



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **130831** (13) **U**
(51) МПК (2018.01)
G01N 33/48 (2006.01)
A61B 8/00
A61B 10/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2018 07081	(72) Винахідник(и): Клименко Вікторія Анатоліївна (UA), Дробова Надія Миколаївна (UA), Висоцька Олена Володимирівна (UA), Печерська Анна Іванівна (UA), Ільченко Світлана Іванівна (UA), Романенко Ілля Мирославович (UA)
(22) Дата подання заявки: 23.06.2018	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.12.2018	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.12.2018, Бюл.№ 24	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ РАДІОЕЛЕКТРОНІКИ, пр. Науки, 14, м. Харків, 61166 (UA)

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ БРОНХОЕКТАЗІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування ризику розвитку бронхоектазів у дітей, хворих на муковісцидоз, включає проведення загальноклінічних методів обстеження. Виконують математичну обробку результатів загальноклінічних методів обстеження у дітей з діагнозом муковісцидоз та оцінюють наступні показники: рівень хлоридів поту, показники імунного статусу - фагоцитоз з латексом, стан печінки за даними УЗД, виділення Staphylococcus aureus (S. aureus) під час бактеріологічного дослідження мокротиння. Отримані цифрові значення підставляють у формулу:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(0,316 \cdot X_1 + 0,083 \cdot X_2 + 4,009 \cdot X_3 + 6,778 \cdot X_4 - 43,372)}}$$

де P - коефіцієнт ризику розвитку бронхоектазів у дитини, хворої на МВ;

X₁ - фагоцитоз з латексом (%);

X₂ - рівень хлоридів поту (ммоль/л);

X₃ - стан печінки за даними УЗД (1- у межах норми, 2 - підвищення ехоцильності печінки, 3 - значні зміни паренхіми печінки);

X₄ - S. aureus (у мокротинні) (1 - не визначений, 2 - визначений).

При отриманні значення P ≥ 0,5 прогнозують високий ризик розвитку бронхоектазів, а при P < 0,5 прогнозують низький ризик розвитку бронхоектазів.

UA 130831 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до педіатрії, пульмонології, і може бути використана з метою удосконалення прогнозування імовірності ризику розвитку бронхоектазів у дітей, хворих на муковісцидоз (МВ).

МВ є частим аутосомно-рецесивним захворюванням, яке обумовлено мутацією гена трансмембранного регулятора МВ (англ. Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator-CFTR) з ураженням екзокринних залоз життєво важливих органів та систем [1, 2].

У 85 % випадків летальність при МВ є наслідком ураження легень [2]. При МВ бронхолегеневий секрет характеризується надзвичайно високою в'язкістю, що ускладнює його евакуацію, викликає повну або часткову обтурацію бронхів і бронхіол, що, в свою чергу, обумовлює розвиток патогенних мікроорганізмів у трахео-бронхіальному дереві (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia complex* та ін.) [2].

Частим ускладненням і маркером прогресування легеневих порушень муковісцидозу є бронхоектази. Поява даного показника свідчить про наявність морфологічного порушення бронхіального дерева та вказує на тяжкість перебігу і несприятливий прогноз захворювання.

Таким чином, прогнозування ризику розвитку бронхоектазів у дітей, хворих на МВ дозволить своєчасно складати індивідуальний алгоритм лікування хворого та попередження прогресування уражень легенів, що в свою чергу надасть змогу підвищити якість та тривалість життя, хворих на МВ.

