $p > 0,05$  ( $p = 0,704$ ), свідчить про високу якість підбраної моделі.

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 0,987.

45 Якість запропонованого способу була перевірена на практиці при визначенні ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і ожирінням, що проходили обстеження та лікування у відділенні пульмонології № 2 Харківської міської клінічної лікарні № 13.

50 Було обстежено 32 пацієнти з бронхіальною астмою та ожирінням. Кожному з пацієнтів було проведено комплексне дослідження згідно з галузевим стандартом, регламентованим наказами МОЗ України. В результаті застосування розробленого способу визначення ризику прогресування бронхіальної астми у 11 пацієнтів коефіцієнт  $K_{\text{ризик}}^{\text{ризик}}$  не перевищував 0,5, тобто низький ризик прогресування захворювання; у 21 пацієнта було визначено високий ризик прогресування захворювання, оскільки значення  $K_{\text{ризик}}^{\text{ризик}}$  був вищим за 0,5. Хворі спостерігалися

55 протягом року. Через рік всі 22 пацієнти були повторно обстежені за тією самою методикою обстеження. В результаті з 11 пацієнтів, у яких попередньо був визначений низький ризик прогресування захворювання, в усіх 11 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, у 20 було відмічено погіршення стану, тобто ризик прогресування патології було визначено правильно, а у 1 покращився, що може пояснюватися застосуванням протизапальної терапії.

5 Наводиться два клінічних приклади.

Жінка К., 48 років страждає на бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості частково контрольовану, ожиріння 1 ст. Тривалість хвороби 18 років, рівень ліпопротеїдів високої щільності = 0,89 ммоль/л, рівень ліпопротеїдів низької щільності = 4,01 ммоль/л, рівень тригліцеридів = 1,8 ммоль/л, об'єм форсованого видиху за першу секунду = 52 %, форсована життєва ємність легенів = 59 %, індекс талія/стегно = 0,99, мікроальбумінурія = 100 мкг/мл, креатинін = 68 мкмоль/л., лімфоцитарні аутоантитіла = 15 %, індекс інсулінорезистентності = 4,25, результат тесту з контролю над астмою = 1,25, рівень глікованого гемоглобіну = 7,25 %.

10 Імовірність прогресування бронхіальної астми  $K_{\text{ризик}} = 0,000017$ , отже у обстежуваної низький ризик прогресування захворювання, що підтвердилося через 1 рік спостереження: було зареєстровано зниження лімфоцитарних аутоантитіл = до 9 %, індекс інсулінорезистентності = 2,11, рівень ліпопротеїдів високої щільності = 1,01 ммоль/л, рівень ліпопротеїдів низької щільності = 3,55 ммоль/л, рівень тригліцеридів = 1,6 ммоль/л, зберігається функція легенів, результат тесту з контролю над астмою = 0,75, рівень глікованого гемоглобіну = 6,54 %.

20 Приклад 2. Чоловік Д. 57 років, страждає на бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості, частково контрольовану та ожирінням 1 ступеня. Тривалість хвороби 16 років, рівень ліпопротеїдів високої щільності = 0,88, рівень ліпопротеїдів низької щільності = 4,5, рівень тригліцеридів = 1,98, об'єм форсованого видиху за першу секунду = 51 %, форсована життєва ємність легенів = 58 %, індекс талія/стегно = 1,1, мікроальбумінурія = 200 мкг/мл, креатинін = 98 мкмоль/л, лімфоцитарні аутоантитіла = 16 %, індекс інсулінорезистентності = 5,21, результат тесту з контролю над астмою = 1,25, рівень глікованого гемоглобіну = 7,6 %.

25 Імовірність прогресування бронхіальної астми  $K_{\text{ризик}} = 0,812342$ .

Висновок: так як ймовірність прогресування бронхіальної астми знаходиться в діапазоні від 0,5 до 1, робимо висновок, що у обстежуваного високий ризик прогресування захворювання.

30 Хворому відразу після обстеження за запропонованим способом рекомендовано збалансувати харчування, збільшити фізичну активність, збільшити дозу ІГКС (флютиказону пропіонату від 1000 мкг до 2000 на добу, який хворий отримував в складі комбінованого інгаляційного препарату - "Серетид", що містить глюкокортикостероїд і тривало діючий  $\beta_2$  - агоніст).

