



(51) МПК

[A61B 5/087 \(2006.01\)](#)[A61B 5/091 \(2006.01\)](#)[A61B 5/097 \(2006.01\)](#)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: не действует (последнее изменение статуса: 29.01.2022)
Пошлина: учтена за 7 год с 29.07.2017 по 28.07.2018. Возможность восстановления: нет.

(21)(22) Заявка: [2011131808/14](#), 28.07.2011(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.07.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 28.07.2011

(45) Опубликовано: [27.12.2012](#) Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2316254 C1, 10.02.2008. RU 2424772 C1, 27.07.2011. US 20030039615 A1, 27.02.2003. БУРКОВСКАЯ Е.Н. и др. Новые подходы к оценке контроля над бронхиальной астмой. Новые методы диагностики и лечения, №3 2008, с.54-57, найдено из Интернет: <http://www.v-ic.ru/investregion/2008/03/pdf/2008-03-16.pdf>. S.A.KHARITONOV et al., Exhaled breath

analysis, Астма та алергія, №1, 2002, с.8-10, найдено из Интернет: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/aa/02/pdf02-1/8.pdf>. JATAKANON A., et. al., Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils and methacholine responsiveness in patients with mild asthma, Thorax, Vol.53, 1998, найдено из Интернет: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1758706/pdf/v053p00091.pdf>. JOHN FANU, Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma, American Journal of Respiratory and critical care medicine, Vol.162 2000, с.2341-2351, найдено из Интернет: <http://www.thoracic.org/statements/resources/respiratory-disease-adults/refracasthma.pdf>.

Адрес для переписки:

634050, г.Томск, Московский тракт, 2, ГОУ ВПО СибГМУ
Минздравсоцразвития России, отдел ИС и В, Н.Г. Зубаревой

(72) Автор(ы):

Селиванова Полина
Александровна (RU),
Старовойтова Елена
Александровна (RU),
Краснобаева Лариса
Александровна (RU),
Огородова Людмила
Михайловна (RU),
Кистенев Юрий
Владимирович (RU),
Фокин Василий
Александрович (RU),
Куликов Евгений
Сергеевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное
образовательное
учреждение высшего
профессионального
образования "Сибирский
государственный
медицинский
университет"
Министерства
здравоохранения и
социального развития
Российской Федерации
(ГОУ ВПО СибГМУ
Минздравсоцразвития
России) (RU)

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к пульмонологии, терапии и аллергологии, и может быть использовано для прогнозирования риска развития неконтролируемого течения тяжелой бронхиальной астмы (БА). Для этого определяют параметры функции внешнего дыхания: ПСВ, ФЖЕЛ, МОС25, МОС50, МОС75, ОФВ1 и ОФВ1 после теста с сальбутамолом, рассчитывая ΔОФВ1. Также учитывают значение АСТ-теста и показатели концентрации газов в выдыхаемом воздухе - CO, NO, NO₂. После чего рассчитывают показатели вероятности отнесения индивида к группе с высоким (R1) и низким (R2) риском развития неконтролируемого течения тяжелой БА по определенным математическим формулам. При R1 > R2 - прогнозируют высокий риск развития, при R1 < R2 - низкий риск развития неконтролируемого течения данного заболевания. Способ позволяет прогнозировать вероятность развития неконтролируемого течения БА в ответ на базисную терапию и тем самым дает возможность разработать оптимальный план ведения каждого больного. 2 табл., 2 пр.

Изобретение относится к области медицины, пульмонологии, терапии, аллергологии и может быть использовано для прогнозирования риска неконтролируемого течения заболевания у больных тяжелой бронхиальной астмой (БА).

Принципиальным отличием неконтролируемой, сложно поддающейся терапии астмы является более выраженное воспаление воздухоносных путей с массивной нейтрофильной и эозинофильной инфильтрацией тканей, приводящее к достоверно более тяжелому клиническому течению болезни. Однако с помощью тестов рутинной клинической практики довольно сложно напрямую оценить интенсивность этих

процессов.

«Золотым стандартом» определения воспаления в бронхах при БА является исследование бронхобиоптатов, полученных в процессе фибробронхоскопии [21], но инвазивность процедуры и ограничения в случае детской астмы и тяжелой формы БА не позволяют использовать данный метод в практической медицине. Еще одним косвенным методом оценки воспаления является определение бронхиальной гиперреактивности (БГР) в тесте с метахолином (или гистамином) [22], однако следует учитывать, что БГР не является полным отражением интенсивности воспаления, кроме того, использование этого метода также неприемлемо у детей и пациентов с тяжелой БА. Исследование индуцированной мокроты [23] является наиболее частым способом оценки воспаления дыхательных путей, хотя и является частично инвазивной вследствие необходимости ингаляции гипертонического раствора, что может провоцировать кашель и бронхоспазм.

В этой связи особый интерес представляет использование выдыхаемого воздуха в качестве исследуемого материала, эти методики являются абсолютно неинвазивными, могут быть использованы многократно, в том числе и у тяжелых больных, однако отсутствуют критерии для прогнозирования течения БА у рассматриваемой категории пациентов [1, 2].

Известен способ прогнозирования эффективности базисной терапии бронхиальной астмы, включающий определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (NOex) в сочетании с иммунологическими показателями. При этом высокие уровни NOex и IgE при уровне ЦИК и преципитирующих антител (ПА) в сыворотке крови в пределах нормы позволяют прогнозировать эффективность стандартной базисной терапии и высокую информативность мониторинга уровня NOex. Слегка повышенный или в пределах нормы уровень NOex при нормальном уровне IgE, высоком уровне ЦИК и преципитирующих антител (ПА) в сыворотке крови указывает на низкую эффективность стандартной базисной терапии и недостаточную информативность мониторинга уровня NOex [3]. Недостатком известного способа является то, что определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (NOex) в сочетании с иммунологическими показателями не всегда будет приводить к точному прогнозированию эффективности базисной терапии бронхиальной астмы в связи с высокой вариабельностью оцениваемых признаков.

