



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **81602** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61B 5/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 14002	(72) Винахідник(и): Боярська Людмила Миколаївна (UA), Іванова Катерина Олексіївна (UA), Дмитрякова Галина Миколаївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 10.12.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.07.2013	(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Боярська Людмила Миколаївна, вул. Дунайська, 14, кв. 49, м. Запоріжжя, 69001 (UA), Іванова Катерина Олексіївна, вул. 12 Квітня, 78, кв. 114, м. Запоріжжя, 69001 (UA), Дмитрякова Галина Миколаївна, пр. Леніна, 230, кв. 28, м. Запоріжжя, 69006 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.07.2013, Бюл.№ 13	

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування ризику розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей та підлітків з гастроентерологічною патологією шляхом визначення клінічних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби і ендоскопічних досліджень щодо функціонального стану шлунка та створення математичної моделі на основі отриманих даних за допомогою регресійного аналізу. Додатково визначають незалежні між собою фактори ризику, які мають кореляційний зв'язок з наявністю захворювання.

UA 81602 U

Корисна модель належить до медицини, а саме педіатрії та гастроентерології, і може бути використана для діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей з патологією шлунково-кишкового тракту на підставі визначення факторів ризику.

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) - одна з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасної гастроентерології, зростаюча актуальність якої пов'язана з ростом кількості хворих з цією патологією в усьому світі. Частота симптомів ГЕРХ у дітей віком від 3 до 18 років складає від 1,8 % до 22 % (Gold B.D. 2004), а частота виявлення рефлюкс-езофагіту у дітей із захворюваннями травної системи - від 9 до 17 % (В.Ф. Приворотский, Н.Є. Луппова, 2007). Несвоєчасна діагностика та лікування даного захворювання може призвести до тяжких ускладнень, таких як: виразкове ураження стравоходу - 5 %, формування стравоходу Барета - 8-20 %, кровотеча з ерозії та виразки стравоходу - 2 %, стриктури стравоходу - 7-23 % (І.В. Маєв, 2004, В. Т. Івашкін із співав., 2003, Г.В. Дзяк із співав., 2003). У дітей рефлюкс може призвести до рефлексорного ларінгоспазму, розвитку апноє і навіть стати причиною синдрому раптової смерті (Е.А. Степанов, 1998). Раннє виявлення та лікування ГЕРХ в дитячому віці призводить до поліпшення якості життя та більш легких проявів хвороби (Salvatore S., 2005, Gold B.D., 2004).

За даними сучасних літературних джерел, ГЕРХ є багатофакторним захворюванням (С.Ф. Гнусаєв, Ю.С. Апенченко, 2004, Festi D., Scafoli. E., 2009, El Sereg, 2004). Вирішальними факторами ризику розвитку ГЕРХ вважають кислото-пептичний фактор, *H.pylori*, дисфункцію вегетативної нервової системи, швидкий зріст, спадковість, обтяжений перинатальний анамнез, недиференційну дисплазію сполучнотканинних структур (НДСТ), а також фактори навколишнього середовища та способу життя, а саме: наявність надлишкової ваги, хибні харчові звички, відсутність регулярної фізичної активності, вживання алкогольних напоїв, паління (Dore M.P., 2008, El-Serag H., 2009, Lagergren J., 2007, Yamamichi N., 2012). Однак, патогенетична роль цих факторів досі обговорюється. (С.Ф. Гнусаєв, Ю.С. Апенченко, І.І., 2003). До того ж, не дивлячись на наявність літературних даних щодо факторів ризику розвитку ГЕРХ, до теперішнього часу не розроблено способів прогнозування розвитку ГЕРХ у дітей та підлітків.

Ми поставили за мету розробити спосіб прогнозування розвитку ГЕРХ у дітей та підлітків з патологією шлунково-кишкового тракту за наявністю факторів ризику захворювання.