Є відомим спосіб діагностики бронхоектатичної хвороби у дітей за Добровольським О.В. [Патент України № 12245 U, А61В 5/091, публ. 16.01.2006, бюл. № 1], який включає дослідження зовнішнього дихання. Згідно цього методу, проводять вимірювання грудної клітки на рівні соска хворого на вдиху та видиху у вертикальному положенні тіла, знаходять індекси ригідності

правого півкола грудної клітки за формулою $AG = \frac{R_1 - R_2}{T} \times 100$ і лівого півкола грудної клітки за

формулою $AS = \frac{S_1 - S_2}{T} \times 100$,

де:

AG - індекс ригідності правої половини грудної клітки;

R₁ - довжина правого півкола грудної клітки на вдиху;

R₂ - довжина правого півкола грудної клітки на видиху;

AS - індекс ригідності лівої половини грудної клітки;

S₁ - довжина лівого півкола грудної клітки на вдиху;

S₂ - довжина лівого півкола грудної клітки на видиху;

T - довжина кола грудної клітки на видиху.

Після чого порівнюють отримані величини індексів і при зменшенні індексу ригідності правої або лівої половини грудної клітки констатують наявність бронхоектатичного захворювання саме з тієї сторони грудної клітки.

До недоліків цього способу можливо віднести те, що не враховуються параклінічні показники, такі як показники імунного статусу, бактеріологічного дослідження мокротиння та ін.

Найбільш близьким за функціональним призначенням та суттєвими ознаками є спосіб діагностики загрози розвитку та прогресування вторинних бронхоектазів у хворих на хронічний бронхіт [Патент України № 97881 U, А61В 10/00, публ. 10.04.2015, бюл. № 7], що включає проведення загальноклінічних методів обстеження, а саме - визначають вміст С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 в бронхоальвеолярному вмісті (БАВ), та при їх показниках у БАВ (18,24±2,31) мг/л і (146,17±8,44) пг/мл відповідно і вище діагностують передумови загрози розвитку та подальшого прогресування вторинних бронхоектазів у хворих на хронічний бронхіт.

До недоліків цього способу можливо віднести його недостатню точність прогнозування через те, що не враховують особливості перебігу легеневих ускладнень у дітей, хворих на МВ.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі поставлена задача підвищення точності прогнозування розвитку бронхоектазів у дітей, хворих на МВ, за допомогою визначення клініко-параклінічних даних, що надасть змогу складання індивідуального алгоритму лікування хворого та попередження розвитку незворотних ускладнень з боку легенів.

Поставлена задача вирішується наступним чином. У способі прогнозування ризику розвитку бронхоектазів у дітей, хворих на муковісцидоз, що включає проведення загальноклінічних методів обстеження, згідно з корисною моделлю здійснюють математичну обробку результатів загальноклінічних методів обстеження у дітей з діагнозом муковісцидоз та оцінюють наступні показники: рівень хлоридів поту, показники імунного статусу - фагоцитоз з латексом, стан

печінки за даними ультразвукового дослідження (УЗД), виділення *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) під час бактеріологічного дослідження мокротиння та визначають коефіцієнт ризику розвитку бронхоектазів за формулою:

$$\hat{P} = \frac{1}{1 + e^{-(0,316 \cdot X_1 + 0,083 \cdot X_2 + 4,009 \cdot X_3 + 6,778 \cdot X_4 - 43,372)}}$$

де \hat{P} - коефіцієнт ризику розвитку бронхоектазів у дитини, хворої на МВ,

X_1 - фагоцитоз з латексом (%);

X_2 - рівень хлоридів поту (ммоль/л);

X_3 - стан печінки за даними УЗД (1-у межах норми, 2 - підвищення ехощільності печінки, 3 - значні зміни паренхіми печінки);

X_4 - *S. aureus* (у мокротинні) (1 - не визначений, 2 - визначений).

Значення \hat{P} лежить в межах від 0 до 1 та відображує імовірність ризику розвитку бронхоектазів у дитини, хворої на МВ. Чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ризик розвитку бронхоектазів у дитини, хворої на МВ. Якщо значення \hat{P} знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робиться висновок, що у пацієнта низький ризик розвитку бронхоектазів, якщо \hat{P} перевищує 0,5 - ризик розвитку бронхоектазів високий.

На фіг. 1 Діаграма класифікації. Символи: е - пацієнти, які мали бронхоектази різного ступеня вираженості; н - пацієнти у яких не було бронхоектазів.