Известен способ прогнозирования течения инфекционно-аллергической бронхиальной астмы. В эритроцитах крови определяют регуляцию цАМФ глутатионтрансферазы. Определение активности фермента проводят по Nabis et al с субстратом 1-хлор, 2,4-динитробензолом. Активность фермента выражают в нмоль/мин на 1 мг белка. Эффект цАМФ - как прирост активности. При отсутствии эффекта регуляции цАМФ глутатионтрансферазы у больного наблюдается фаза обострения заболевания с ожидаемыми частыми приступами удушья и необходимостью более интенсивной бронхолитической терапии. При наличии эффекта регуляции цАМФ глутатионтрансферазы у больного диагностируют фазу ремиссии заболевания с благоприятным прогнозом [4]. Данный способ предполагает использование инвазивной методики с забором крови у пациента, а также определенные биохимические методики, не всегда доступные в практике врача. Все перечисленные способы прогнозирования течения бронхиальной астмы являются либо инвазивными, либо требующими использования специального оборудования и обученных специалистов и в то же время не позволяют выделить пациентов с неконтролируемым течением заболевания.

Известен способ прогнозирования нестабильного течения бронхиальной астмы, основанный на определении радиоаэрозольным методом показателя скорости бронхиального мукоцилиарного клиренса (МЦК) радиофармпрепарата в % за 1 час и решении дискриминантного уравнения: $D = -0,6 \times \text{МЦК}$, и при величине D больше -15,51 прогнозируют нестабильное течение бронхиальной астмы. Способ обеспечивает получение правильного прогноза в 89,5% случаев [6]. Однако основным недостатком является необходимость использования радиофармпрепарата.

Наиболее близким к предлагаемому способу, выбранным за прототип, является способ прогнозирования нестабильного течения бронхиальной астмы, основанный на определении значения функциональной резервной возможности легочно-капиллярного кровотока (ФРВ, %), среднего давления в легочной артерии (СрДЛА, мм рт.ст) и суточной вариабельности пиковой объемной скорости выдоха (ΔПОС выд, %). Авторами было разработано дискриминантное уравнение:

$$D = +1,376 \cdot \text{ФРВ} - 2,087 \cdot \text{СрДЛА} - 1,023 \cdot \Delta \text{ПОС выд.}$$

При величине D больше -25,71 прогнозируют нестабильное течение бронхиальной астмы. Способ позволяет повысить эффективность прогнозирования нестабильного течения бронхиальной астмы за счет интегральной оценки функционального состояния легочной микроциркуляции, давления в легочной артерии и реактивности дыхательных путей [5].

Недостатком известного способа является недостаточная точность и ограниченная

область применения, обусловленная тем, что у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и особенно в сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы бывает достаточно трудно определить параметры легочной микроциркуляции и давления в легочной артерии.

Новая техническая задача - повышение точности и расширение области применения способа.

Для решения поставленной задачи в способе прогнозирования неконтролируемого течения тяжелой бронхиальной астмы, путем проведения спирометрии и определения пиковой скорости выдоха, дополнительно определяют показатели таких функций внешнего дыхания, как объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и ОФВ1 после теста с сальбутамолом, рассчитывая Δ ОФВ1, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), показатель максимальной объемной скорости на уровне выдоха 25% от ФЖЕЛ (МОС25), показатель максимальной объемной скорости на уровне выдоха 50% от ФЖЕЛ (МОС50), показатель максимальной объемной скорости на уровне выдоха 75% от ФЖЕЛ (МОС75), значение Asthma Control Test (АСТ-теста) и показатели концентрации газов CO, NO₂ и NO в выдыхаемом воздухе, после чего рассчитывают вероятности R1 и R2 для отнесения индивида к группам с высоким риском и низким риском развития неконтролируемого течения тяжелой БА по формуле:

$$R1 = -68,10 + 1,12 * CO - 1,25 * NO_2 + 0,20 * NO + 1,02 * OFV1 + 0,24 * PCV + 0,17 * FJEL + 0,55 * MOS25 - 1,03 * MOS50 + 0,17 * MOS75 + 0,43 * \Delta OFV1 + 1,89 * AST,$$

где 1,12; 1,25; 0,20; 1,02; 0,24; 0,17; 0,55; -1,03; 0,17; 0,43; 1,89 - численные значения, являются коэффициентами;

(-68,10) - константа для индивидов с высоким риском развития неконтролируемого течения тяжелой БА;

CO - концентрация окиси углерода в выдыхаемом воздухе, мг/м³;

NO₂, NO - концентрации диоксида азота и окиси азота в выдыхаемом воздухе, мкг/м³;

PCV, ОФВ1, ФЖЕЛ, МОС25, МОС50, МОС75, Δ ОФВ1 - параметры функции внешнего дыхания, выраженные в % к должным величинам;

АСТ - показатель Теста по контролю над астмой, балл;

$$R2 = -80,61 + 0,77 * CO - 1,32 * NO_2 + 0,24 * NO + 1,31 * OFV1 + 0,15 * PCV + 0,10 * FJEL + 0,93 * MOS25 - 1,57 * MOS50 + 0,28 * MOS75 + 0,41 * \Delta OFV1 + 2,23 * AST,$$

где 0,77; -1,32; 0,24; 1,31; 0,15; 0,10; 0,93; -1,57; 0,28; 0,41; 2,23 - численные значения, являются коэффициентами;

(-80,61) - константа для индивидов с низким риском развития неконтролируемого течения тяжелой БА;

и при R1 > R2 прогнозируют высокий, а при R1 < R2 низкий риск развития неконтролируемого течения у больного тяжелой бронхиальной астмой.

Способ осуществляют следующим образом.

