

Изобретение относится к области медицины, в частности педиатрии, и может быть использовано для повышения точности прогнозирования эффективности проводимого комплексного лечения нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза детей, больных рахитом.

Наиболее близким по технической сущности является способ прогнозирования эффективности курсового лечения эргокальциферолом у детей с рахитом на основании монофакторного анализа - путем определения корреляционной зависимости между уровнем неорганического фосфора и кальция в сыворотке крови и фенотипом гаптоглобина (**Нр**). При наличии фенотипа гаптоглобина **Нр2-1** и **Нр1-1** положительный фармакотерапевтический эффект зарегистрирован, соответственно, в 30% и 50% наблюдений; у детей с фенотипом гаптоглобина **Нр2-2** - фармакотерапевтический эффект не регистрировался.

Использование способа-прототипа в клинике профилактики и терапии преморбидных состояний у детей Киевского НИИ педиатрии, акушерства и гинекологии позволило установить, что применение данного способа дает возможность получить положительный эффект прогноза в 65% случаев. Так, из 25 детей с рахитом II степени тяжести, имеющих фенотип гаптоглобина **Нр2-2**, отсутствие фармакотерапевтического эффекта при курсовом назначении эргокальциферола отмечено у 16 детей, у остальных детей достигнут положительный фармакотерапевтический эффект.

В основу изобретения поставлена задача, направленная на определение совокупности маркерных признаков, характеризующих в целом конституционные особенности организма и фоновые значения функционального состояния ребенка, которые позволят более точно определить индивидуальную чувствительность к эргокальциферолу детей, больных рахитом.

Поставленная задача решается путем определения уровня неорганического фосфора в сыворотке крови, фенотипа гаптоглобина **Нр**, характера и степени выраженности нарушений со стороны центральной нервной системы (задержки статокINETических функций, расстройства сна), вегетативной нервной системы (наличие тремора, потливости, гиперстезии), опорно-двигательного аппарата (наличие гипотонуса мышц конечностей и живота, слабости связочного аппарата суставов), группы крови по системе АВО и массы тела ребенка при рождении, затем подставляя полученные цифровые данные в формулы (I и II):

$$(I) f_1 = -16,37 - 0,26 \cdot X_1 + 2,96 \cdot X_2 + 11,35 \cdot X_3 + 2,84 \cdot X_4 + 2,62 \cdot X_5 + 3,85 \cdot X_6$$

$$(II) f_2 = -25,75 + 0,79 \cdot X_1 + 1,47 \cdot X_2 + 15,27 \cdot X_3 + 4,16 \cdot X_4 + 3,49 \cdot X_5 + 5,56 \cdot X_6$$

где  $(-16,37)$  (I) и  $(-25,75)$  (II) - два постоянных свободных члена указанных формул;

$f_1$  и  $f_2$  - зависимые переменные функции.

При определении зависимых переменных функций  $f_1$  и  $f_2$  прогнозируют эффективность лечения;

при значении  $f_1 > f_2$  - прогнозируют эффективность лечения;

а при значении  $f_1 < f_2$  - эффект будет отсутствовать.

Выбор маркерных признаков основан на проведении многофакторного дискриминантного анализа (А. Афифи, С. Эйзен, 1982) факторов, характеризующих генотип ребенка, его функциональное состояние.

При обработке данных на ЭВМ из значительного числа отбираются те переменные  $X$ , которые вносят наибольший вклад для распределения детей по группам - в данном случае детей, у которых прогнозируется возможность возникновения рахита, и детей, у которых данная вероятность отвергается.

Отобрано шесть маркерных признаков, которые составили информационную основу для разработки алгоритма и построения математической модели, суть которой представлена выше.

Дополнительное определение характера и степени выраженности нарушений со стороны центральной нервной системы, вегетативной нервной системы, опорно-двигательного аппарата, группы крови по системе АВО, массы тела ребенка при рождении. Позволит, как это будет видно из примера, с большей степенью точности определить индивидуальную чувствительность к эргокальциферолу детей, больных рахитом.

Способ осуществляют следующим образом. У ребенка, взятого для обследования, перед лечением исследуют фенотип гаптоглобина, биохимические показатели крови, характер и степень выраженности нарушений со стороны центральной нервной системы, вегетативной нервной системы, опорно-двигательного аппарата, определяют группу крови по системе АВО и берут данные о массе тела ребенка при рождении. Характеристики вышеупомянутых признаков записывают в цифровом значении, где числовые коэффициенты независимых переменных  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$ , соответственно  $(-0,26), (2,96), (11,35), (2,62), (3,85)$  - для уравнения (I) и  $(0,79), (1,47), (15,27), (4,16), (3,49), (5,56)$  - для уравнения (II).

