

3. Кузьмин С.В. Актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения профессионально обусловленных заболеваний населения // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2005. – № 2. – С. 65-69.

4. Мельников С. И. Изменение состава конденсата выдыхаемого воздуха у курильщиков // Здоровоохранение. – 2010. – № 1. – С. 52-54.

5. Светлаков В. И., Утешев В. И., Карабиненко А. А. Роль микоплазм и хламидий в этиологии и патогенезе острых и хронических бронхитов // Лечебное дело. – 2004. – № 1. – С. 27-31.

6. Шмелев Е.И. Бактериальная иммунокоррекция при хроническом бронхите и хронической обструктивной болезни легких // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2005. – № 1. – С. 35-38.

7. Guerra S., Sherrill D. L., Venker C., Ceccato C. M., Halonen M., Martinez F. D. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk // Thorax. – 2009. – Vol. 64. – P. 894-900.

8. Terminology, definitions, and classifications of chronic pulmonary emphysema and related conditions: Ciba Guest Symposium Report // Thorax. – 1959. – № 14. – P. 286-299.

References

1. Abrosimov V.N. Chronic cough. Questions of Diagnosis and Treatment // Doctor. Ru. – 2010. – № 6 (57). – P. 36-41.

2. Derkacheva L.N. Medical and climatic conditions of the Far East and their influence on respiratory system // Bulletin of the Physiology and Pathology of Respiration. – 2000. – Issue 6. – P. 51-54.

3. Kuz'min S.V. Topical issues of diagnosis, prevention and treatment of professional diseases of population // Bulletin of Ural Medical Academic Science. – 2005. – № 2. – P. 65-69.

4. Mel'nikov S.I. Change of exhaled breath condensate in smokers // Health Care. – 2010. – № 1. – P. 52-54.

5. Svetlakov V.I., Uteshev V.I., Karabinenko A.A. Role of mycoplasma and chlamydia in the etiology and pathogenesis of acute and chronic bronchitis // Medicine. – 2004. – № 1. – P. 27-31.

6. Shmelev E.I. Bacterial immunocorrection at chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease // Atmosphere. Pulmonology and Allergology. – 2005. – № 1. – P. 35-38.

7. Guerra S., Sherrill D. L., Venker C., Ceccato C. M., Halonen M., Martinez F. D. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk // Thorax. – 2009. – Vol. 64. – P. 894-900.

8. Terminology, definitions, and classifications of chronic pulmonary emphysema and related conditions: Ciba Guest Symposium Report // Thorax. – 1959. – № 14. – P. 286-299.

Сведения об авторах

Захарова Инна Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультета дополнительного профессионального образования, ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ. Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64; тел. 8(351)7428257; e-mail: zaharowa.inna2012@yandex.ru.

© ТЕРСКОВА Н. В., КОЗЛОВ В. В., ВАХРУШЕВ С. Г.

УДК 616.323-007.61-002.2-053.2-07:519.237

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ДИСКРИМИНАНТНОГО АНАЛИЗА В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО АДЕНОИДИТА У ДЕТЕЙ

Н. В. Терскова, В. В. Козлов, С. Г. Вахрушев

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра ЛОР-болезней с курсом ПО, зав. – д. м. н., проф. С. Г. Вахрушев; кафедра общественного здоровья и здравоохранения с курсом социальной работы, зав. – д. м. н., доцент А. В. Шульмин.

Цель исследования. Разработка формального правила отнесения больного хроническим аденоидитом ребёнка к конкретной диагностической и рисковой группе для установления прогноза.

Материалы и методы. У 388 больных детей проведено изучение 81 катamnестического, клинико-иммунологического параметра с оценкой функции носового дыхания.

Результаты. Были определены 11 предикторных переменных. Суммарное сопротивление воздушному потоку является ведущим клиническим предиктором, доказанным в классифицирующей модели фенотипических признаков, зависящим от уровня концентраций интерлейкина-1 β , интерлейкина-4 и фактора некроза опухоли- α и определяющий степень глоточной миндалины.