У пациента с документально подтвержденным клиническим диагнозом персистирующая бронхиальная астма проводят спирометрию (на аппарате MasterScope фирмы Jaeger) и определяют показатели функции внешнего дыхания: пиковую скорость выдоха, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и ОФВ1 после пробы с сальбутамолом, рассчитывая Δ ОФВ1, форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), показатель максимальной объемной скорости на уровне выдоха 25% от ФЖЕЛ (МОС25), показатель максимальной объемной скорости на уровне выдоха 50% от ФЖЕЛ (МОС50), показатель максимальной объемной скорости на уровне выдоха 75% от ФЖЕЛ (МОС75). Исследование функции внешнего дыхания проводят в соответствии с требованиями ATS Standardization of Spirometry [19]. Определяют значение Asthma Control Test - Тест по контролю над астмой (АСТ-теста). Данный опросник инструмент состоит из 5 вопросов, ответы на которые представлены в виде пятибалльной оценочной шкалы. Пациент самостоятельно отвечает на вопросы. Результатом теста является сумма ответов в баллах. Так, оценка 25 баллов соответствуют полному контролю, оценка в интервале 20-24 балла соответствует хорошему контролю и пациенту рекомендуется обратиться за консультацией к врачу, если он имеет желание достичь полного контроля, сумма менее 20 баллов свидетельствует о неконтролируемом течении заболевания и требует вмешательства врача для пересмотра плана лечения [20]. С помощью хемолюминесцентного газоанализатора NO/NO₂ и CO (производство ООО «Специальные технологии», г. Новосибирск) определяют показатели концентрации газов CO, NO₂ и NO в выдыхаемом воздухе по следующей методике: измерения проводят утром натощак, лекарственные препараты пациент получает накануне вечером. Исследуемый пациент находится в покое, в положении сидя. Отбор пробы выдыхаемого воздуха проводят в стеклянную емкость объемом 2,5-3 л, снабженную патрубком с запирающим вентилем, из которого исследуемую газовую смесь

медленно откачивают в газоанализатор. Измерение происходит циклически. После продувки 0-газом, длящейся 90 с, цикла «Калибровки», длящегося 10 с, происходит продувка измеряемым газом и собственно измерение концентрации анализируемых газов в пробе (NO₂ - в течение 20 с, NO - в течение 40 с). Показание измеренной концентрации выводится на индикатор. После получения комплекса данных рассчитывают вероятности R1 и R2 отнесения индивида к группе с высоким и низким риском развития неконтролируемого течения тяжелой БА:

$$R1 = -68,10 + 1,12 * CO - 1,25 * NO_2 + 0,20 * NO + 1,02 * OFB1 + 0,24 * PCB + 0,17 * FJEL + 0,55 * MOC25 - 1,03 * MOC50 + 0,17 * MOC75 + 0,43 * \Delta OFB1 + 1,89 * ACT,$$

где 1,12; 1,25; 0,20; 1,02; 0,24; 0,17; 0,55; -1,03; 0,17; 0,43; 1,89 - численные значения, являются коэффициентами;
(-68,10) - константа для индивидов с высоким риском развития неконтролируемого течения тяжелой БА;

CO - концентрация окиси углерода в выдыхаемом воздухе, мг/м³;
NO₂, NO - концентрации диоксида азота и окиси азота в выдыхаемом воздухе, мкг/м³;

PCB, OFB1, FJEL, MOC25, MOC50, MOC75, ΔOFB1 - параметры функции внешнего дыхания, выраженные в % к должным величинам;

ACT - показатель Теста по контролю над астмой, балл;

$$R2 = -80,61 + 0,77 * CO - 1,32 * NO_2 + 0,24 * NO + 1,31 * OFB1 + 0,15 * PCB + 0,10 * FJEL + 0,93 * MOC25 - 1,57 * MOC50 + 0,28 * MOC75 + 0,41 * \Delta OFB1 + 2,23 * ACT;$$

где 0,77; -1,32; 0,24; 1,31; 0,15; 0,10; 0,93; -1,57; 0,28; 0,41; 2,23 - численные значения, являются коэффициентами;

(-80,61) - константа для индивидов с низким риском развития неконтролируемого течения тяжелой БА,

и при R1 > R2 прогнозируют высокий, а при R1 < R2 низкий риск развития неконтролируемого течения у больного тяжелой бронхиальной астмой.

Согласно современным рекомендательным документам целью терапии бронхиальной астмы (БА) является достижение контроля над заболеванием [8, 9, 10]. Однако понятие «контроль» достаточно сложно определить неким количественным параметром, в отличие от других хронических заболеваний. В качестве клинического инструмента определения контроля выступает ежегодно пересматриваемый документ GINA [11]. Для оценки степени контроля согласно критериям GINA необходима оценка показателей функции внешнего дыхания (ФВД), помимо клинических инструментов разработаны валидизированные вопросники для оценки контроля над клиническими проявлениями БА в реальной практике. Одним из последних адаптированных инструментов является - АСТ (Asthma Control Test - Тест по контролю над астмой). Проведенные исследования показали, что АСТ является чувствительным и надежным инструментом оценки эффективности лечения больных с позиции полного контроля над заболеванием [12]. И, в отличие от других инструментов, является наиболее оптимальным для применения в реальной клинической практике.

Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе повышается при многих заболеваниях воздухоносных путей, в том числе и при бронхиальной астме. Определение выдыхаемого NO используется для оценки активности воспаления и эффективности противовоспалительной терапии при этом заболевании [13]. Обнаружена тесная корреляционная связь между уровнем выдыхаемого NO и бронхиальной гиперреактивностью в тесте с метахолином и относительным содержанием эозинофилов в индуцированной мокроте [14]. Показано, что уровень CO повышен у пациентов с астмой [15], вероятно, причиной этому служит повышение активности гемоксигеназы, являющейся ферментом оксидативного стресса [16]. Уровень CO в выдыхаемом воздухе, так же как и NO, значительно повышен у больных бронхиальной астмой к период обострения и снижается после терапии системными стероидами [17]. Также у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой было выявлено достоверно значимое увеличение CO в выдыхаемом воздухе по сравнению с легкими больными, включая пациентов, получающих системные стероиды [18]. Эти данные свидетельствуют о целесообразности комплексной оценки маркеров выдыхаемого воздуха у больных тяжелой БА.