Например:

Масса тела ребенка при рождении ( $X_1$ ):

$X_1 = 0$  при массе тела 3250 - 3650г.

$X_1 = 1$  при массе тела больше 3650г.

$X_1 = 2$  при массе тела меньше 3250г. Нарушения со стороны центральной и вегетативной нервной системы ( $X_2$ ):

$X_2 = 0$  при отсутствии нарушений

$X_2 = 1$  слабо выраженные

$X_2 = 2$  умеренно выраженные

$X_2 = 3$  выраженные

Изменение со стороны двигательной системы ( $X_3$ ):

$X_3 = 0$  отсутствие изменений  $X_3 = 1$  слабо выраженные

$X_3 = 2$  умеренно выраженные  $X_3 = 3$  выраженные

Исходный уровень неорганического фосфора в сыворотке крови ( $X_4$ ):

$X_4 = 0$  при исходном уровне  $\geq 1,7$  ммоль/л

$X_4 = 1$  при исходном уровне  $\leq 1,7$  ммоль/л

Фенотип гаптоглобина ( $H_p$ ) ( $X_5$ ):

$X_5 = 2$  при  $H_p 2-1$

$X_5 = 2$  при  $H_p 2-2$

$X_5 = 3$  при  $H_p 1-1$

Группа крови по системе ABO ( $X_6$ ):

$X_6 = 1$  при 0 (I) группе крови

$X_6 = 2$  при A (II) "

$X_6 = 3$  при B (III) "

$X_6 = 4$  при AB (IV) "

Цифровые значения изученных признаков подставляют в соответствующие дискриминантные функции ( $f_1$ ) и ( $f_2$ ):

$$f_1 = -16,37 - 0,26 X_1 + 2,96 X_2 + 11,35 X_3 + 2,84$$

$$X_4 + 2,62 X_5 + 3,85 X_6$$

$$f_2 = -25,75 + 0,79 X_1 + 1,47 X_2 + 15,27 X_3 + 4,16 X_4 + 3,49 X_5 + 5,56 X_6$$

По величинам  $f_1$  и  $f_2$  прогнозируют результаты специфической курсовой терапии детей, больных рахитом:

при  $f_1 > f_2$  прогнозируют эффективность лечения;

при  $f_1 \leq f_2$  отсутствие эффекта.

Сущность заявляемого способа поясняется следующими примерами.

Пример 1. Б-я Г., 7мес. (карта амб, б-ного №5). От беременности, протекавшей с явлениями угрозы прерывания в сроке беременности 8 и 24 недели. От 1 - ых преждевременных родов. Из перенесенных заболеваний в анамнезе ОРВИ 4 раза, частые бронхиты. Появление симптомов рахита мать отмечает с момента рождения.

Д-з: Рахит II стадии, подострое течение, период разгара.

Масса тела при рождении - 3,500 ( $X_1 = 0$ ). Нарушения, выявленные со стороны центральной и вегетативной нервной системы - слабо выраженные нарушения сна, немотивированное беспокойство, эпизодические вздрагивания под влиянием сильных раздражителей, незначительная потливость ( $X_2 = 1$ ).

Слабо выраженные нарушения со стороны мышечной системы в виде гипотонуса мышц конечностей ( $X_3 = 1$ ).

Исходный уровень неорганического Фосфора в плазме крови - 1,73ммоль/л ( $X_4 = 0$ ). Фенотип  $H_{p2-1}$  ( $X_5 = 1$ ).

Группа крови по системе ABO - 0 (I) ( $X_6 = 1$ ). При подставлении полученных значений характеристики больной в дискриминантные функции (I) и (II) получаем:

$$f_1 = -16,37 - 0,26 \cdot 0 + 2,96 \cdot 1 + 11,35 \cdot 1 +$$

$$2,84 \cdot 0 + 2,62 \cdot 1 + 3,85 \cdot 1 = 4,41$$

$$f_2 = -25,75 + 0,79 \cdot 0 + 1,47 \cdot 1 +$$

$$15,27 \cdot 1 + 4,16 \cdot 0 + 3,49 \cdot 1 + 5,56 \cdot 1 = 0,04$$

Поскольку  $f_1 > f_2$ , следует ожидать хороший эффект при применении витамина Д в комплексной терапии рахита. Больная получала курсе рекомендованного лечения с включением витамина Д (540тыс. МЕ на курс) в течение полутора месяцев.