На фіг. 2 зображена ROC Крива.

У таблиці 1 - надані коефіцієнти моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ризику розвитку бронхоектазів у дітей, хворих на муковісцидоз.

У таблиці 2 надані характеристики моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ризику розвитку бронхоектазів у дітей, хворих на муковісцидоз.

У таблиці 3 надані класифікаційні результати моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ризику розвитку бронхоектазів у дітей, хворих на муковісцидоз.

У таблиці 4 надано критерій Хосмера-Лемешова.

У таблиці 5 надані результати ROC-аналізу.

Розглянемо більш докладно запропонований спосіб.

Спосіб прогнозування ризику розвитку бронхоектазів у дітей з МВ, створений на підставі ретроспективного аналізу 112 показників клініко-параклінічного обстеження. У групу дослідження увійшли 42 дитини з діагнозом МВ, 18 з них - мали бронхоектази різного ступеня вираженості. Дослідження проводилося на базі КЗОЗ "Обласна дитяча лікарня № 1" м. Харкова протягом 2015-2017 рр. Кожному з пацієнтів було проведено клінічне та параклінічне (бактеріологічне дослідження мокротиння і промивних вод бронхів, рентгенограма органів грудної клітки, комп'ютерна томографія легенів, імунологічні дослідження, УЗД органів черевної порожнини та ін.) обстеження.

Проведено клінічне та параклінічне (бактеріологічне дослідження мокротиння і промивних вод бронхів, рентгенограма органів грудної клітки, комп'ютерна томографія легенів, імунологічні дослідження, УЗД органів черевної порожнини та ін.) дослідження.

Всі ознаки були закодовані і поставлені відповідно 112-мірному вектору, який враховує відсутність, наявність, спрямованість і величину кожної ознаки.

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

Метод покрокового включення предикторів, який ранжує ознаки відповідно до їхнього внеску в модель, застосовувався при оцінці рівняння регресії. Рівняння бінарної логістичної регресії, за яким визначають ймовірність розвитку бронхоектазів у дітей з МВ, має наступний вигляд:

$$\hat{P} = \frac{1}{1 + e^{-(0,316 \cdot X_1 + 0,083 \cdot X_2 + 4,009 \cdot X_3 + 6,778 \cdot X_4 - 43,372)}}$$

де \hat{P} - коефіцієнт ризику розвитку бронхоектазів у дитини, хворої на МВ;

X_1 - фагоцитоз з латексом (%);

X_2 - рівень хлоридів поту (ммоль/л);

X_3 - стан печінки за даними УЗД (1- у межах норми, 2 - підвищення ехощільності печінки, 3 - значні зміни паренхіми печінки);

X_4 - *S. aureus* (у мокротинні) (1 - не визначений, 2 - визначений).

Значення P лежить в межах від 0 до 1 та відображує імовірність ризику розвитку бронхоектазів у дитини, хворої на МВ.

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

Якість наближення регресійної моделі оцінюється за допомогою функції подібності. У дослідженні, $G=12,262$ при $p=0,001$ (табл. 2), що вказує на те, що в цілому незалежні змінні мають значний вклад щодо прогнозування залежної змінної.

10 Показник Нейджелкерка, який вар'юється від 0 до 1 є мірою визначеності. Згідно зі значенням розрахованого показника R^2 Нейджелкерка, частина дисперсії, поясненої за допомогою отриманої логістичної функції становить 84,3 % (табл. 2).

15 На фіг. 1 представлена діаграма розподілу значень розрахованих коефіцієнтів ризику розвитку бронхоектазів у дитини, хворої на МВ. По горизонтальній осі відкладені значення передбаченої ймовірності розвитку бронхоектазів, P , обчислені за розробленим рівнянням бінарної логістичної регресії, по вертикалі - кількість пацієнтів з відповідним значенням P . Чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ризик тим вище у дитини, хворої на МВ, ризик розвитку бронхоектазів.