Заключение. Дискриминантный анализ позволяет доказательно определить значимость и предиктивную ценность клинико-лабораторного показателя при хроническом аденоидите у детей.

Ключевые слова: хронический аденоидит, дискриминантный анализ, клинический предиктор.

PRACTICAL VALUE OF THE DISCRIMINANT ANALYSIS IN THE DIAGNOSIS OF CHRONIC ADENOIDITIS IN CHILDREN

N. V. Terskova, V. V. Kozlov, S. G. Vakhrushev

Krasnoyarsk state medical university named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

The aim of the research. Development of formal rule in classifying the patients with chronic adenoiditis to the exact diagnostic and risk group for establishing prognosis.

Materials and Methods. In 388 children were studied 81 catamnestic, clinical and immunological parameters to assess the function of nasal breathing.

Results. Were identified 11 predictor variables. The total resistance to air flow is a leading clinical predictor, proved in classifying pattern of phenotypic traits, depending on the concentration of IL-1 β , interleukin-4 and tumor necrosis factor- α and determines the degree of pharyngeal tonsil.

Conclusion. Discriminant analysis makes it possible to determine conclusively the significance and predictive value of clinical and laboratory parameters in chronic adenoids in children.

Key words: chronic adenoids, discriminant analysis, clinical predictors.

Введение

Лидирующие позиции хронического аденоидита в структуре оториноларингологической заболеваемости у детей в возрасте до 10 лет обуславливают остроту восприятия проблемы [1].

В гетерогенных условиях окружающей среды свидетельством актуальности является фенотипическая вариативность течения хронического аденоидита, обусловленная определенным генотипом у индивида, что позволяет рассматривать нозологию как типичное мультифакториальное заболевание (МФЗ) [2].

В настоящее время не существует чувствительного клинического и/или лабораторного маркера, их совокупности с умеренной специфичностью при хроническом аденоидите, которые оптимизировали бы управляемость процессом воспаления посредством профилактики, лечения, ориентированными на индивида, а верификация хронического аденоидита у детей исключает случаи фиксирования донозологических изменений, предопределяя отсутствие групп риска.

Цель – разработка формального правила отнесения больного ребёнка с хроническим аденоидитом к конкретной диагностической и рискованной группе для установления прогноза на основании совокупности предикторных клинико-лабораторных признаков.

Материалы и методы

В 2010-2013 гг. было проведено рандомизированное проспективное клинико-лабораторно-инструментальное исследование на валидной выборке здоровых и больных хроническим аденоидитом детей ($n = 483$), проходивших стационарное лечение в ЛОР-отделении КГБУЗ «ККБ № 1», г. Красноярск и амбулаторное лечение и/или обследование в Университетской клинике ГБОУ ВПО КрасГМУ Минздрава РФ, МБУЗ «Городская детская больница № 4» (МБУЗ ГДБ № 4), МБУЗ «Городская детская поликлиника № 1» (МБУЗ

ГДП № 1) и ООО «Клиника новых технологий» г. Красноярск. Критерии включения: 1) дети с верифицированным диагнозом хронического аденоидита (обоих полов, в возрасте от 3 до 10 лет; 2) проживание на территории определяемого для проведения исследования региона с рождения – г. Красноярск; 3) европеоидная раса; 4) состояние ремиссии при сопутствующих заболеваниях; 5) отсутствие терапии в течение предшествующего месяца; 6) наличие информированного согласия на участие в исследовании, обработку персонализированных данных; 7) способность выполнять процедуры протокола исследования.

