



УКРАЇНА

(19) UA (11) 63387 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
A61B 10/00  
G01N 33/53 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ЧАРДЖ-СТРОССА В ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ТА СИСТЕМНІ ВАСКУЛІТИ З ЕОЗИНОФІЛЬНИМ СИНДРОМОМ**

1

(21) u201102456

(22) 02.03.2011

(24) 10.10.2011

(46) 10.10.2011, Бюл.№ 19, 2011 р.

(72) ЧОП'ЯК ВАЛЕНТИНА ВОЛОДИМИРІВНА, ЛІЩУК-ЯКИМОВИЧ ХРИСТИНА ОЛЕКСАНДРІВНА, ПУКАЛЯК РОМАН МИХАЙЛОВИЧ

(73) ЧОП'ЯК ВАЛЕНТИНА ВОЛОДИМИРІВНА, ЛІЩУК-ЯКИМОВИЧ ХРИСТИНА ОЛЕКСАНДРІВНА, ПУКАЛЯК РОМАН МИХАЙЛОВИЧ

(57) Спосіб визначення ризику розвитку синдрому Чардж-Стросса (СЧС) в хворих на бронхіальну астму та системні васкуліти з еозинофільним синдромом, при якому проводять імунологічні дослідження для визначення кількості еозинофілів в периферичній крові, рівня загального IgE, інтерлейкінів (ІЛ)-2, ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-10, кількості Т- та В-лімфоцитів та їх активізаційних маркерів, а також концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), на основі статистичного аналізу та математичного моделювання визначають імунологічні предиктори ризику виникнення синдрому Чардж-Стросса, отримані дані вводять у виведену формулу для хворих на бронхіальну астму з еозинофілією:

2

$$СЧС \{0;1\} = \text{ROUND} (0,0038 \times \text{лейкоцити} + 0,0344 \times \text{еозинофіли \%} + 0,0095 \times \text{CD HLA DR \%} + 0,0086 \times \text{ЦІК} + 0,0091 \times \text{IgE} - 0,0001 \times \text{ІЛ-2} + 0,0098 \times \text{ІЛ-4} + 0,0791 \times \text{ІЛ-5} - 0,0129 \times \text{ІЛ-10} - 0,8432),$$

де: ROUND - математична операція заокруглення до цілих виразу, обчислюваного за індивідуальними значеннями вказаних показників кожного з хворих на бронхіальну астму, або у виведену формулу для хворих на системні васкуліти з еозинофілією:

$$СЧС \{0;1\} = \text{ROUND} (0,0101 \times \text{еозинофіли \%} + 0,0139 \times \text{CD4 \%} + 0,0124 \times \text{CD19 \%} + 0,0029 \times \text{CD25 \%} + 0,0308 \times \text{CD HLA DR \%} + 0,0089 \times \text{ЦІК} + 0,0005 \times \text{IgE} + 0,0616 \times \text{ІЛ-2} - 0,0046 \times \text{ІЛ-4} + 0,0207 \times \text{ІЛ-5} - 0,0329 \times \text{ІЛ-10} - 0,7649),$$

де: ROUND - математична операція заокруглення до цілих виразу, обчислюваного за індивідуальними значеннями вказаних показників кожного з хворих на системні васкуліти

і, якщо в результаті проведеного підрахунку в пацієнта результат близький до 1 та 1, стверджують про високий ризик розвитку синдрому Чардж-Стросса, при значенні 0 - стверджують про низький ризик розвитку синдрому Чардж-Стросса.

Корисна модель належить до медицини, зокрема клінічної імунології та алергології, і може бути застосована для визначення ризику розвитку синдрому Чардж-Стросса (СЧС) в хворих на бронхіальну астму та системні васкуліти з еозинофільним синдромом.

На сьогоднішній день синдром Чардж-Стросса, як достатньо рідкісну патологію, встановлюють на основі запропонованих Американською Колегією Ревматологів (ACR) в 1990 р. діагностичних критеріїв системних васкулітів, зокрема синдрому Чардж-Стросса, а також затвердженої на Україні в 2004р. "Номенклатури, класифікації, критеріїв діагностики та програми лікування ревматичних хвороб" [К., 2004.-214 с.].

Заявникам не вдалось знайти аналога способу, який дозволяє вирішити поставлену задачу, і

тому вирішено не поділяти формулу на відрізняючи та обмежувальну частини.