20 Про кількість правильних і неправильних прогнозів дозволяє судити класифікаційна таблиця (табл. 3). З таблиці можна зробити висновок про те, що із загального числа пацієнтів без бронхоектазів, яке дорівнює 24, розроблений спосіб дозволив правильно визначити 23, а 1 помилково був віднесений до групи з бронхоектазами. Із загальної кількості пацієнтів, які мали бронхоектази різного ступеня вираженості, що дорівнювала 18, за розробленим способом були визнані 17, а 1 помилково віднесений до групи пацієнтів без бронхоектазів. Загалом, правильно були розпізнані 40 випадків з 42, це становить 95,2 %.

25 Загальна оцінка згоди між впливом виявлених факторів ризику розвитку бронхоектазів у дитини, хворої на МВ та реально зафіксованим настанням несприятливого результату проводилася з використанням тесту згоди Хосмера-Лемешова (H_L) (табл. 4). Отримане значення = 1,002, при рівні значущості $p > 0,05$ ($p=0,998$), свідчить про високу якість підібраної моделі.

30 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 склало 0,927.

35 Спосіб здійснюється наступним чином. У дитини з діагнозом МВ проводять оцінку даних клініко-параклінічного дослідження та отримані показники підставляють у вище зазначену формулу. Якщо значення P знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робиться висновок, що у пацієнта низький ризик розвитку бронхоектазів, якщо P перевищує 0,5 - ризик розвитку бронхоектазів високий.

Наводяться два клінічних приклади.

Приклад 1

40 Хворий, 8 років. Історія хвороби № 16919. Діагноз МВ. Під час дослідження: фагоцитоз з латексом 76 %, хлориди поту 102 ммоль/л, УЗД печінки - значне підвищення ехоцильності паренхіми печінки, бактеріологічне дослідження мокротиння - *S. aureus* визначений.

Підставивши дані у формулу для розрахунку, отримуємо:

45
$$P = \left[1 + \exp(-0,316 \times 76 + 0,083 \times 102 + 4,009 \times 2 + 6,778 \times 2 - 43,372) \right]^{-1} = 0,9$$

Отримане значення коефіцієнта ризику перевищує 0,5, тобто ризик розвитку бронхоектазів у цього пацієнта високий. Комп'ютерна томографія легенів, проведена через 3 місяці, зафіксувала, що хворий має двобічні розповсюджені циліндричні бронхоектази, що відповідає прогнозу.

Приклад 2

50 Хворий, 10 років. Історія хвороби № 20292. Діагноз МВ. Під час дослідження: фагоцитоз з латексом 54 %, хлориди поту 90 ммоль/л, УЗД печінки - у межах норми, бактеріологічне дослідження мокротиння - *S. aureus* визначений.

55 Підставивши дані у формулу для розрахунку, отримуємо:

$$P = \left[1 + \exp(-0,316 \times 54 + 0,083 \times 90 + 4,009 \times 1 + 6,778 \times 2 - 43,372) \right]^{-1} = 0,1$$

Отримане значення коефіцієнта ризику не перевищує 0,5, тобто ризик розвитку бронхоектазів у цього пацієнта низький. Комп'ютерна томографія легенів, проведена через 3 місяці, зафіксувала, що хворий не має виражених змін легенів, що відповідає прогнозу.

Таким чином, розроблений спосіб прогнозування ризику розвитку бронхоектазів у дітей, хворих на МВ, дозволяє отримувати достовірні прогнози з достатньою для практичного застосування точністю. Застосування даного способу дозволить своєчасно за допомогою неспецифічних методів дослідження скласти індивідуальний алгоритм лікування хворого та попереджувати прогресування уражень легенів.

Джерела інформації:

1. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation [P.M. Farrell, T.B. White, S.L. Ren та ін.]. //Journal of Pediatrics. - 2017. - № 181. – С. 4-15.
2. Капранов Н.И. Муковисцидоз /Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская. - М.: Медпрактика, 2014. - 672 с.

