

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ № 111984

**СПОСІБ ДІАГНОСТУВАННЯ ЕРОЗИВНОЇ АБО
НЕЕРОЗИВНОЇ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ
ХВОРОБИ У ХВОРИХ НА ПШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **25.11.2016.**

В.о. Голови Державної служби
інтелектуальної власності України

А.А.Малиш



- (21) Номер заявки: **u 2016 06483**
- (22) Дата подання заявки: **13.06.2016**
- (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.11.2016**
- (46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **25.11.2016, Бюл. № 22**

(72) Винахідники:
Ізмайлова Олена Вячеславівна, UA,
Фадєєнко Галина Дмитрівна, UA,
Крахмалова Олена Олегівна, UA,
Радзішевська Євгенія Борисівна, UA

(73) Власники:
Ізмайлова Олена Вячеславівна,
вул. Новгородська, 18, кв. 72,
м. Харків, 61145, UA,
Фадєєнко Галина Дмитрівна,
вул. Тиха, 7, с. Верхня
Роганка, Харківський р-н,
Харківська обл., 62430, UA,
Крахмалова Олена Олегівна,
вул. Урожайна, 1, смт Мала
Данилівка, Дергачівський р-н,
Харківська обл., 62343, UA,
Радзішевська Євгенія Борисівна,
вул. Переможна, 17/2, м.
Харків, 61051, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ДІАГНОСТУВАННЯ ЕРОЗИВНОЇ АБО НЕЕРОЗИВНОЇ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб діагностування ерозивної або неерозивної гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, який включає збір та аналіз ознак захворювання, який відрізняється тим, що у хворих на ішемічну хворобу серця визначають тривалість гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, вимірюють рівень метаболіту мелатоніну - сульфатоксимелатоніну в ранковій сечі імуноферментним методом, за допомогою стандартних опитувальників кількісно в балах оцінюють показники суб'єктивних характеристик сну, вираженість денної сонливості, вираженість депресивних тенденцій, показник гастроентерологічної симптоматики, за методикою скринінгової діагностики синдрому обструктивного апное/гіпопное сну визначають індекс апное/гіпопное, індекс фрагментації сну, індекс кардіального ризику, за методом бінарної логістичної регресії розраховують

коефіцієнти, одержані показники вимірів та розрахунків вводять в формулу $P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$,

де $z = b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_n \times x_n + b_0$, $x_1, x_2, \dots, x_n$ - значення незалежних змінних; $b_1, b_2, \dots, b_n$ - коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії; b_0 - деяка константа, і, якщо $P \geq 0,5$, діагностують ерозивну гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, а якщо $P < 0,5$, діагностують неерозивну гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу.

(11) 111984

Пронумеровано, прошито металевими
люверсами та скріплено печаткою
2 арк.

25.11.2016



Уповноважена особа

(підпис)



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111984** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
G01N 33/48 (2006.01)
A61B 10/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 06483	(72) Винахідник(и): Ізмайлова Олена Вячеславівна (UA), Фадєєнко Галина Дмитрівна (UA), Крахмалова Олена Олегівна (UA), Радзішевська Євгенія Борисівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 13.06.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.11.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2016, Бюл.№ 22	(73) Власник(и): Ізмайлова Олена Вячеславівна, вул. Новгородська, 18, кв. 72, м. Харків, 61145 (UA), Фадєєнко Галина Дмитрівна, вул. Тиха, 7, с. Верхня Роганка, Харківський р-н, Харківська обл., 62430 (UA), Крахмалова Олена Олегівна, вул. Урожайна, 1, смт Мала Данилівка, Дергачівський р-н, Харківська обл., 62343 (UA), Радзішевська Євгенія Борисівна, вул. Переможна, 17/2, м. Харків, 61051 (UA)

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТУВАННЯ ЕРОЗИВНОЇ АБО НЕЕРОЗИВНОЇ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

(57) Реферат:

Спосіб діагностування ерозивної або неерозивної гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби включає збір та аналіз ознак захворювання. У хворих на ішемічну хворобу серця визначають тривалість гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, вимірюють рівень метаболіту мелатоніну - сульфатоксимелатоніну в ранковій сечі імуноферментним методом, за допомогою стандартних опитувальників кількісно в балах оцінюють показники суб'єктивних характеристик сну, вираженість денної сонливості, вираженість депресивних тенденцій, показник гастроентерологічної симптоматики, за методикою скринінгової діагностики синдрому обструктивного апное/гіпопное сну визначають індекс апное/гіпопное, індекс фрагментації сну, індекс кардіального ризику, за методом бінарної логістичної регресії розраховують коефіцієнти.

Одержані показники вимірів та розрахунків вводять в формулу $P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$, де

$z = b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_n \times x_n + b_0$, $x_1, x_2, \dots, x_n$ - значення незалежних змінних; $b_1, b_2, \dots, b_n$ - коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії; b_0 - деяка константа, і, якщо $P \geq 0,5$, діагностують ерозивну гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, а якщо $P < 0,5$, діагностують неерозивну гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу.

UA 111984 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до внутрішніх хвороб, гастроентерології та кардіології, і може бути використана для діагностування ерозивної або неерозивної гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС).

Діагностування форми ГЕРХ є важливою стадією в лікуванні цієї патології. Ефективність терапії напряму залежить від точності діагнозу та потребує різних підходів до її виконання. Індивідуалізація терапевтичних заходів підвищує їх ефективність та ґрунтується на точній та своєчасній діагностиці стану стравоходу, що обумовлює необхідність удосконалення вже існуючих способів діагностики форми ГЕРХ та розробки нових, ефективних діагностичних заходів.

Відомо, що основним діагностичним заходом для оцінки стану стравоходу є ендоскопічне дослідження [Фадеев Г.Д. Особенности эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Г.Д. Фадеев, А.Е. Гринев // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология (тематический номер). - 2008. - 239; Эндоскопическая диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в условиях поликлиники / Теренецкая Т.Н. // Здоровье. Медицинская экология. Наука. - 2015. - Т. 60, № 2. - С. 63-67].

Даний спосіб діагностування ерозивної або неерозивної ГЕРХ є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

Основним недоліком способу-прототипу є його травматичність та суб'єктивність. Проведення ендоскопії особливо утруднено у пацієнтів важких соматично, при тяжких проявах ІХС (високий ступінь стенокардії, великі післяінфарктні пошкодження міокарда, серцева недостатність тощо).

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі поставлено задачу створення альтернативного способу діагностування ерозивної або неерозивної ГЕРХ у хворих на ІХС - нетравматичного та об'єктивного.

Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі діагностування ерозивної або неерозивної ГЕРХ, який включає збір та аналіз ознак захворювання, згідно з корисною моделлю, у хворих на ІХС визначають тривалість ГЕРХ, вимірюють рівень метаболіту мелатоніну - сульфатоксимелатоніну (6-COM) в ранковій сечі імуноферментним методом, за допомогою стандартних опитувальників кількісно в балах оцінюють показники суб'єктивних характеристик сну (СХС), вираженість денної сонливості (ЕШС), вираженість депресивних тенденцій (ОДБ), показник гастроентерологічної симптоматики (ГС), за методикою скринінгової діагностики синдрому обструктивного апное/гіпопное сну визначають індекс апное/гіпопное (АHI), індекс фрагментації сну (АAI), індекс кардіального ризику (CRI), за методом бінарної логістичної регресії розраховують коефіцієнти, одержані

показники вимірів та розрахунків вводять в формулу
$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$
, де $z = b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_n \times x_n + b_0$, $x_1, x_2, \dots, x_n$ - значення незалежних змінних; $b_1, b_2, \dots, b_n$ - коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії, b_0 - деяка константа, і якщо $P \geq 0,5$, діагностують ерозивну ГЕРХ, а якщо $P < 0,5$, діагностують неерозивну ГЕРХ.