В основу корисної моделі поставлена задача створити визначення ризику розвитку синдрому Чардж-Стросса в хворих на бронхіальну астму та системні васкуліти на тлі еозинофілії із врахуванням імунологічних ризиків розвитку синдрому Чардж-Стросса, що дозволить виявити дану патологію на більш ранніх стадіях у хворих на бронхіальну астму та системні васкуліти з еозинофільним синдромом.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі визначення ризику розвитку синдрому Чардж-Стросса в хворих на бронхіальну астму та системні васкуліти з еозинофільним синдромом проводять імунологічні дослідження для визначення кількості еозинофілів в периферичній крові,

(13) U

(11) 63387

(19) UA

рівня загального IgE, інтерлейкінів (ІЛ)-2, ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-10, кількості Т- та В-лімфоцитів та їх активізаційних маркерів, а також концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), на основі статистичного аналізу та математичного моделювання визначають імунологічні предиктори ризику виникнення синдрому Чардж-Стросса, отримані дані вводять у виведену формулу для хворих на бронхіальну астму з еозинофілією:

$CЧС \{0;1\} = ROUND (0,0038 \times \text{лейкоцити} + 0,0344 \times \text{еозинофілі} \% + 0,0095 \times \text{CD HLA DR} \% + 0,0086 \times \text{ЦІК} + 0,0091 \times \text{IgE} - 0,0001 \times \text{ІЛ-2} + 0,0098 \times \text{ІЛ-4} + 0,0791 \times \text{ІЛ-5} - 0,0129 \times \text{ІЛ-10} - 0,8432),$

де ROUND - математична операція заокруглення до цілих виразу, обчислюваного за індивідуальними значеннями вказаних показників кожного з хворих на бронхіальну астму,

або у виведену формулу для хворих на системні васкуліти з еозинофілією:

$CЧС \{0;1\} = ROUND (0,0101 \times \text{еозинофілі} \% + 0,0139 \times \text{CD4} \% - \text{K}), 0,124 \times \text{CD19} \% + 0,0029 \times \text{CD25} \% + 0,0308 \times \text{CD HLA DR} \% + 0,0089 \times \text{ЦІК} + 0,0005 \times \text{IgE} + 0,0616 \times \text{ІЛ-2} - 0,0046 \times \text{ІЛ-4} + 0,0207 \times \text{ІЛ-5} - 0,0329 \times \text{ІЛ-10} - 0,7649),$

де ROUND - математична операція заокруглення до цілих виразу, обчислюваного за індивідуальними значеннями вказаних показників кожного з хворих на системні васкуліти

і, якщо в результаті проведеного підрахунку в пацієнта результат близький до 1 та 1, стверджують про високий ризик розвитку синдрому Чардж-Стросса, при значенні 0 стверджують про низький ризик розвитку синдрому Чардж-Стросса.

Імунологічні предиктори ризику синдрому Чардж-Стросса в хворих на бронхіальну астму та системні васкуліти з еозинофілією визначені з врахуванням клітинно-опосередкованого, антитіло-залежного та гіперімунного механізмів його розвитку, а також з урахуванням того, що ця патологія поєднує у собі ознаки як алергічної, так і аутоімунної патології, та характеризується певними порушеннями з боку імунної системи.

Спосіб здійснюють таким чином.

У хворих на бронхіальну астму та системні васкуліти на тлі еозинофілії визначають кількість еозинофілів в периферичній крові, рівень загального IgE, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-10 кількість Т- та В-лімфоцитів та їх активізаційні маркери, а також концентрацію ЦІК. Отримані дані вводять у виведену формулу для хворих на бронхіальну астму з еозинофілією або у виведену формулу для хворих на системні васкуліти з еозинофілією. Якщо в результаті проведеного підрахунку в пацієнта результат близький до 1 та 1, стверджують про високий ризик розвитку синдрому Чардж-Стросса, при значенні 0 - стверджують про низький ризик розвитку синдрому Чардж-Стросса.

Про наявність зв'язку між синдромом Чардж-Стросса (його наявності/відсутності) та індивідуальними значеннями різних показників хворих на бронхіальну астму та на системні васкуліти свідчать результати проведеного кореляційного аналізу з визначенням коефіцієнтів їх парної кореляції

для хворих на бронхіальну астму та системні васкуліти з еозинофілією та без еозинофілії.

Найбільш значимими математично обґрунтованими імунологічними предикторами ризику розвитку синдрому Чардж-Стросса як серед хворих на бронхіальну астму з еозинофілією синдромом, так і серед хворих на системні васкуліти з еозинофілією синдромом є наявність вираженої та стійкої еозинофілії та високий рівень ІЛ-5. Додатковими імунологічними особливостями для цих патологій у визначенні ймовірності розвитку синдрому Чардж-Стросса для хворих на бронхіальну астму з еозинофілією синдромом є зростання показників CD HLA DR<sup>+</sup> - лімфоцитів, IgH та ІЛ-4, а для хворих на системні васкуліти з еозинофілією синдромом - підвищення кількості СО19<sup>+</sup>-лімфоцитів, CD HLA DR<sup>+</sup>-лімфоцитів та рівнів ЦІК, ІЛ-2.