Найбільш близьким за технічною сутністю та результатом, що досягається, є спосіб, який полягає у діагностиці рефлюкс-езофагіту у хворих на бронхіальну астму шляхом дослідження функціонального стану шлунка та дуоденогастрального рефлюксу з встановленням у хворого наявності печії, відрижки повітрям, зригування їжі, стравохідної дисфагії, відчуття печіння за грудиною відразу або протягом 30 хвилин після вживання їжі, появи та/або посилення болі за грудиною в нічні часи та симптому "шнурка". Встановлення зв'язку між результативними ознаками, які відображають ступінь важкості рефлюкс-езофагіту, та симптоми рефлюкс-езофагіту оцінюють за допомогою рівняння лінійної множинної регресії (Патент РФ № 2198585 МПК⁷: А61В 5/0205 А.В. Способ диагностики рефлюкс-эзофагита у больных бронхиальной астмой // Изобретения. Полезные модели. - 2003.02.20).

Спільними суттєвими ознаками прототипу та корисної моделі, що заявляється, є: визначення клінічних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби; ендоскопічних досліджень щодо дослідження функціонального стану шлунка; створення математичної моделі на основі отриманих даних за допомогою регресійного аналізу.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб прогнозування розвитку ГЕРХ у дітей та підлітків з гастродуоденальною патологією шляхом додаткового визначення анамнестичних даних, особливостей вегетативної регуляції та психоемоційного станів, визначення наявності *H.pylori* та проявів НДСТ з відбором найбільш важливих факторів ризику розвитку захворювання, що забезпечить своєчасну діагностику захворювання, а також дозволить спрогнозувати розвиток захворювання у дітей з гастродуоденальною патологією при наявності відповідних факторів та провести лікувально-профілактичні заходи.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі прогнозування розвитку ГЕРХ, шляхом визначення клінічних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби і ендоскопічних досліджень щодо функціонального стану шлунка та створення математичної моделі на основі отриманих даних за допомогою регресійного аналізу, новим є те, що у дітей з гастродуоденальною патологією додатково визначають фактори ризику, які мають значний вплив на розвиток захворювання, а саме сімейну спадковість за патологією шлунково-кишкового тракту (Х1), патологічний перебіг вагітності (Х2), тривалість гастроентерологічної патології більше 2 років (Х3), порушення режиму харчування (Х4), вегетативну дисфункцію за показниками часового аналізу варіабельності серцевого ритму в нічні години (Х5) та високий

рівень особистісної тривожності (X6), а показник ймовірності розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби розраховують за формулою бінарної логістичної регресії: P (ймовірність настання події) = $e^z / (1 + e^z)$, де $e=2,72$, $z = -4 + 0,83 \cdot X_1 + 2,16 \cdot X_2 + 1,13 \cdot X_3 + 1,04 \cdot X_4 + 2,08 \cdot X_5 + 2,34 \cdot X_6$, і якщо для P вийде значення більше 0,5, прогнозують розвиток захворювання.

5 Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у такому.

Визначення порушень вегетативного та психоемоційного станів у дітей з гастродуоденальною патологією, як одних з важливих факторів ризику розвитку ГЕРХ дозволить провести своєчасне лікування та запобігти розвитку захворювання, особливо при наявності анамнестичних факторів ризику.

10 Даний спосіб прогнозування ГЕРХ є простим та економічним для оцінки ризику розвитку ГЕРХ у дітей з гастродуоденальною патологією на підставі найбільш значимих факторів ризику. Він може використовуватись при диспансеризації та профілактичних оглядах дітей 9-17 років в амбулаторних та стаціонарних умовах. Отримані результати дозволять лікарю провести ранню профілактику, яка спрямована на попередження розвитку захворювання.

15 Таким чином, сукупність вищезазначених позитивних впливів дозволить підвищити ефективність діагностики та лікування ГЕРХ, знизити кількість ускладнень та рецидивів, подовжити термін ремісії.

Спосіб здійснюють таким чином.

