



(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-its.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, NO<sub>2</sub>. 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  $\Delta$ 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, NO<sub>2</sub> 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:

$$R1 = -68,10 + 1,12 * CO - 1,25 * NO_2 + 0,20 * NO + 1,02 * OFV1 + 0,24 * ПСВ + 0,17 * ФЖЕЛ + 0,55 * МОС25 - 1,03 * МОС50 + 0,17 * МОС75 + 0,43 * \Delta OFV1 + 1,89 * АСТ,$$

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/м<sup>3</sup>;

NO<sub>2</sub>, NO - концентрации диоксида азота и окиси азота в выдыхаемом воздухе, мкг/м<sup>3</sup>;

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

АСТ - показатель Теста по контролю над астмой, балл;

$$R2 = -80,61 + 0,77 * CO - 1,32 * NO_2 + 0,24 * NO + 1,31 * OFV1 + 0,15 * ПСВ + 0,10 * ФЖЕЛ + 0,93 * МОС25 - 1,57 * МОС50 + 0,28 * МОС75 + 0,41 * \Delta OFV1 + 2,23 * АСТ,$$

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.

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  $\Delta$ 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/NO<sub>2</sub> и CO (производство ООО «Специальные технологии», г. Новосибирск) определяют показатели концентрации газов CO, NO<sub>2</sub> 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 (NO<sub>2</sub> - 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/м<sup>3</sup>;  
NO<sub>2</sub>, NO - концентрации диоксида азота и окиси азота в выдыхаемом воздухе, мкг/м<sup>3</sup>;

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 большого 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 - ACT (Asthma Control Test - Тест по контролю над астмой). Проведенные исследования показали, что ACT 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  $\beta_2$ -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, МОС<sub>25-75</sub> 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/NO<sub>2</sub> 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 (NO<sub>2</sub> - 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, NO<sub>2</sub> 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, NO<sub>2</sub> и NO в выдыхаемом воздухе, показатели функции внешнего дыхания - ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ, ФЖЕЛ, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>, ΔОФВ<sub>1</sub>, 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 R<sub>1</sub> для индивидов с высоким риском развития неконтролируемого течения тяжелой БА рассчитывали по формуле:

$$R_1 = -68,10 + 1,12 * CO - 1,25 * NO_2 + 0,20 * NO + 1,02 * OFV_1 + 0,24 * PCV + 0,17 * FJEL + 0,55 * MOS_{25} - 1,03 * MOS_{50} + 0,17 * MOS_{75} + 0,43 * \Delta OFV_1 + 1,89 * AST,$$

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/м<sup>3</sup>;

NO<sub>2</sub>, NO - концентрации диоксида азота и окиси азота в выдыхаемом воздухе, мкг/м<sup>3</sup>;

ПСВ, ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>, ΔОФВ<sub>1</sub> - параметры функции внешнего дыхания, выраженные в % к должным величинам;

АСТ - показатель Теста по контролю над астмой, балл;

а R<sub>2</sub> для индивидов с низким риском развития неконтролируемого течения тяжелой БА рассчитывали по формуле:

$$R_2 = -80,61 + 0,77 * CO - 1,32 * NO_2 + 0,24 * NO + 1,31 * OFV_1 + 0,15 * PCV + 0,10 * FJEL + 0,93 * MOS_{25} - 1,57 * MOS_{50} + 0,28 * MOS_{75} + 0,41 * \Delta OFV_1 + 2,23 * AST,$$

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 R<sub>1</sub>>R<sub>2</sub> прогнозировали высокий, а при R<sub>1</sub><R<sub>2</sub> 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 ( $\Delta$ ОФВ1) составила 23,1%. Заключение: нарушение легочной вентиляции 1 ст. по обструктивному типу.

АСТ-тест = 16 баллов

Газы выдыхаемого воздуха: CO - 7 мг/м<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub> - 1 мкг/м<sup>3</sup>, NO - 0,3 мкг/м<sup>3</sup>.

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 - сальбутамол, 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 ( $\Delta$ ОФВ1) составила 24,3%. Заключение: нарушение легочной вентиляции 2 ст. по обструктивному типу.

АСТ-тест = 7 баллов

Газы выдыхаемого воздуха: CO - 5,8 мг/м<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub> - 7 мкг/м<sup>3</sup>, NO - 28 мкг/м<sup>3</sup>.

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](http://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 <sup>1</sup>	1,68 (1,19-2,16)	3,17 (2,41-3,94)*
Ночные симптомы <sup>1</sup>	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
СО, мг/м <sup>3</sup>	4,6 (0,9-16,7)	3,98 (0,8-12,4)	279 (0,2-10,7)*
NO <sub>2</sub> , мкг/м <sup>3</sup>	3,47 (0,0-17,0)	6,09 (0,0-38,0)	1,43 (0,0-10,0)*
NO, мкг/м <sup>3</sup>	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;

СО - концентрация окиси углерода в выдыхаемом воздухе, мг/м<sup>3</sup>;

NO<sub>2</sub>, NO - концентрации диоксида азота и окиси азота в выдыхаемом воздухе, мкг/м<sup>3</sup>;

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