Технічний ефект корисної моделі, а саме створення альтернативного нетравматичного та об'єктивного способу діагностування ерозивної або неерозивної ГЕРХ у хворих на ІХС, обумовлений синергізмом діагностичних заходів, які заявляються, та їх кількісних значень. Відрізняє корисну модель те, що поєднане використання відомих в медицині діагностичних заходів не відоме із рівня техніки і призводить до результату, який не витікає з очевидності із відомих характеристик цих вимірів та розрахунків.

Спосіб виконують наступним чином: у хворих на ІХС визначають тривалість ГЕРХ, вимірюють рівень метаболіту мелатоніну - сульфатоксимелатоніну (6-COM) в ранковій сечі імуноферментним методом, за допомогою стандартних опитувальників кількісно в балах оцінюють показники суб'єктивних характеристик сну (СХС), вираженість денної сонливості (ЕШС), вираженість депресивних тенденцій (ОДБ), показник гастроентерологічної симптоматики (ГС), за методикою скринінгової діагностики синдрому обструктивного апное/гіпопное сну визначають індекс апное/гіпопное (АHI), індекс фрагментації сну (АAI), індекс кардіального ризику (CRI), за методом бінарної логістичної регресії розраховують коефіцієнти, одержані

показники вимірів та розрахунків вводять в формулу
$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$
, де $z = b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_n \times x_n + b_0$, $x_1, x_2, \dots, x_n$ - значення незалежних змінних; $b_1, b_2, \dots, b_n$ -

коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії, b_0 - деяка константа, і якщо $P \geq 0,5$, діагностують ерозивну ГЕРХ, а якщо $P < 0,5$, діагностують неерозивну ГЕРХ.

Ефективність способу доведена клінічними дослідженнями.

Обстежено 65 пацієнтів, які перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні з приводу ГЕРХ і супутньої ІХС.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: діагностована в анамнезі ІХС II-III функціонального класу за Канадською класифікацією кардіологів (1999 р.); наявність ознак гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР). Верифікацію ГЕРХ проводили згідно з критеріями Монреальського консенсусу, 2006 року, Європейського (Gstaad Treatment Guidelines) і американського (American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of GERD) посібників зі стратегії лікування ГЕРХ. Для виявлення стравохідних проявів і діагностики форми ГЕРХ - неерозивна (НЕРХ) або ерозивна (ЕРХ) ступенів I-IV відповідно до класифікації рефлюкс-езофагіту Savary-Miller в модифікації Carisson і співавт., 1996, проводили відеоендоскопію з використанням відеоендоскопа фірми "Olympus" GIF-V-70 і "Fuginon" WG-88FP. Вираженість клінічних симптомів ГЕРХ оцінювали за допомогою опитувальника за скринінгом ГЕРХ ["Шкала оцінки гастроентерологічних симптомів" - Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)].

На підставі результатів ендоскопічного дослідження пацієнти були розділені на дві групи: в групу IA увійшли 21 хворих НЕРХ і в групу IB увійшли 44 пацієнта з ерозивною формою ГЕРХ (у 21 пацієнта (32,3 %) була діагностована I ступінь рефлюкс-езофагіту (PE), у 21 (32,3 %) - II ступінь, у 2 (3,1 %) - III ступінь PE.

Кількісне визначення рівня мелатоніну в групах порівняння здійснювали шляхом вивчення концентрації метаболіту даного гормону - 6-сульфатоксимелатоніну (6-COM) в ранковій сечі методом імуноферментного аналізу (ELIZA). Брали до уваги особливості збору ранкової сечі (виключення використання освітлювальних приладів в момент збору сечі для попередження руйнування даної речовини під дією світла). Використовували стандартний лабораторний набір - 6-Sulfatoxymelatonin ELIZA (BUHLMANN LABORATORIES AG, Switzerland).