Предлагаемый способ основан на анализе данных экспериментальных и клинических наблюдений. Выполнялось проспективное интервенционное исследование с продолжительностью лечебного периода 6 месяцев. В исследование было включено 40 пациентов с тяжелой БА в возрасте от 18 до 70 лет. В исследование были включены пациенты, не достигшие контроля БА по критериям GINA, 2006 на фоне получаемой базисной терапии. Среди больных тяжелой БА апостериорно (после шести месяцев лечения) была выделена группа пациентов с неконтролируемым течением БА.

Пациенты включались в исследование при условии соответствия следующим

критериям:

1) мужчины и женщины от 18 до 70 лет включительно, имеющие ранее подтвержденный диагноз бронхиальной астмы;

2) получение от пациента до участия в исследовании письменного информированного согласия, подписанного с указанием даты;

3) документально подтвержденный клинический диагноз персистирующей бронхиальной астмы длительностью как минимум 6 месяцев перед началом исследования;

для тяжелой астмы:

4) на момент включения в исследование необходимо наличие одного и более следующих признаков: симптомы ежедневные; частые ночные симптомы; ограничение физической активности; вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) и/или объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) более 30%, при этом ОФВ1 \leq 60% (перед началом лечения) от должного и ПСВ \leq 60% (перед началом лечения) от персонального лучшего значения (GINA, 2006) [11].

- объем терапии более 500 мкг/сутки по ФП;

- объем терапии соответствует легкой персистирующей астме, симптомы на фоне терапии - среднетяжелой;

- объем терапии соответствует легкой персистирующей астме, симптомы на фоне терапии - тяжелой;

- объем терапии соответствует среднетяжелой астме, симптомы на фоне терапии - легкой персистирующей;

- объем терапии соответствует среднетяжелой астме, симптомы на фоне терапии - среднетяжелой;

- объем терапии соответствует среднетяжелой астме, симптомы на фоне терапии - тяжелой.

В исследование не включались пациенты со стажем курения >10 пачка/лет, имеющие признаки респираторной инфекции на момент включения, женщины в состоянии беременности и лактации, больные с наличием любого онкологического заболевания, с тяжелой сопутствующей патологией, с другими заболеваниями бронхолегочной системы, а также пациенты, имеющие потенциальную опасность от проведения функциональных тестов и инструментального обследования (по мнению врача исследователя).

Было обследовано 40 пациентов с диагнозом тяжелая БА, средний возраст пациентов составил 49,3 (45,2-53,4) лет, количество женщин среди обследованных больных составило 31 (77,5%). Средний стаж болезни составлял 13,2 (10,3-16,5) лет, возраст манифестации симптомов 30,7 (25,2-36,2) лет.

На момент включения пациентам была назначена адекватная степени тяжести терапия, согласно рекомендациям GINA, 2006 - комбинация флутиказона пропионата (ФП) и сальметерола в дозе 1000 мкг/сут по ФП.

Все обследованные пациенты в ходе исследования посещали клинику трижды. Исходно, через 12 недель и 24 недели лечения всем пациентам проводилось спирометрическое исследование (на аппарате MasterScope фирмы Jaeger, условия теста соответствовали критериям ATS Standardization of Spirometry, 1995) [19], оценивался уровень контроля БА по АСТ-тесту. В течение всего лечебного периода больные заполняли дневник самоконтроля, где фиксировалось количество дневных, ночных симптомов астмы, потребность в ингаляциях короткодействующих β_2 -агонистов (препарат «скорой помощи»), ежедневные значения пиковой скорости выдоха (ПСВ), измеряемой утром и вечером при помощи пикфлоуметра. Эффективность проводимой терапии оценивалась с использованием критериев полного и частичного контроля БА по GINA 2006 [11].

Ретроспективный анализ исходных параметров групп тяжелой БА в зависимости от достижения критериев контроля к моменту окончания 24 недель лечебного периода показал, что обследуемые пациенты статистически значимо не отличались по возрасту (средний возраст в группе тяжелой терапевтически чувствительной астмы составил 48,21 лет 95% CI 42,02-54,40; в группе тяжелой терапевтически резистентной астмы 50,81 95% CI 44,24-57,38).

Выполнен сравнительный анализ исходных клинических показателей заболевания у пациентов тяжелой БА в зависимости от чувствительности к терапии (табл.1). Стаж заболевания был статистически значимо больше у пациентов с терапевтически резистентной БА 19,31 лет 95% CI 15,53-23,09 в сравнении с терапевтически чувствительной астмой (7,47 95% CI 4,60-10,34; $p < 0,001$). Количество дневных симптомов и вызовов скорой медицинской помощи также было исходно выше у пациентов с терапевтически резистентной астмой.

При анализе параметров функции внешнего дыхания выявлено, что терапевтически резистентное течение тяжелой астмы сопровождалось исходно меньшими значениями ОФВ1, МОС₂₅₋₇₅ функции внешнего дыхания в отличие от показателей тяжелой чувствительной к терапии БА. Средние значения (Mean 95% Confidence Interval)

исследованных показателей функции легких при различной чувствительности к базисной терапии больных тяжелой БА отражены в таблице 1.

Исследование уровня оксида азота и окиси углерода в выдыхаемом воздухе с использованием хемилюминесцентного газоанализатора азота NO/NO₂ и СО проводилось до и после курса терапии. Измерения проводились утром натощак, лекарственные препараты пациент получал накануне вечером. Исследуемый пациент находился в покое, в положение сидя. Отбор пробы выдыхаемого воздуха проводился в стеклянную емкость объемом 2,5-3,0 л, снабженную патрубком с запирающим вентилем, из которого исследуемая газовая смесь медленно откачивается в газоанализатор. Измерение происходило циклически. После продувки 0-газом, длящейся 90 с, цикла "Калибровки", длящегося 10 с, происходит продувка измеряемым газом и собственно измерение концентрации анализируемых газов в пробе (NO₂ - в течение 20 с, NO - в течение 40 с). Показание измеренной концентрации выводится на индикатор.