Критерии исключения: 1) нормальная аэрация полости носа на основании данных передней активной риноманометрии; 2) симптомы интоксикации, требующие применения системной антибиотикотерапии; 3) дети с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ); 4) анатомические аномалии носа; 5) наличие клинически значимых гемопозитических, сердечно-сосудистых заболеваний или других, которые могли угрожать безопасности исследуемых, препятствовать оценке результатов; 6) участие в других клинических испытаниях в предыдущие 3 месяца; 7) отказ родителей ребёнка от участия в клиническом исследовании; 8) нарушение протокола исследования.

Из 388 детей с хроническим аденоидитом было 197 ($50,8 \pm 2,5$ %) мальчиков и 191 ($49,2 \pm 2,5$ %) девочек. Из 95 здоровых детей было 47 ($49,5 \pm 5,1$ %) мальчиков и 48 ($50,5 \pm 5,1$ %) девочек. Медианы возраста больных детей с хроническим аденоидитом и здоровых детей были сопоставимы ($p > 0,05$). Характеристика наиболее поражаемого возраста у мальчиков и девочек по возрастным группам не отличалась между собой ($p > 0,05$).

Обследование включало анализ жалоб, анамнестических данных с уточнением давности заболевания и причин, способствующих развитию хронического аденоидита, включая причины наследственной предрасположенности.

Диагноз хронического аденоидита устанавливался оториноларингологом по традиционным субъективным и объективным признакам (с использованием трёхбалльной шкалы). В обследовании участвовали аллерголог, педиатр. Дополнительно оценивали концептуальные субъективные и объективные признаки: дебют и стаж заболевания, возраст ребёнка на момент верификации диагноза, тяжесть течения, частоту и длительность манифестации хронического аденоидита, характер осложнений; степень гипертрофии глоточной миндалины (ГТМ), проявления аллергии, степень повышения температуры тела при хроническом аденоидите и/или ОРВИ, распространённость гипертрофии шейных лимфатических узлов.

Инструментальное исследование подразумевало оптическую эндоскопию полости носа и носоглотки проводили по методике М. Р. Богомилского и Т. И. Гаращенко (1995).

Для объективной оценки респираторной функции полости носа, носоглотки проводили переднюю активную риноманометрию (ПАРМ) на приборе Rhinomanometer 300 (Atmos Medizintechnik GmbH, Германия), измеряя суммарное сопротивление воздушному потоку (Res R + L) и суммарный воздушный поток (Fl R + L).

Иммунологические методы включали (34 параметра):

1) анализ крови на иммунный статус, с включением клеточного, гуморального, фагоцитарного звеньев (17 параметров) в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и Государственного научного центра Института иммунологии Федерального медико-биологического агентства методом проточной цитофлуориметрии с помощью определения экспрессии кластеров клеточной дифференцировки (CD – cluster of differentiation, англ.): CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, HLA-DR⁺ с использованием панели сертифицированных моноклональных антител, меченных флуоресцеинизотиоцианатом, фикоэритрином линии IOTest. Уровни иммуноглобулинов (Ig) A, M, G, концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Оценка фагоцитарной активности нейтрофилов – определение фагоцитарного показателя (ФП), фагоцитарного числа (ФЧ);

2) определение в сыворотке крови уровня концентрации интерлейкина-1β (IL-1β), IL-4, фактора некроза опухолей-α (TNF-α) – 3 параметра – методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента на базе сертифицированного Регионального лабораторно-диагностического центра иммуно-химических методов исследования г. Красноярск. Использовали тест-системы IL-1β, IL-4, TNF-α (BioChemMack Diagnostics, Россия);

3) биoluminesцентное определение активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови (14 параметров): глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ),

глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ), НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФГДГ и НАДФН-ГДГ), НАД- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ и НАДН-ГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ, соответственно) и глутатионредуктазы (ГР). Исследование проводилось на базе лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера.

Для определения переменных, позволяющих классифицировать детей с хроническим аденоидитом по степеням ГТМ, был применен метод дискриминантного анализа.