З метою дослідження порушень сну використовували загальноприйняті опитувальники: анкету бальної оцінки суб'єктивних характеристик сну (СХС), епвортську шкалу сонливості (ЕШС). Тяжкість депресивних розладів, тісно пов'язаних з синдромом інсомнії, оцінювали за шкалою-опитувальником Бека. Пацієнтів просили самостійно заповнити кожен з запропонованих опитувальників.

Як опитувальник гастроентерологічних симптомів використовувалася Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS). Опитувальник містить 15 питань, згрупованих в 5 шкал: інтенсивність абдомінального болю, синдрому рефлюксу, запору, діареї, диспепсії. За допомогою цього опитувальника самими пацієнтами оцінювалася вираженість турбуючих їх симптомів у вигляді балів за кожною шкалою. Показники кожної шкали коливаються від 1 до 7 балів, більш високі значення відповідають більш вираженим симптомам і більш низькій якості життя. Також розраховувався загальний показник гастроентерологічної симптоматики.

Анкета бальної оцінки суб'єктивних характеристик сну (СХС), в якій якість сну характеризує загальна сума балів: 20 балів - сон нормальний; 19-21 бали - граничні значення; менше 19 балів - порушення сну. До суб'єктивних характеристик сну, які пропонується оцінити пацієнтові за 5-ти бальною системою, відносять: час засинання і тривалість сну, кількість нічних пробуджень і сновидінь, якість сну і ранкового пробудження.

Епвортська шкала сонливості (ЕШС, Epworth Sleepiness Scale), яка дозволяє оцінити вираженість денної сонливості у дорослих за 8-ми життєвими ситуаціями. Розкид значень може коливатися від 0 до 24 балів. Сумарний бал 0-10 відображає нормальні значення, 11-15 - надлишкову денну сонливість, 16-24 - виражену денну сонливість.

Шкалу-опитувальник Бека (шкала депресії Бека (ОДБ)) використовували для діагностики депресивних станів у пацієнтів з порушеннями сну. Оцінювали результати за сумою балів: 25 балів - пацієнт страждає депресією; менше 10 балів - відсутність депресивних тенденцій і хороший емоційний стан.

Наявність і тяжкість синдрому обструктивного апное/гіпноїчного сну (СОАГС) в досліджуваних групах визначали за методикою скринінгової діагностики СОАГС методом Somnocheck-micro. Аналізували наступні параметри сну: індекс апное/гіпноїчного (АHI), індекс фрагментації сну (АAI), індекс кардіального ризику (CRI).

Метою наступного етапу дослідження було вирішення задачі про постановку діагнозу ерозивної ГЕРХ неінвазивним способом на підставі набору виміряних та розрахованих показників, що характеризують стан пацієнта. Для цієї мети був використаний метод бінарної логістичної регресії [Бююль А. и др., 2005].

Бінарна логістична регресія розраховує ймовірність настання події в залежності від значень незалежних змінних $x_1, x_2, \dots, x_n$. При цьому ймовірність настання цієї події P (в нашому випадку - наявність ерозивної ГЕРХ) розраховують за формулою

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

- де $z = b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_n \times x_n + b_0$, $x_1, x_2, \dots, x_n$ - значення незалежних змінних; $b_1, b_2, \dots, b_n$ - коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії; b_0 - деяка константа. Якщо для P отримано значення менше 0,5, то припускають, що подія (наявність ерозивної ГЕРХ) неможлива; якщо значення $\geq 0,5$ передбачають настання події (ерозивної ГЕРХ). Побудова і тестування моделей проводилися в статистичному середовищі SPSS; безпосередньо модель і дані, що характеризують її якість, представлені нижче у вигляді відповідних фрагментів програмних протоколів.
- В табл. 1 наведені наявні показники приналежності до групи (0 = неерозивна ГЕРХ, 1 = ерозивна ГЕРХ) протиставляють передбаченим на основі розрахованої моделі.