Спустя 24 недели терапии наблюдаемые пациенты продемонстрировали значительную положительную динамику по уровню оксида азота и окиси углерода в выдыхаемом воздухе (таблица 1), что коррелировало с улучшением клинико-функциональных показателей на фоне проводимой базисной терапии и, вероятно, является отражением эффективного подавления воспаления в бронхах.

Таблица 2 - Уровень оксида азота и окиси углерода в выдыхаемом воздухе (Mean 95% Confidence Interval) * - p<0,05, по сравнению с показателями визита 1.

На основании полученных данных была построена прогностическая модель эффективности лекарственной терапии у больных тяжелой БА. Для этой цели был использован пошаговый линейный дискриминантный анализ. В качестве предикторов использовали совокупность исходных показателей функции внешнего дыхания, показателей АСТ-теста и концентрации газов СО, NO₂ и NO в выдыхаемом воздухе, в качестве отклика использовали эффективность лекарственной терапии. При проведении расчетов использовался ППП Statistica 8.0 [7]. По результатам дискриминантного анализа построена классифицирующая функция риска неконтролируемого течения тяжелой БА. В модель вошли 11 предикторных переменных: концентрации газов СО, NO₂ и NO в выдыхаемом воздухе, показатели функции внешнего дыхания - ОФВ1, ПСВ, ФЖЕЛ, МОС25, МОС50, МОС75, ΔОФВ1, количество баллов АСТ-теста. Модель представляет собой две функции: вероятность отнесения индивида к группе с высоким риском развития неконтролируемого течения тяжелой БА и низким риском развития неконтролируемого течения, при этом R1 для индивидов с высоким риском развития неконтролируемого течения тяжелой БА рассчитывали по формуле:

$$R1 = -68,10 + 1,12 * CO - 1,25 * NO_2 + 0,20 * NO + 1,02 * OFV1 + 0,24 * PCV + 0,17 * FZEL + 0,55 * MOS25 - 1,03 * MOS50 + 0,17 * MOS75 + 0,43 * \Delta OFV1 + 1,89 * AST,$$

где 1,12; 1,25; 0,20; 1,02; 0,24; 0,17; 0,55; -1,03; 0,17; 0,43; 1,89 - численные значения, являются коэффициентами;

(-68,10) - константа для индивидов с высоким риском развития неконтролируемого течения тяжелой БА;

СО - концентрация окиси углерода в выдыхаемом воздухе, мг/м³;

NO₂, NO - концентрации диоксида азота и окиси азота в выдыхаемом воздухе, мкг/м³;

ПСВ, ОФВ1, ФЖЕЛ, МОС25, МОС50, МОС75, ΔОФВ1 - параметры функции внешнего дыхания, выраженные в % к должным величинам;

АСТ - показатель Теста по контролю над астмой, балл;

а R2 для индивидов с низким риском развития неконтролируемого течения тяжелой БА рассчитывали по формуле:

$$R2 = -80,61 + 0,77 * CO - 1,32 * NO_2 + 0,24 * NO + 1,31 * OFV1 + 0,15 * PCV + 0,10 * FZEL + 0,93 * MOS25 - 1,57 * MOS50 + 0,28 * MOS75 + 0,41 * \Delta OFV1 + 2,23 * AST,$$

где 0,77; -1,32; 0,24; 1,31; 0,15; 0,10; 0,93; -1,57; 0,28; 0,41; 2,23 - численные значения, являются коэффициентами;

(-80,61) - константа для индивидов с низким риском развития неконтролируемого течения тяжелой БА;

и при R1 > R2 прогнозировали высокий, а при R1 < R2 низкий риск развития неконтролируемого течения у больного тяжелой бронхиальной астмой.

На основании анализа данных был сделан вывод о том, что совместное использование параметров функции внешнего дыхания, АСТ-теста и газов выдыхаемого воздуха позволяет улучшить процент корректной классификации прогноза до 89,7% (F (11,17)=2,3645 p<,0539).

Пример 1

Больная Н., 29 лет, страдает БА в течение 8 лет.

Жалобы: приступы удушья со свистящим дыханием до 1-2 раз в день, ночные пробуждения из-за симптомов астмы - 2-3 раза в неделю; редкий сухой кашель, одышка при физической нагрузке, потребность в сальбутамол - до 3 ингаляций в день.

Впервые симптомы астмы были зарегистрированы в возрасте 20 лет, в этом же возрасте установлен диагноз БА. В качестве базисной терапии получает беклоджет в дозе 1500 мкг/сутки, симптоматическую терапию - сальбутамол, 100 мкг в режиме "по требованию".

Частота обострений БА - 1-2 раза в год, преимущественно осенью и весной. Триггерами являются контакт с причинно-значимым аллергеном, инфекции респираторного тракта, холодный воздух, физическая активность. Течение БА расценивается как тяжелое.

Атопический статус

Пациентке в 2004 году проведено кожное аллергологическое тестирование, в результате которого выявлена сенсibilизация к бытовым (клещ домашней пыли) и эпидермальным (волос человека) аллергенам. Пациентка имеет другие клинические проявления атопии - симптомы крапивницы после употребления в пищу цитрусовых; круглогодичный аллергический ринит в течение 8 лет, по поводу которого эпизодически принимает топические стероиды (фликсоназе 100 мкг/сутки).

Объективные данные

Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, влажные. Носовое дыхание умеренно затруднено. Периферические лимфоузлы не изменены. Костно-мышечная система без видимых деформаций, движения в суставах в полном объеме.