В анализ были включены 338 из 483 (70,0 %) детей: 70 (20,7 %) – здоровых, 40 (11,8 %) – с ГТМ I степени, 130 (38,5 %) – II степени, 98 (29,0 %) – III степени.

Использовался пошаговый отбор информативных признаков из множества 81 клинико-иммунологических признаков на обучающей выборке с получением решающих правил в виде линейных классификационных функций и канонических дискриминантных функций. Качество выработанных правил оценивалось сопоставлением результатов классификации с исходной классификацией объектов в обучающей матрице.

Для проверки гипотезы об однородности ковариационных матриц исследуемых групп использовался многомерный М-критерий Бокса. Мера связи между дискриминирующей функцией и группами наблюдения оценивали на основании значений коэффициентов канонической корреляции (от 0 до 1). Статистическую значимость мощности дискриминантной функции оценивали при помощи критерия Лямбда Уилкса (который показывал, насколько хорошо каждая дискриминантная функция относит наблюдения к группам – от 0 (полная дискриминация) до 1 (отсутствие дискриминации)).

Для каждой дискриминантной функции производилась оценка роли её составляющих при помощи сравнения матриц общих дисперсий и ковариаций с использованием F-критерия.

Для классификации использовались параметры ПАРМ: (Fl R + L)_{150'}, (Res R + L)_{150'}; иммунологические показатели: количество лейкоцитов, абсолютное и относительное количество лимфоцитов, Т-клеток, несущих маркёры, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, CD4⁺/CD8⁺, В-клетки, естественных киллерных клеток с фенотипом CD3⁺CD16⁺CD56⁺, уровни Ig A, Ig M, Ig G, ФИ, ФЧ, ЦИК, уровни концентрации IL-1β, IL-4, TNF-α; показатели ферментативной активности лимфоцитов периферической крови: Г6ФДГ, ГЗФДГ, ЛДГ, МДГ, НАДФМДГ, НАДФГДГ, НАДФНГДГ, НАДГДГ, НАДНГДГ, НАДНЛДГ, НАДНМДГ, НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ, ГР.

Таблица 1

Нормированные коэффициенты канонических дискриминантных функций для исследуемых групп

Признак	Функция		
	I	II	III
IL-1 β	0,531	-0,181	0,227
IL-4	0,453	-0,074	-0,162
TNF- α	0,534	0,308	0,078
(Res R+L) ₁₅₀	0,357	0,753	-0,201
Лимфоциты/лейкоциты	0,264	0,926	0,891
Индекс дифференцировки	-0,255	-0,022	-0,264
T-НК-клетки, %	-0,550	1,567	1,699
T-НК-клетки, абс. кол-во	0,269	-1,772	-1,252
B-клетки, абс. кол-во	-0,324	0,035	0,212
НК-клетки, абс. кол-во	-0,246	0,255	-0,379
Ig A, г/л	-0,055	0,306	-0,113

Результаты и обсуждение

При проведении процедуры дискриминантного анализа было отобрано 11 классификационных признаков, позволивших задать три канонические дискриминантные функции (табл. 1).

При этом вклад каждого признака в результат классификации показывает абсолютное значение нормированного коэффициента дискриминантной функции. Каноническая корреляция, описывающая меру связи между дискриминирующей функцией и группами наблюдений, для первой функции составила 0,935, для второй – 0,591, для третьей – 0,276.

Первая дискриминантная функция объясняла 91,8 % дисперсии исходных переменных, вторая – 7,1 %, и, оставшаяся, 1,1 % дисперсии объяснялась при помощи третьей функции.

Лямбда Уилкса при оценке всех канонических дискриминантных функций является статистически значимой, и для первой функции составила 0,076 ($p < 0,001$), для второй – 0,602 ($p < 0,001$), для третьей – 0,924 ($p = 0,003$).