35 Через рік спостереження у хворого погіршився стан: тривалість хвороби 17 років. Вага пацієнта збільшилася ІМТ = 35,4. Об'єктивно над легенями вислуховується велика кількість свистячих хрипів, рівень ліпопротеїдів високої щільності = 0,80 ммоль/л, рівень ліпопротеїдів низької щільності = 5,4 ммоль/л, рівень тригліцеридів = 2,0 ммоль/л, об'єм форсованого видиху за першу секунду = 48 %, форсована життєва ємність легенів = 39,1 %, ОТ/ОС = 1,3, протеїнурія в клінічному аналізі сечі до 0,3 г/л, креатинін 115 мкмоль/л, лімфоцитарні аутоантитіла = 21 %, індекс інсулінорезистентності = 5,21, результат тесту з контролю над астмою = 1,5, рівень глікованого гемоглобіну = 8,12 %.

40 Коефіцієнт ризику прогресування бронхіальної астми через рік після первинного обстеження склав 0,999606. Таким чином, незважаючи на корекцію протизапальної терапії, пацієнт залишився в групі високого ризику. Після обстеження був підтверджений діагноз бронхіальна астма, важкий перебіг, неконтрольована, ожиріння - 2 ступеня.

45 Таким чином, запропонований спосіб дозволяє прогнозувати ризик прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і ожирінням 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 ожирінням за рахунок визначення факторів, що впливають на прогресування бронхіальної астми саме у пацієнтів з коморбідністю бронхіальної астми і ожиріння, 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 ожирінням.

55 Спосіб визначення ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і ожирінням.

Таблиця 1

Коефіцієнти моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і ожирінням

Ознаки, $X_i$	Коефіцієнти	Стандартні похибки	Критерії Вальда	Значущість ( $p_i$ )
$X_1$	47,761	16,493	8,385	0,004
$X_2$	23,394	6,569	12,681	0,000
$X_3$	-19,715	8,413	5,491	0,019
$X_4$	4,282	1,617	7,013	0,008
$X_5$	2,137	0,889	5,777	0,016
$X_6$	2,043	0,794	6,619	0,010
$X_7$	-0,176	0,059	8,825	0,003
Константа	-139,134	45,634	9,296	0,002

Таблиця 2

Характеристики моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і ожирінням.

Результати заключного кроку аналізу	-2 Log Правдоподіб'я (G)	$R^2$ Нейджелкерка	$\chi^2$	Значущість (p)
	37,071	0,882	137,063	0,001

Таблиця 3

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

Дійсні групи		Спрогнозовані групи		
		Ступінь БА		% вірно спрогнозованих
		3	4	
Ступінь БА	3	45	4	91,8
	4	5	78	94,0
Загальний процент				93,2

Таблиця 4

Критерій Хосмера-Лемешова

$N_L$	Ступінь свободи	Значущість (p)
5,488	8	0,704

5

Таблиця 5

Результати ROC-аналізу

Характеристики ROC Кривої			95 % Довірчий інтервал	
Площа	Стандартна похибка	Значущість (p)	Нижня межа	Верхня межа
0,987	0,007	0,001	0,974	0,999

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб визначення ризику прогресування бронхіальної астми у пацієнтів з бронхіальною астмою і ожирінням, який полягає в тому, що на підставі результату тесту з контролю над астмою, значення об'єму форсованого видиху за 1-у секунду та (інших клініко-діагностичних даних за регресійним рівнянням визначають коефіцієнт ризику ( $K_{\text{ризик}}$ ) прогресування бронхіальної астми, який **відрізняється** тим, що у пацієнта визначають рівень тригліцеридів, індекс талія/стегно, індекс інсулінорезистентності, рівень ліпопротеїдів низької щільності, рівень глікованого гемоглобіну, а регресійне рівняння має вигляд:

$$K_{\text{ризик}} = \left[ 1 + \exp \left( - \left( 17,6 \cdot X_1 + 2,39 \cdot X_2 + 1,45 \cdot X_3 + 282 \cdot X_4 + 2,137 \cdot X_5 + 2,043 \cdot X_6 - 0,176 \cdot X_7 + 139,134 \right) \right) \right]^{-1}$$

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

$X_1$  - рівень тригліцеридів, ммоль/л;

$X_2$  - результат тесту з контролю над астмою, кількість балів;

$X_3$  - індекс талія/стегно;

$X_4$  - індекс інсулінорезистентності;

$X_5$  - рівень ліпопротеїдів низької щільності, ммоль/л;