При осмотре грудная клетка цилиндрическая. Частота дыхания составляет 19 в минуту, фаза выдоха удлинена. При пальпации грудной клетки болевые точки отсутствуют. Перкуторный звук - легочный, одинаковый над симметричными участками. Аускультация - везикулярное жесткое дыхание, единичные высокие сухие хрипы над задней поверхностью обоих легких.

При осмотре области сердца патологические изменения не определяются. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Пульс 72 в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление 125/70 мм рт.ст.

При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Периферические отеки не выявляются.

Диагноз: тяжелая БА, прогноз?

Дополнительно проведено исследование согласно предлагаемому способу.

Спирография

ФВД: ОФВ1 - 71,2%, ПСВ - 71,5%, ФЖЕЛ - 101,0%, МОС25 - 51,4%, МОС50 - 30,4%, МОС75 - 22,7% от должных значений. Обратимость бронхиальной обструкции в тесте с сальбутамолом (Δ ОФВ1) составила 23,1%. Заключение: нарушение легочной вентиляции 1 ст. по обструктивному типу.

АСТ-тест = 16 баллов

Газы выдыхаемого воздуха: CO - 7 мг/м³, NO₂ - 1 мкг/м³, NO - 0,3 мкг/м³.

Пациентке назначена базисная терапия - серегид в дозе 1000 мкг/сут по ФП, режим дозирования - 2 раза в день.

Исходные параметры подставляли в функции для расчета риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы:

$R1 = -68,1 + 7,84 - 1,254 - 0,06 + 72,6 + 17,16 + 17,17 + 28,27 - 31,31 + 3,859 + 9,931 + 30,24 = 86,47$,

$R2 = -80,61 + 5,39 - 1,32 + 0,072 + 93,272 + 10,725 + 10,1 + 47,8 - 47,728 + 6,356 + 9,471 + 35,68 = 89,208$.

Получены значения 86,47 < 89,208, на основании чего согласно предлагаемому способу был сделан вывод о том, что у пациентки присутствует низкий риск развития неконтролируемого течения БА.

Дальнейшие клинические наблюдения за пациенткой подтвердили правильность прогноза, т.к. через 6 месяцев от начала регулярной базисной терапии отмечена положительная динамика.

Жалобы: на момент осмотра нет. В течение данного периода единичные симптомы после физической нагрузки, купировала приемом вентолина; обострений за время периода наблюдения не зарегистрировано; потребность в бронхолитиках короткого действия в течение последнего месяца отсутствует. Лечение получает в полном объеме.

Объективные данные: состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, умеренной влажности; слизистые чистые. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет; тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный. Периферических отеков не выявлено.

Спирометрия: ОФВ1 83,7%, ФЖЕЛ 92,3% от должных величин.

Таким образом, на фоне высоких доз базисной противовоспалительной терапии у пациентки зарегистрированы параметры контролируемого течения болезни.

Пример 2

Больная Г., 28 лет, страдает БА в течение 23 лет.

Жалобы: приступы удушья со свистящим дыханием до 5-8 раз в день, ночные пробуждения из-за симптомов астмы - 2-3 раза каждую ночь, редкий малопродуктивный кашель, одышка при физической нагрузке, потребность в сальбутамоле - до 10 ингаляций в сутки.

Анамнез заболевания

Впервые симптомы астмы были зарегистрированы в возрасте 3 лет, диагноз БА установлен в возрасте 5 лет. Изначально степень тяжести заболевания расценивалась как тяжелая. В возрасте 5-8 лет в качестве терапии астмы больная получала кромоны (интал) нерегулярно. С 1986 года регулярно принимала преднизолон в суточной дозе 30-40 мг. В 1996 году переведена на терапию ИКС в дозах 1500-2000 мкг по БДП в сутки, на этом фоне сохранялись частые курсы СКС (до 5-6 раз в год). С 2001 г. и по настоящее время в качестве базисной терапии получает комбинированную терапию - серетид в дозе 500-750 мкг/сутки по ФП, симптоматическую терапию - сальбутамолом, 100 мкг в режиме "по требованию".

Частота обострений БА - 3-4 раза в год, сезонности не выявлено. Триггерами являются контакт с причинно-значимым аллергеном, инфекции респираторного тракта, холодный воздух, резкие запахи, физическая активность, прием НПВС.

Анамнез жизни

Пациентка не курит и ранее не курила.

Атопический статус

Больной неоднократно проводилось кожное аллергологическое тестирование, в результате которого была выявлена бытовая (домашняя и библиотечная пыль) и эпидермальная (шерсть овцы) сенсibilизация. Пациентка имеет другие клинические проявления атопии - круглогодичный аллергический ринит в течение 10 лет, по поводу которого эпизодически принимает топические стероиды (фликсоназе 100 мкг/сутки).

Тетка больной по линии матери страдает аллергическим ринитом, отеком Квинке.

Объективные данные

Общее состояние удовлетворительное, положение активное, сознание ясное. Кожные покровы обычной окраски, влажные. Носовое дыхание свободное. Периферические лимфоузлы не изменены. Костно-мышечная система без видимых деформаций, движения в суставах в полном объеме.

При осмотре грудная клетка цилиндрическая, без видимой деформации. Частота дыхания составляет 20 в минуту, фаза выдоха удлинена. При пальпации грудной клетки болевые точки отсутствуют. Перкуторный звук - легочный, одинаковый над симметричными участками. Аускультация - везикулярное жесткое дыхание, при форсированном выдохе - единичные высокие сухие хрипы над задней поверхностью обоих легких.

При осмотре области сердца патологические изменения не определяются. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Пульс 82 в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление 120/70 мм рт.ст.

При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Периферические отеки не выявляются.

Диагноз: тяжелая БА, прогноз?

Дополнительно проведено исследование согласно предлагаемому способу.

Спирография

ФВД: 66,2%, ПСВ - 79,5%, ФЖЕЛ - 96,9%, МОС25 - 42,0%, МОС50 - 24,8%, МОС75 - 15,6% от должных значений. Обратимость бронхиальной обструкции в тесте с сальбутамолом (Δ ОФВ1) составила 24,3%. Заключение: нарушение легочной вентиляции 2 ст. по обструктивному типу.