20 В процесі розробки способу проведено обстеження 97 осіб (середній вік - $14,9 \pm 2,05$) з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та 41 дитини з хронічною патологією ШКТ, без клінічних та ендоскопічних проявів з боку стравоходу. Обстеження включало пошук важливих факторів, які можуть впливати на розвиток ГЕРХ. Дітям було проведено анкетування для встановлення наявності спадковості за патологією ШКТ, патологічного перебігу вагітності, дотримання режимних заходів, дієти, тривалості захворювання; ендоскопічне дослідження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), імуноферментне дослідження крові на виявлення АТ до H.pylori та дихальний уреазний ХЕЛІК-тест для встановлення інфікування H.pylori, базальну топографічну внутрішньошлункову експрес рН-метрію для оцінки функціонального стану шлунка (за методикою Чорнобрового В.М.), встановлення проявів синдрому НДСТ по клінічним та анамнестичним даним (Ю.В. Марушко, І.Н. Гордієнко, 2005), холтерівське моніторування варіабельності серцевого ритму (ВСР) для дослідження стану вегетативного гомеостазу та психологічне тестування для оцінки психоемоційного стану дітей (тест САН, test Ch.D.Spielberger's). Пошук взаємозв'язку між наявністю ГЕРХ та факторами ризику розвитку ГЕРХ у дітей та підлітків проводився за допомогою методу бінарної логістичної регресії, який дозволяє дослідити залежність дихотомічних змінних від незалежних змінних, які мають різний вид шкали: P (ймовірність настання події) = $e^z / (1 + e^z)$

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

X_1 - значення незалежних змінних (фактори ризику), b_1 - коефіцієнти регресії, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії, a - деяка константа.

40 Для встановлення незалежних змінних, які можуть впливати на розвиток захворювання, нами було проведено кореляційний аналіз на виявлення зв'язків між наявністю захворювання та можливими факторами, а також кореляційний аналіз між самими факторами для встановлення незалежності факторів між собою. Таким чином, до аналізу були залучені наступні фактори (незалежні змінні): сімейна спадковість за патологією шлунково-кишкового тракту (X_1), патологічний перебіг вагітності (X_2), тривалість гастроентерологічної патології більше 2 років (X_3), порушення режиму харчування (X_4), вегетативна дисфункція за показниками часового аналізу варіабельності серцевого ритму в нічні години (X_5) та високий рівень особистісної тривожності (X_6). Наявність кожної ознаки оцінювався в 1 бал, а відсутність у 0 балів. Таким чином, враховуючи отримані коефіцієнти нами розроблена наступна математична модель

50 прогнозування розвитку ГЕРХ у дітей на тлі супутньої гастродуоденальної патології:

P (ймовірність настання події) = $e^z / (1 + e^z)$, де $e=2,72$

$z = -4 + 0,83 \cdot X_1 + 2,16 \cdot X_2 + 1,13 \cdot X_3 + 1,04 \cdot X_4 + 2,08 \cdot X_5 + 2,34 \cdot X_6$;

$$P = \frac{e^{(-4 + 0,83 \cdot X_1 + 2,16 \cdot X_2 + 1,13 \cdot X_3 + 1,04 \cdot X_4 + 2,08 \cdot X_5 + 2,34 \cdot X_6)}}{1 + e^{(-4 + 0,83 \cdot X_1 + 2,16 \cdot X_2 + 1,13 \cdot X_3 + 1,04 \cdot X_4 + 2,08 \cdot X_5 + 2,34 \cdot X_6)}}$$

і якщо для P вийде значення менше 0,5, то можна припустити, що подія не настане; в іншому випадку передбачається настання події.

Представлена математична модель прогнозування розвитку ГЕРХ у дітей з патологією ШКТ є достатньо адекватною, про що свідчить функція правдоподібності з показником Хі-квадрат 71,51 та з рівнем значимості $p=0,0000$, а також відповідність розподілу залишків нормальному

закону. До цього ж, отримана математична модель пояснює 87,7 % вірно спрогнозованих діагнозів (специфічність склапає 90,0 %, чутливість - 81,6 %). Обмеження моделі: вік від 9 до 17 років. Використання отриманої математичної моделі доцільно у дітей, які госпіталізуються зі скаргами з боку шлунково-кишкового тракту, що дозволить своєчасно прогнозувати ризик розвитку у дитини ГЕРХ та при проведенні відповідних лікувально-профілактичних заходів передбачити її розвиток.