Таблиця 1

Коефіцієнти моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ризику розвитку бронхоектазів у дітей, хворих на муковісцидоз

Ознаки, X_i	Коефіцієнти	Стандартні похибки	Критерії Вальда	Значущість (P_i)
X_1	0,316	0,135	5,468	0,019
X_2	0,083	0,042	3,907	0,048
X_3	4,009	2,038	3,871	0,049
X_4	6,778	3,304	4,210	0,040
Константа	-43,372	18,703	5,378	0,020

15

Таблиця 2

Характеристики моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ризику розвитку бронхоектазів у дітей, хворих на муковісцидоз.

Результати заключного кроку аналізу	-2 Log Подібність (G)	R^2 Нейджелкерка	χ^2	Значущість (p)
	12,262	0,576	36,042	0,001

Таблиця 3

Класифікаційні результати моделі бінарної логістичної регресії, створеної для визначення ризику розвитку бронхоектазів у дітей, хворих на муковісцидоз

Дійсні групи		Спрогнозовані групи		
		Наявність бронхоектазів		% вірно спрогнозованих
		відсутні	наявні	
Наявність бронхоектазів	відсутні	23	1	95,8
	наявні	1	17	94,4
Загальний процент				95,2

Таблиця 4

Критерій Хосмера-Лемешова

	Ступінь вільності	Значущість (p)
1,002	8	0,998

Результати ROC-аналізу

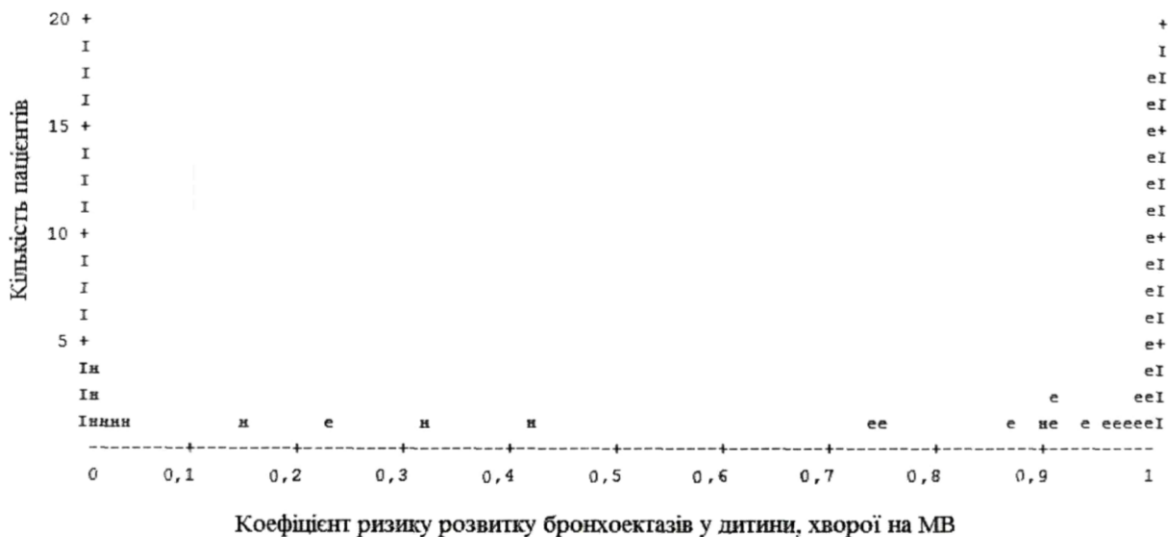
Характеристики ROC Кривої			95 % Довірчий інтервал	
Площа	Стандартна похибка	Значущість (p)	Нижня межа	Верхня межа
0,927	0,003	0,001	0,991	0,999