Відносно вищі коефіцієнти кореляції дозволяють відібрати з множини усіх вимірюваних показників хворих на бронхіальну астму без та з еозинофілією, а також на системні васкуліти без та з еозинофілією, комплекс найбільш інформативних показників щодо прогнозування розвитку синдрому Чардж-Стросса. У цьому відношенні результати їх кореляційного аналізу за множинами індивідуальних даних практично співпадають з висновками порівняльного аналізу за вибірковими середніми значеннями.

Все це дає змогу математично описати рівнянням виявлені залежності між синдромом Чардж-Стросса і вибраним комплексом найбільш інформативних показників хворих на бронхіальну астму та системні васкуліти. Наявність кореляцій, тобто лінійних залежностей, дозволяє для такого опису використати як адекватну математичну модель рівняння множинної лінійної регресії:

$$y = b_0 + b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_k \times x_k,$$

де  $x_1, x_2, \dots, x_k$  - кількісні значення інформативних показників у хворих при наявності/відсутності СЧС (в моделюючому рівнянні вони розглядаються як незалежні змінні);

$b_0, b_1, b_2, \dots, b_k$  - шукані величини відповідних коефіцієнтів регресії (параметрів вказаної математичної моделі), які обчислюються на основі множини наявних даних;

$y$  - результуючий показник СЧС (наявності/відсутності якого формально вважається залежною змінною).

Моделюваний результуючий показник у визначається за наведеним рівнянням регресії як кількісна величина. Однак його можна ввести в модель і визначати за моделлю як категоріальну (альтернативну, бінарну) змінну  $Y$ , наприклад, прийняти у випадках відсутності СЧС  $Y = 0$ , а у випадках наявності СЧС  $Y = 1$ . Результати обчислень у за вказаним вище рівнянням (які звичайно є дробовими числами) будуть наближатися до значення 0 чи 1, а категоріальний висновок щодо можливості розвитку СЧС отримують як заокруглення кожного обчисленого значення у до цілих, тобто  $Y = ROUND(y)$ .

Для математичного опису виявлених нами залежностей у вигляді регресійної моделі було використано статистичний матеріал, а саме - по 90

індивідуальних значень кожного з 9-ти вибраних (вказані у табл. 1) інформативних показників, і ще 90 умовних числових значень (0 чи 1), які приблизно порівню представляють можливість наявності/відсутності у хворих на бронхіальну астму без та з еозинофілією розвитку синдрому Чардж-Стросса. Аналогічно для хворих на системні васкуліти без та з еозинофілією та визначення ймовірності розвитку синдрому Чардж-Стросса було також використано статистичний матеріал нашої роботи, а саме - по 79 індивідуальних значень кожного з 11-ти вибраних (вказані у табл. 2) інформативних показників, і ще 79 умовних числових значень (0 чи 1), які також приблизно порівню представляють можливість наявності/відсутності у хворих на системні васкуліти розвитку синдрому Чардж-Стросса.

За цими вихідними для моделювання даними були визначені програмними засобами EXCEL параметри моделі (рівняння множинної лінійної регресії), представлені в табл. 1 для хворих на бронхіальну астму з еозинофілією та без еозинофілії та в табл. 2 для хворих на системні васкуліти з еозинофілією та без еозинофілії.

Регресійна модель для хворих на бронхіальну астму характеризувалась високою достовірністю ( $p < 0,001$ ) з коефіцієнтом детермінації ( $R^2 = 0,829$ ) та рівнем значимості в цілому ( $F = 40,656$ ).

Прогностична здатність моделі перевірялася на статистичному матеріалі хворих на бронхіальну астму з еозинофілією та без еозинофілії, за яким розрахунковим шляхом - за рівнянням регресії - визначався показник синдрому Чардж-Стросса.

Таблиця 1

Параметри залежності між синдромом Чардж-Стросса та комплексом 9-ти інформативних показників хворих на бронхіальну астму з еозинофілією та без еозинофілії

Показники	Коефіцієнти рівняння регресії		
	b	t	P
Зсув (у при x=0)	-0,8432	-5,746	<0,001
лейкоцити	0,0038	0,302	-
еозинофіли, %	0,0344	5,663	<0,001
CDHLA DR%	0,0095	2,923	<0,01
ЦІК	0,0086	0,412	-
IgE	0,0091	1,614	<0,01
ІЛ-2	-0,0001	-0,0227	-
ІЛ-4	0,0098	2,0417	<0,01
ІЛ-5	0,0791	7,771	<0,001
ІЛ-10	-0,0129	-0,820	0,4