АСТ-тест = 7 баллов

Газы выдыхаемого воздуха: CO - 5,8 мг/м³, NO₂ - 7 мкг/м³, NO - 28 мкг/м³.

Пациентке проводилась базисная терапия - серетид 1000 мкг/сут по ФП, режим дозирования - 2 раза в день.

Исходные параметры подставляли в функции для расчета риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы:

$R1 = -68,10 + 6,496 \cdot 8,75 + 5,6 + 67,524 + 19,08 + 16,473 + 23,1 - 25,544 + 2,652 + 10,449 + 13,23 - 62/21,$

$R2 = -80,61 + 4,466 \cdot 9,24 + 6,72 + 86,722 + 11,925 + 9,69 + 39,06 - 38,963 + 4,368 + 9,963 + 15,61 = 59,711.$

Получено $R2 > R1$, т.к. $62,21 < 59,711$, что согласно предлагаемому способу свидетельствовало о присутствии высокого риска развития неконтролируемого течения БА у пациентки.

Дальнейшие наблюдения за пациенткой показали, что прогноз оказался верным, т.к. через 6 месяцев от начала регулярной базисной терапии критериев контролируемой астмы достичь не удалось. У пациентки сохранялась жалоба на дневные симптомы до 2-3 раз в день, ночные пробуждения - дважды в неделю.

По данным проведенной спирометрии сохранились нарушения бронхиальной проходимости (ОФВ1=76,1%, ПСВ=82,3%, ФЖЕЛ=100,5%). Таким образом, с учетом отсутствия ответа на высокие дозы базисной противовоспалительной терапии у пациента подтверждено неконтролируемое течение тяжелой бронхиальной астмы.

Таким образом, применение предлагаемого способа, основанного на использовании неинвазивных критериев, позволяет прогнозировать с достаточной точностью развитие неконтролируемого течения тяжелой бронхиальной астмы, что делает его перспективным для внедрения в широкую клиническую практику. Способ позволяет на раннем этапе определить вероятность отсутствия ответа на высокие дозы базисной противовоспалительной терапии, что дает возможность лечащему врачу разработать оптимальный план ведения каждого отдельного пациента с тяжелой бронхиальной астмой. В целом, результат применения способа будет выражаться в значительном снижении прямых и косвенных затрат ресурсов здравоохранения, инвалидизации и смертности от астмы.

Источники информации

1. Kharitonov S.A. Exhaled markers of pulmonary disease / S.A.Kharitonov, P.J.Barnes // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2001; 163: 1693-1722.
2. Pulmonary biomarkers in COPD / P.J.Barnes, B.Chowdhury, S.A.Kharitonov, et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2006; 174:6-14.
3. Патент RU №2356054. Способ прогнозирования эффективности базисной терапии бронхиальной астмы у детей. Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л.
4. Патент RU №2063044. Способ прогнозирования течения инфекционно-аллергической бронхиальной астмы Бардымова Т.П., Колесниченко Л.С., Сизых Т.П.
5. Патент RU 2006129481/14. Способ прогнозирования нестабильного течения бронхиальной астмы. Крылова Ю.О., Колосов В.П., Перельман Ю.М., Тюрикова Т.И., Нарышкина С.В.
6. Патент RU 2004107936/14. Способ прогнозирования нестабильного течения бронхиальной астмы. Луценко М.Т., Пирогов А.Б., Ошур Л.Ю., Колосов В.П.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., Медиасфера, 2002. - 312 с.
8. Базисная терапия тяжелой бронхиальной астмы у взрослых. Данные национального исследования НАБАТ / А.Г.Чучалин, Л.М.Отородова, Ф.И.Петровский и др. // *Пульмонология.* - 2004. - №6. - С.68-77.
9. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г.Чучалина. - М.: Атмосфера. - 2006. - 106 с.
10. Ильина Н.И. Серетид: достижение контроля бронхиальной астмы и улучшение качества жизни пациентов / Н.И.Ильина, Ф.М.Ханова, Т.А.Червинская // *Пульмонология.* - 2002. - №4. - С.58-65.
11. Global Initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Электронный ресурс]. - 2006. - Режим доступа: <http://www.ginasthma.com>.
12. Белевский А.С. Оценка уровня контроля бронхиальной астмы с помощью АСТ-теста / А.С.Белевский, Н.П.Княжеская, Ю.К.Новиков // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* - 2007. - №1. - С.43-47.
13. Kharitonov S.A. Exhaled Biomarkers / S.A.Kharitonov, P.J.Barnes // *Chest.* - 2006. Vol.130. -P:1541-1546.
14. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma / A.Jatakanon, S.Lim, S.A.Kharitonov et al. // *Thorax.* - 1998. - Vol.53. - P.91.
15. Elevated levels of exhaled carbon monoxide are associated with an increased expression of heme oxygenase-1 in airway macrophages in asthma: a new marker of oxidative stress. / Horvath, L.E.Donnelly, A.Kiss et al. // *Thorax.* - 1998. - 53:668-672.
16. Depression of endothelial and smooth muscle cell oxygen consumption by endotoxin / R.Motterlini, H.Kerger, C.J.Green // *Am J Physiol.* - 1998. - 275:H776-H782.
17. Exhaled carbon monoxide levels during treatment of acute asthma / M.Yamara, K.Sekizawa, M.Ishizuka et al. // *Eur Respir J.* - 1999. - 13:757-760.
18. Exhaled breath carbon monoxide is minimally elevated in severe but not mild atopic asthma / R.G.Stirling, S.Lim, S.A.Kharitonov et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* -2000.-161.-A922.
19. ATS Standardization of Spirometry. American Journal of Respiratory and Critical Care // *Medicine* 1995. - Vol. - 152. - P.1107-1136.
20. Nathan, R.A. Development of the Asthma Control Test™: A survey for assessing asthma control / R.A.Nathan, C.Sorkness, M.Kosinski et al. // *J.Allergy Clin. Immunol.* - 2004. - Vol.113. - P.59-65.
21. www.bronchoscopy.org
22. Cockcroft D.W. et al. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235-243.
23. European Respiratory Society Task Force, Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur Respir J* 2002; 20: Suppl. 37, 1S-55S.