Обращало на себя внимание, что среди классификационных признаков 3 из 11 принадлежало показателям ПАРМ. Иммунологические показатели представлены 8 признаками: лимфоцитами, индексом дифференцировки, абсолютным и относительным количеством T-НК-клеток, B-клетками, уровнем Ig A. Ни один из иммуноферментных показателей не вошел в состав переменных, определяющих канонические дискриминантные функции.

Наибольший вклад в результаты классификации внесли показатели IL-1 β , T-НК-клетки, TNF- α .

Таблица 2

Линейные модели дискриминантной функции для наблюдаемых детей

Признак	Здоровые	Гипертрофия глоточной миндалины, степень		
		I	II	III
IL-1 β	0,070	0,137	0,161	0,173
IL-4	0,045	0,085	0,093	0,105
TNF- α	0,121	0,183	0,216	0,258
(Res R+L) ₁₅₀	33,171	38,408	44,912	60,997
Лимфоциты/лейкоциты	0,027	0,026	0,028	0,029
Индекс дифференцировки	28,403	24,886	22,549	21,332
T-НК-клетки, %	33,772	28,161	29,606	30,341
T-НК-клетки, абс. кол-во	-0,855	-0,756	-0,790	-0,825
B-клетки, абс. кол-во	-0,015	-0,022	-0,023	-0,025
НК-клетки	2,413	1,962	1,755	1,808
Ig A, г/л	11,696	9,574	9,485	10,828
(Константа)	-115,743	-108,649	-121,476	-143,326

Для исследуемых групп были вычислены классифицирующие функции Фишера, представляющие собой линейные комбинации дискриминантных переменных. При этом матрицы ковариаций (дисперсий) в группах наблюдения статистически значимо отличались друг от друга ($p < 0,001$).

Линейная модель дискриминантного анализа может быть представлена в следующем виде:

$$D_j = a_{j0} + b_{j1}x_1 + b_{j2}x_2 + \dots + b_{jp}x_p \quad (1)$$

где D_j — линейная дискриминантная функция;

j — индикатор группы, $j = 1, \dots, k-1$, k — количество групп;

x_i — дискриминантные переменные;

i — индикатор переменной, $i = 1, \dots, p$;

p — количество дискриминантных переменных;

a_{j0} — константа;

b_{ji} — коэффициент i -й дискриминантной переменной для j -й группы.

Линейные модели дискриминантной функции, включающие в себя классификационные признаки, которые характеризовали принадлежность обследованных субъектов к здоровым, или наличие той или иной степени ГТМ, представлены в табл. 2.

Для классификации единиц наблюдения по признакам одного субъекта производился расчет линейных дискриминантных функций с коэффициентами каждой из групп. Ребенок мог быть отнесен к той группе, для которой дискриминантная функция принимала максимальное значение.

Таблица 3

Результаты классификации степеней гипертрофии глоточной миндалины на основании дискриминантных функций

Степени		Прогнозируемая принадлежность к группе				Итого
		Здоровые (абс. ч., %)	Гипертрофия глоточной миндалины, степень (абс. ч., %)			
			I	II	III	
Абс. кол-во	Здоровые	68 (97,1)	2 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	70 (100,0)
	Гипертрофия I ст.	1 (2,5)	32 (80,0)	7 (17,5)	0 (0,0)	40 (100,0)
	Гипертрофия II ст.	0 (0,0)	23 (17,7)	97 (74,6)	10 (7,7)	130 (100,0)
	Гипертрофия III ст.	0 (0,0)	3 (3,1)	20 (20,4)	75 (76,5)	98 (100,0)