За даними табл. 1 нижче подано рівняння регресії для шуканої залежності між синдромом Чардж-Стросса та комплексом 9-ти інформативних показників хворих на бронхіальну астму з еозинофілією, яке має такий вигляд:

$CЧС \{0;1\} = ROUND (0,0038 \times \text{лейкоцити} + 0,0344 \times \text{еозинофіли \%} + 0,0095 \times \text{CD HLA DR \%} + 0,0086 \times \text{ЦІК} + 0,0091 \times \text{IgE} - 0,0001 \times \text{ІЛ-2} + 0,0098 \times \text{ІЛ-4} + 0,0791 \times \text{ІЛ-5} - 0,0129 \times \text{ІЛ-10} - 0,8432)$ ,

де ROUND - математична операція заокруглення до цілих виразу, обчислюваного за індивідуальними значеннями вказаних показників кожного з хворих на бронхіальну астму.

Якщо в результаті проведеного підрахунку в пацієнта результат близький до 1 та 1, стверджують про високий ризик розвитку синдрому Чардж-Стросса, при значенні 0 - стверджують про низький ризик розвитку синдрому Чардж-Стросса.

Таблиця 2

Параметри залежності між синдромом Чардж-Стросса та комплексом 11-ти інформативних показників хворих на системні васкуліти з еозинофілією та без еозинофілії

Показники	Коефіцієнти рівняння регресії		
	b	t	P
Зсув (у при x=0)	-0,7649	-3,414	<0,001
еозинофіли, %	0,0101	2,976	<0,01
CD4 %	0,0139	3,861	<0,01
CD19 %	0,0124	3,179	<0,01
CD25 %	0,0029	1,812	0,2
CD HLA DR %	0,0308	5,848	<0,001
ЦІК	0,0089	5,563	<0,001
IgE	0,0005	2,500	<0,05
ІЛ-2	0,0616	3,923	<0,01
ІЛ-4	-0,0046	-0,404	-
ІЛ-5	0,0207	5,049	<0,001
ІЛ-10	-0,0329	-2,550	<0,05

Регресійна модель для хворих на системні васкуліти з еозинофілією та без еозинофілії характеризувалась високою достовірністю ( $p < 0,001$ ) з коефіцієнтом детермінації ( $R^2 = 0,775$ ) та рівнем значимості в цілому ( $F = 28,917$ ).

Аналогічно прогностична здатність моделі перевірялася на статистичному матеріалі хворих на системні васкуліти з еозинофілією та без еозинофілії, за яким розрахунковим шляхом - за рівнянням регресії - визначався показник синдрому Чардж-Стросса.

За даними табл. 2 нижче подано рівняння регресії для шуканої залежності між синдромом Чардж-Стросса та комплексом 11-ти інформативних показників хворих на системні васкуліти, яке має наступний вигляд:

$$СЧС \{0;1\} = \text{ROUND} (0,0101 \times \text{еозинофілії} \% + 0,0139 \times CD4 \% + 0,0124 \times CD19 \% + 0,0029 \times CD25 \% + 0,0308 \times CD \text{ HLA DR} \% + 0,0089 \times ЦІК + 0,0005 \times I_gE + 0,0616 \times ІЛ-2-0,0046 \times ІЛ-4+0,0207 \times ІЛ-5-0,0329 \times ІЛ-10-0,7649),$$

де ROUND - математична операція заокруглення до цілих виразу, обчислюваного за індивідуальними значеннями вказаних показників кожного з хворих на системні васкуліти.

Якщо в результаті проведеного підрахунку в пацієнта результат близький до 1 та 1, стверджують про високий ризик розвитку синдрому Чардж-Стросса, при значенні 0 - стверджують про низький ризик розвитку синдрому Чардж-Стросса.

Прогностична здатність моделей перевірялася на статистичному матеріалі 60 хворих на бронхіальну астму без та з еозинофільним синдромом, 49 хворих на системні васкуліти з еозинофільним синдромом та 30 хворих на синдром Чардж-Стросса, за яким розрахунковим шляхом за рівнянням регресії - визначався показник ймовірності розвитку у хворих синдрому Чардж-Стросса.

Отже, запропоновано спосіб визначення ризику розвитку синдрому Чардж-Стросса в хворих на бронхіальну астму та системні васкуліти з еозинофільним синдромом, у якому виведено формули на основі статистичного аналізу та математичного моделювання результатів обстежень хворих, що дозволить своєчасно діагностувати таку рідкісну патологію як синдром Чардж-Стросса у хворих на бронхіальну астму та системні васкуліти на тлі еозинофілії.