Приклад № 1: Дівчина К., 17 років. При ендоскопічному дослідженні встановлено: недостатність кардії, катаральний езофагіт, антральний гастрит. Діагноз: ГЕРХ з езофагітом, хронічний гастрит, не асоційований з *H.pylori*. З анамнезу: обтяжена спадковість за батьком (виразкова хвороба 12-палої кишки) ($X_1=1$), патологічний перебіг вагітності ($X_2=1$), тривалість захворювання 1,5 роки ($X_3=0$), дотримується режиму харчування ($X_4=0$). Проте встановлено високий рівень особистісної тривожності (згідно з тестом Ch.D.Spielberger's - 55 балів) ($X_6=1$) та вегетативну дисфункцію вночі (за даними холтеровського моніторування BCP SDNNi - 63,1 мс) ($X_5=1$). Ми отримуємо:

$$z = -4 + 0,83 \cdot 1 + 2,16 \cdot 1 + 1,13 \cdot 0 + 1,04 \cdot 0 + 2,08 \cdot 1 + 2,34 \cdot 1 = 3,41$$

$P = e^z / (1 + e^z) = 30,33 / (1 + 30,33) = 0,968$ ($P > 0,5$), що вказує на значну ймовірність у даної дитини ГЕРХ (96,8 %), а $\log(\text{шанс}) = 0,968 / (1 - 0,968) = 0,968 / 0,032 = \log(30,25) = 3,41$, тобто при наявності відповідних факторів ризик розвитку ГЕРХ ризик розвитку ГЕРХ у цієї дитини збільшується в 30 разів.

Приклад № 2: Дитина Я., 12 років. Діагноз: хронічний гастрит, асоційований з *H.pylori*, загострення. З анамнезу: обтяжена спадковість (у матері - хр. гастродуоденіт) ($X_1=1$) та патологічний перебіг вагітності (загроза викидню на ранніх сроках вагітності) ($X_2=1$). Тривалість гастродуоденальної патології 2 роки ($X_3=1$). Дитина дотримується режиму харчування (останній прийом їжі за 2-3 години до сну) ($X_4=0$). За даними холтеровського моніторування BCP в нічні години - нормотонія (SDNNi - 93 мс) ($X_5=0$), згідно з тестом Ch.D.Spielberger's реєструється помірний рівень особистісної тривожності (40 балів) ($X_6=0$):

$$z = -4 + 0,83 \cdot 1 + 2,16 \cdot 1 + 1,13 \cdot 1 + 1,04 \cdot 0 + 2,08 \cdot 0 + 2,34 \cdot 0 = 0,12$$

$$P = e^z / (1 + e^z) = 1,13 / (1 + 1,13) = 0,529, \text{ тобто } 52,9 \%, \log(\text{шанс}) = \log(1,12) = 0,12.$$

Ми бачимо, що навіть при обтяженому сімейному та акушерському анамнезі, але при відсутності порушень з боку вегетативного та психоемоційного станів, при дотриманні режиму харчування ми зменшуємо ймовірність та шанси розвитку ГЕРХ. На момент обстеження у дитини були відсутні скарги з боку стравоходу.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування ризику розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей та підлітків з гастроентерологічною патологією шляхом визначення клінічних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби і ендоскопічних досліджень щодо функціонального стану шлунка та створення математичної моделі на основі отриманих даних за допомогою регресійного аналізу, який **відрізняється** тим, що додатково визначають незалежні між собою фактори ризику, які мають кореляційний зв'язок з наявністю захворювання, такі як сімейна спадковість за патологією шлунково-кишкового тракту (X_1), патологічний перебіг вагітності (X_2), тривалість гастродуоденальної патології більше 2 років (X_3), порушення режиму харчування (X_4), вегетативна дисфункція за показниками часового аналізу варіабельності серцевого ритму в нічні години (X_5) та високий рівень особистісної тривожності (X_6), наявність кожної ознаки оцінюють в 1 бал, а відсутність - у 0 балів, а показник ймовірності розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби розраховують за формулою бінарної логістичної регресії: P (ймовірність настання події) $= e^z / (1 + e^z)$, де $e = 2,72$, $z = -4 + 0,83 \cdot X_1 + 2,16 \cdot X_2 + 1,13 \cdot X_3 + 1,04 \cdot X_4 + 2,08 \cdot X_5 + 2,34 \cdot X_6$, і якщо для P вийде значення більше 0,5, прогнозують розвиток захворювання.

Комп'ютерна верстка С. Чулій

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601