Изменения со стороны нервной и мышечной системы нормализовались, показатели фосфорно-кальциевого обмена пришли к норме.

Пример 2. Б-ная К., 9 мес. (карта амб. одного №24). От беременности, осложненной токсикозом II половины, нормальных родов. Из перенесенных заболеваний - ОРВИ 5 раз, бронхиты, диспепсии. Страдает экссудативно-катаральным диатезом. Появление симптомов рахита мать отмечает с момента рождения.

Д-з: Рахит II стадии, подострое течение, период разгара, на фоне экссудативно-катарального диатеза.

Масса тела при рождении - 3100г ( $X_1 = -1$ ). Слабо выраженные потливость, облысение затылка ( $X_2 = 1$ ); гипотонус мышц живота и конечностей ( $X_3 = 1$ ). Уровень неорганического фосфора в плазме крови до лечения - 2,27ммоль/л ( $X_4 = 0$ ), фенотип Нр2-1 ( $X_5 = 1$ ). Группа крови 0 (I) ( $X_6 = 1$ ).

При подставлении данных значений характеристики больной в дискриминантные функции (I) и (II) получаем:

$$\begin{aligned}f_1 &= -16,37 - 0,26 \cdot (-1) + 2,96 \cdot 1 + 11,35 \cdot 1 + \\ &+ 2,84 \cdot 0 + 2,62 \cdot 1 + 3,85 \cdot 1 = 4,67 \\ f_2 &= -25,75 + 0,79 \cdot (-1) + 1,47 \cdot 1 + \\ &+ 15,27 \cdot 1 + 4,16 \cdot 0 + 3,49 \cdot 1 + 5,56 \cdot 1 = 0,75\end{aligned}$$

Поскольку  $f_1 > f_2$  следует ожидать хороший терапевтический эффект при применении витамина Д.

Получала курс рекомендованной комплексной терапии с включением витамина Д<sub>2</sub> 0,5% спиртового раствора (курсовая доза 540тыс. МЕ) в течение 45 дней.

Клинические и лабораторные показатели нормализовались.

Пример 3. Б-ная К., 6мес. (амб. карта №69). От беременности, протекавшей на фоне анемии, родов, осложненных слабостью родовой деятельности. Страдает экссудативно-катаральным диатезом, гипотрофией. Из перенесенных заболеваний - отиты, обструктивные бронхиты, пневмонии. Симптомы рахита мать отмечает с 1 месяца.

Д-зг Рахит II стадии, подострое течение, период разгара; экссудативно-катаральный диатез; дисплазия тазобедренных суставов.

Масса тела при рождении - 3410г ( $X_1 = 0$ ), слабо выраженная задержка статических и локомоторных функций ( $X_2 = 1$ ); умеренно выраженный гипотонус мышц живота, конечностей, ( $X_3 = 2$ ); исходный уровень неорганического фосфора в плазме крови - 1,67ммоль/л ( $X_4 = 1$ ); фенотип Нр2-2 ( $X_5 = 2$ ); группа крови - А (II) ( $X_6 = 2$ ).

При подставлении полученных значений характеристики больной в дискриминантные функции (I) и (II) - получаем:

$$\begin{aligned}f_1 &= -16,37 - 0,26 \cdot 0 + 2,96 \cdot 1 + \\ &+ 11,35 \cdot 2 + 2,84 \cdot 1 + 2,62 \cdot 2 + 3,85 \cdot 2 = 25,07 \\ f_2 &= -26,75 + 0,79 \cdot 0 + 1,47 \cdot 1 + \\ &+ 15,27 \cdot 2 + 4,16 \cdot 1 + 3,49 \cdot 2 + 5,56 \cdot 2 = 28,52\end{aligned}$$

Поскольку  $f_1 < f_2$  следует ожидать отсутствие терапевтического эффекта при применении курсовой дозы эргокальциферола.

И действительно, после проведенного курса лечения с включением 0,5% спиртового раствора эргокальциферола (540тыс. МЕ на курс) не было выявлено положительной динамики ни клинических, ни лабораторных показателей - уровень неорганического фосфора и кальция в плазме крови оставался сниженным (соответственно - 1,5 и 2,2ммоль/л).

Для получения доказательства возможности использования данного способа при прогнозировании эффективности применения эргокальциферола для лечения рахита и подтверждения его точности, проведено прогнозирование эффективности применения курсовой терапии эргокальциферолом у 60 детей, больных рахитом. Совпадение ожидаемых результатов с реально наблюдаемыми случаями имело место у 50 детей.