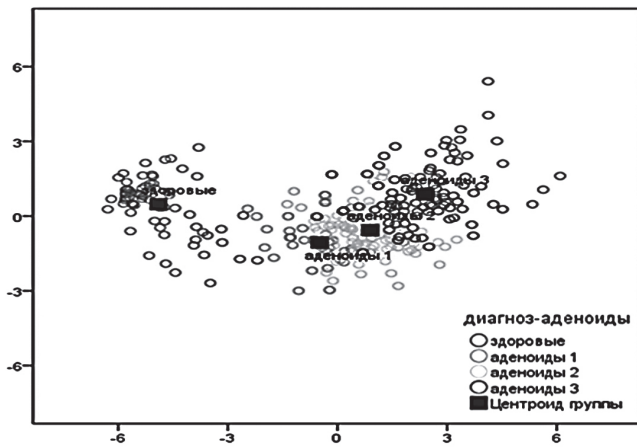


Рис. 1. Классификация степеней гипертрофии глоточной миндалины при помощи дискриминантных функций (по горизонтали – функция 1, по вертикали – функция 2).

На рис. 1 представлено распределение наблюдений, классифицированных при помощи дискриминантных функций, вокруг центроидов групп (значений функции, при подстановке в дискриминантное уравнение средних значений классифицирующих переменных).

На основании полученных дискриминантных функций была произведена итоговая классификация степеней ГГМ, результаты которой представлены в табл. 3.

Обращала на себя внимание наиболее высокая точность прогнозирования принадлежности к здоровым детям (97,1 %). Для детей с ГГМ I степени прогнозирования принадлежности к данной группе наблюдения были точны на 80,0 %, для ГГМ II степени точность прогнозирования составила 74,6 %, для III степени — 76,5 %.

Заключение

Таким образом, в результате исследования были сформированы линейные модели, позволяющие прогнозировать степень ГГМ при помощи дискриминантных функций. Кроме того, дискриминантный анализ позволил

установить признаки, позволяющие классифицировать степени ГГМ по данным ПАРМ, иммунологических исследований. При этом абсолютно показано, что суммарное сопротивление воздушному потоку является ведущим клиническим предиктором, доказанным в классифицирующей модели фенотипических признаков, зависящим от уровня концентраций IL-1 β , TNF- α и IL-4 и определяющий степень ГГМ. При этом, несмотря на очевидную взаимосвязь параметров «сопротивление воздушному потоку – воздушный поток», сопротивление воздушному потоку характеризовало плотность ткани глоточной миндалины (эластичную или плотную консистенцию), обтурирующей носоглотку. Этот факт демонстрировал значимость и предиктивную ценность данного показателя, просчитанные при многомерном статистическом анализе.

Литература

1. Крюков А. И., Ивойлов А. Ю., Архангельская И. И., Kunelskaya V. Ya., Machulin A. I. Лечебно-диагностические критерии выбора метода лечения аденоидных вегетаций как очага хронической инфекции в детском возрасте // Вестник оториноларингологии. – 2008. – № 3. – С. 29-31.
2. Пузырёв В. П., Степанов В. А., Фрейдin М. Б. Молекулярные основы распространённых мультифакториальных заболеваний // Геномика – медицине. – М.: Академкнига, 2005. – 79 с.

References

1. Kryukov A.I., Ivoylov A.Yu., Arkhangelskaya I.I., Kunelskaya V. Ya., Machulin A.I. Therapeutic and diagnostic criteria for the choice of treatment the adenoid vegetations as foci of chronic infection in childhood // Journal of Otolaryngology. – 2008. – № 3. – P. 29-31.
2. Puzyrev V.P., Stepanov V.A., Freidin M.B. Molecular basis of common multifactorial diseases // Genomics – to Medicine. – M: Akademkniga, 2005. – P. 79.

Сведения об авторах

Терскова Наталья Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ЛОР-болезней с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железнякa, г. 1; тел. 8 (391) 2201548; e-mail: terskovanatasha@mail.ru.

Козлов Василий Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железнякa, г. 1; тел. 8 (902) 9106553; e-mail: kv1v@rambler.ru.

Вахрушев Сергей Геннадиевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ЛОР-болезней с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железнякa, г. 1; тел. 8 (391) 2201548; e-mail: vsg20061@yandex.ru.