Таблиця 1

Класифікаційна таблиця моделі бінарної логістичної регресії при розрахунку в статистичному середовищі STATISTICA

Спостережень	Класифікація (tab_ismailova_група 1.sta) Відносл. шансів: 32,000		
	Відсоток вірних: 86,15 %		
	Передбач. 0,000000	Передбач. 1,000000	% вірних
0,000000	16	5	76,19048
1,000000	4	40	90,90909

- За даними таблиці встановлюють, що з 44 пацієнтів з ерозивною ГЕРХ тестом були визнані такими 40 (в медичній діагностиці в таких випадках говорять про "строго позитивні" результати). 3 21 пацієнта без ерозивних уражень стравоходу тестом були визнані такими 16 пацієнтів. Чутливість тесту склала 90,9 % при специфічності 76,1 %.
- В таблиці 2 наводяться коефіцієнти моделі.

Таблиця 2

Коефіцієнти моделі бінарної логістичної регресії

	Коефіцієнти для розрахунку в статистичному середовищі STATISTICA									
	b_0	Трив. ГЕРХ	ГС	6-COM	CXC	ЕШС	ОДБП	АНИ	ААІ	СРІ
Величина коефіцієнта	3,67	0,21	4,12	-0,02	-0,42	-0,29	-0,12	0,08	-0,04	11,17

З використанням коефіцієнтів, наведених у таблиці, розраховують показник ступеня z у формулі розрахунку ймовірності P :

$$z = 3,67 + \text{трив.ГЕРХ} \times 0,21 + \text{ГС} \times 4,12 + 6 - \text{COM} \times (-0,02) + \text{CXC} \times (-0,42) + \text{ЕШС} \times (-0,29) + \text{ОДБ} \times (-0,12) + \text{АНИ} \times 0,08 + \text{ААІ} \times (-0,04) + \text{СРІ} \times 11,17 \quad (1).$$

- Спосіб пояснює наступний приклад його клінічного використання. Приклад 1. Пацієнтка М., значення одержаних та розрахованих вимірів наведені в таблиці

тривалість ГЕРХБ	ГС	6-COM	CXC	ЕШС	ОДБ	АНИ	ААІ	СРІ
8	2,03	2,4	16	11	17	16,7	18,7	2,5

- Підстановка значень показників в формулу (1) дає значення $z = 5,38$ і, відповідно, значення

$$P = \frac{1}{1 + e^{-5,38}} = 0,995$$

ймовірності. Ймовірність того, що пацієнтка з такими діагностичними вимірами хвора на ерозивну ГЕРХ, становить 0,995, тобто істотно перевищує розділовий рівень 0,5.

Таким чином, розроблена експертна система дозволяє на підставі оцінки сукупності неінвазивних діагностичних критеріїв з високим ступенем ймовірності прогнозувати наявність у пацієнта неерозивної або ерозивної форми ГЕРХ, що визначає тактику лікування і прогноз захворювання.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- Спосіб діагностування ерозивної або неерозивної гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, який включає збір та аналіз ознак захворювання, який відрізняється тим, що у хворих на ішемічну хворобу серця визначають тривалість гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, вимірюють рівень метаболіту мелатоніну - сульфатоксимелатоніну в ранковій сечі імуноферментним методом, за допомогою стандартних опитувальників кількісно в балах оцінюють показники суб'єктивних характеристик сну, вираженість денної сонливості, вираженість депресивних тенденцій, показник гастроентерологічної симптоматики, за методикою скринінгової діагностики синдрому обструктивного апное/гіпопное сну визначають індекс апное/гіпопное, індекс фрагментації сну, індекс кардіального ризику, за методом бінарної логістичної регресії розраховують коефіцієнти, одержані показники вимірів та розрахунків вводять в формулу $P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$,
- де $z = b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_n \times x_n + b_0$, $x_1, x_2, \dots, x_n$ - значення незалежних змінних; $b_1, b_2, \dots, b_n$ - коефіцієнти, розрахунок яких є завданням бінарної логістичної регресії; b_0 - деяка константа, і, якщо $P \geq 0,5$, діагностують ерозивну гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, а якщо $P < 0,5$, діагностують неерозивну гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу.

20

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ - 42, 01601