5 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

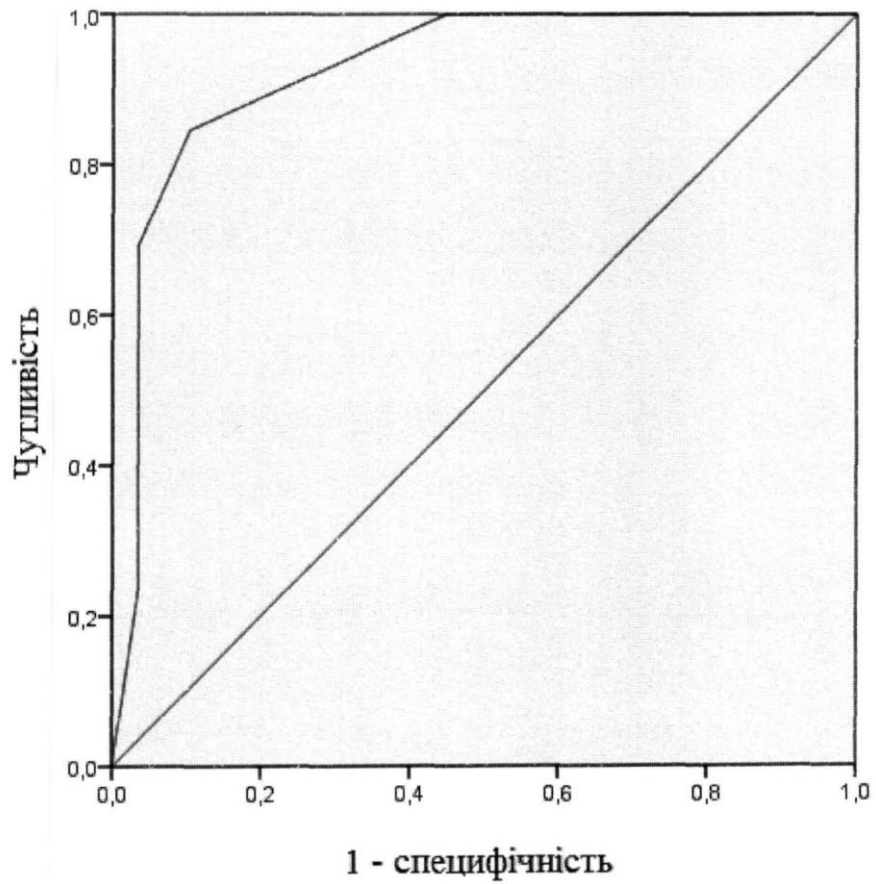
Спосіб прогнозування ризику розвитку бронхоектазів у дітей, хворих на муковісцидоз, що включає проведення загальноклінічних методів обстеження, який **відрізняється** тим, що включає математичну обробку результатів загальноклінічних методів обстеження у дітей з діагнозом муковісцидоз та оцінюють наступні показники: рівень хлоридів поту, показники імунного статусу - фагоцитоз з латексом, стан печінки за даними УЗД, виділення Staphylococcus aureus (S. aureus) під час бактеріологічного дослідження мокротиння, отримані цифрові значення підставляють у формулу:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(0,316 \cdot X_1 + 0,083 \cdot X_2 + 4,009 \cdot X_3 + 6,778 \cdot X_4 - 43,372)}}$$

- 15 де P - коефіцієнт ризику розвитку бронхоектазів у дитини, хворої на МВ;
 X_1 - фагоцитоз з латексом (%);
 X_2 - рівень хлоридів поту (ммоль/л);
 X_3 - стан печінки за даними УЗД (1- у межах норми, 2 - підвищення ехоцільності печінки, 3 - значні зміни паренхіми печінки);
 20 X_4 - S. aureus (у мокротинні) (1 - не визначений, 2 - визначений),
 при отриманні значення $P \geq 0,5$ прогнозують високий ризик розвитку бронхоектазів, а при $P < 0,5$ прогнозують низький ризик розвитку бронхоектазів.



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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