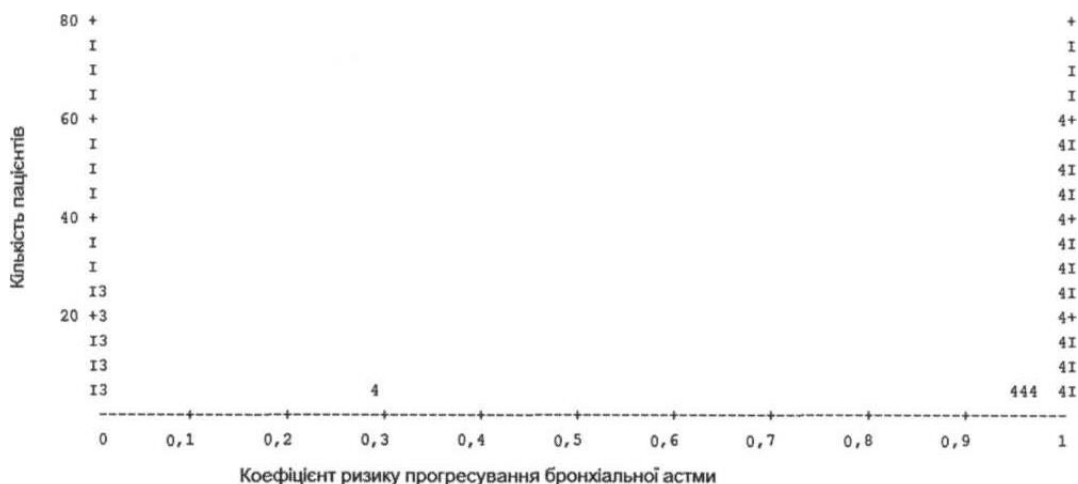
$X_6$  - рівень глікованого гемоглобіну, %;

$X_7$  - об'єм форсованого видиху за 1-у секунду, %;

значення  $K_{\text{ризик}}$  лежить в межах від 0 до 1 та відображує ймовірність

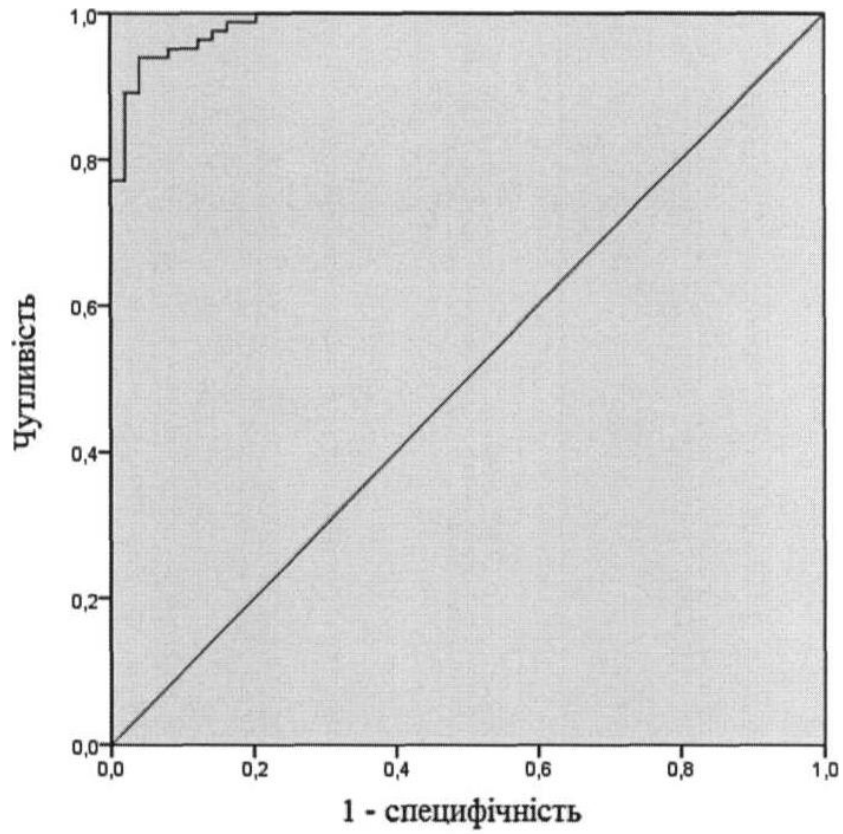
прогресування бронхіальної астми, чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ризик прогресування бронхіальної астми у хворих на бронхіальну астму та ожиріння, якщо значення  $K_{\text{ризик}}$  знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робиться висновок, що у пацієнта низький ризик прогресування захворювання, якщо  $K_{\text{ризик}}$  перевищує 0,5 - ризик прогресування

бронхіальної астми у пацієнта високий.



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 Л. Литвиненко

---

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