Приложение

Сравнительная клинично-функциональная характеристика тяжелой терапевтически чувствительной и терапевтически резистентной БА		
Показатель	Терапевтически чувствительная БА (n=19)	Терапевтически резистентная БА (n=17)
Стаж болезни, лет	7,47 (4,60-10,34)	19,31 (15,53-23,09)*
Возраст манифестации болезни, лет	36,26 (28,03-44,50)	24,00 (15,50-32,50)
Дневные симптомы ¹	1,68 (1,19-2,16)	3,17 (2,41-3,94)*
Ночные симптомы ¹	0,32 (0,16-0,49)	0,71 (0,28-1,15)
Обращения к врачу/год	4,05 (1,48-6,63)	2,19 (0,47-3,91)
Госпитализации/год	0,32 (0,04-0,60)	0,25 (-0,05-0,56)
Вызовы СМП/год	0,79 (-0,56-2,14)	2,50 (-0,47-5,47)
ОФВ1, %	73,28 (65,16-81,41)	61,41 (56,75-66,07)*
ПСВ, %	77,82 (65,94-89,69)	69,88 (63,82-75,94)
ФЖЕЛ, %	91,82 (84,05-99,61)	85,76 (78,08-93,43)
АСТ, баллы	15,47 (13,91-17,03)	12,69 (10,88-14,51)*
Примечание:		
1 - оценка симптомов астмы проведена по 5-балльной шкале, рассчитывалось среднее количество симптомов в день по данным за последнюю неделю;		
* - p<0,05 по сравнению с показателями терапевтически чувствительной БА.		

Уровень оксида азота и окиси углерода в выдыхаемом воздухе (Mean 95% Confidence Interval)			
Показатель	Визит 1	Визит 2	Визит 3
CO, мг/м ³	4,6 (0,9-16,7)	3,98 (0,8-12,4)	279 (0,2-10,7)*
NO ₂ , мкг/м ³	3,47 (0,0-17,0)	6,09 (0,0-38,0)	1,43 (0,0-10,0)*
NO, мкг/м ³	34,85 (0,3-126,0)	37,64 (15,0-98,0)	9,0 (0,0-30,0)*
* - p<0,05, по сравнению с показателями визита 1			

Формула изобретения

Способ прогнозирования неконтролируемого течения тяжелой бронхиальной астмы путем проведения спирометрии и определения пиковой скорости выдоха, отличающийся тем, что дополнительно определяют показатели таких функций внешнего дыхания, как объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и ОФВ1 после теста с сальбутамолом, рассчитывая ΔОФВ1, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), показатель максимальной объемной скорости на уровне выдоха 25% от ФЖЕЛ (МОС25), показатель максимальной объемной скорости на уровне выдоха 50% от ФЖЕЛ (МОС50), показатель максимальной объемной скорости на уровне выдоха 75% от ФЖЕЛ (МОС75), значение Asthma Control Test (АСТ-теста) и показатели концентрации газов в выдыхаемом воздухе, после чего рассчитывают вероятности R1 и R2 для отнесения индивида к группам с высоким риском и низким риском развития неконтролируемого течения тяжелой БА по формуле:

$$R1 = -68,10 + 1,12 \cdot CO -$$

$$1,25 \cdot NO_2 + 0,20 \cdot NO + 1,02 \cdot ОФВ1 + 0,24 \cdot ПСВ + 0,17 \cdot ФЖЕЛ + 0,55 \cdot МОС25 -$$

$$1,03 \cdot МОС50 + 0,17 \cdot МОС75 + 0,43 \cdot \Delta ОФВ1 + 1,89 \cdot АСТ,$$

где 1,12; 1,25; 0,20; 1,02; 0,24; 0,17; 0,55; -1,03; 0,17; 0,43; 1,89 - численные значения являются коэффициентами;

(-68,10) - константа для индивидов с высоким риском развития неконтролируемого течения тяжелой БА;

CO - концентрация окиси углерода в выдыхаемом воздухе, мг/м³;

NO₂, NO - концентрации диоксида азота и окиси азота в выдыхаемом воздухе, мкг/м³;

ПСВ, ОФВ1, ФЖЕЛ, МОС25, МОС50, МОС75, ΔОФВ1 - параметры функции внешнего дыхания, выраженные в % к должным величинам;

АСТ - показатель теста по контролю над астмой, балл;

$$R2 = -80,61 + 0,77 \cdot CO - 1,32 \cdot NO_2 + 0,24 \cdot NO + 1,31 \cdot ОФВ1 + 0,15 \cdot ПСВ + 0,10 \cdot ФЖЕЛ + 0,93 \cdot МОС25 -$$

$$1,57 \cdot МОС50 + 0,28 \cdot МОС75 + 0,41 \cdot \Delta ОФВ1 + 2,23 \cdot АСТ,$$

где 0,77; -1,32; 0,24; 1,31; 0,15; 0,10; 0,93; -1,57; 0,28; 0,41; 2,23 - численные значения являются коэффициентами;

(-80,61) - константа для индивидов с низким риском развития неконтролируемого течения тяжелой БА;

и при R1 > R2 прогнозируют высокий, а при R1 < R2 низкий риск развития неконтролируемого течения у больного тяжелой бронхиальной астмой.

ММ4А Досрочное прекращение действия патента из-за неуплаты в установленный срок пошлины за поддержание патента в силе

Дата прекращения действия патента: **29.07.2018**

Дата внесения записи в Государственный реестр: **06.06.2019**

Дата публикации и номер бюллетеня: [06.06.2019](#) Бюл. №16