

УДК 616.036(616.211-002-006.5+616.248)

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

В.П.Самсонов, Э.В.Захарова, Л.Г.Нахамчен

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ

Для разработки и обоснования способа прогнозирования развития полипозного риносинусита обследовано 42 больных бронхиальной астмой (БА) в сочетании с полипозным риносинуситом (полипозная ткань была впервые выявлена при риноскопическом исследовании), и 68 пациентов с БА без полипозного риносинусита. Всем участникам исследования в крови определяли показатели эндотоксикоза – количество лейкоцитов, молекулы средней массы, креатинин, мочевины и скорость оседания эритроцитов. Используя эти показатели с целью прогнозирования развития полипозного риносинусита у больных БА, методом дискриминантного анализа было выведено уравнение: $D = 6,900 \times \text{лейкоциты} (\times 10^9/\text{л}) + 2,640 \times \text{скорость оседания эритроцитов} (\text{мм/ч}) + 17,819 \times \text{молекулы средней массы} (\text{ед. оп. пл.}) + 1,127 \times \text{креатинин} (\text{мкмоль/л}) + 24,801 \times \text{мочевина} (\text{ммоль/л})$, где D – дискриминантная функция с граничным значением, равным 223,12. При D большем или равном граничному значению у больных БА прогнозируется развитие полипозного риносинусита, а при D меньше граничного значения дискриминантной функции – отсутствие развития полипозного риносинусита. Вероятность правильного прогноза составляла 97,5%. Разработанный способ позволяет на ранних этапах прогнозировать развитие полипозного риносинусита у больных БА.

Ключевые слова: прогнозирование, полипозный риносинусит, бронхиальная астма, эндотоксикоз.

SUMMARY

PREDICTION OF RHINOSINUSITIS POLYPOSA DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

V.P.Samsonov, E.V.Zakharova, L.G.Nakhamchen

Far Eastern Scientific Center of Physiology and
Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

To develop and justify the method of prediction of rhinosinusitis polyposa development 42 patients with bronchial asthma and rhinosinusitis polyposa (polyposa tissue was first identified under rhinoscopy study) and 68 patients with asthma without rhinosinusitis polyposa were examined. All the participants of the research were studied upon endotoxemia indicators: the number of leucocytes, mean mass molecules, creatinine, urea and erythrocyte sedimentation rate. Using these indicators, to predict the development of rhinosinusitis

polyposa development in asthmatics the equation by discriminant analysis was established: $D = 6.900 \times \text{leucocytes} (\times 10^9/\text{l}) + 2.640 \times \text{erythrocyte sedimentation rate} (\text{mm/h}) + 17.819 \times \text{mean mass molecules} (\text{optical density units}) + 1.127 \times \text{creatinine} (\text{mkmole/l}) + 24.801 \times \text{urea} (\text{mmole/l})$, where D is a discriminant function with borderline values of 223.12. If D is more or equal to the borderline value in asthma patients the development of rhinosinusitis polyposa is predicted; if D is less than the values of the discriminant function than there is no rhinosinusitis polyposa. The probability of the correct prediction gives a chance to predict the development of rhinosinusitis polyposa in asthma patients at early stages.

Key words: prediction, polypous rhinosinusitis, bronchial asthma, endotoxycosis.

Бронхиальная астма (БА), сочетающаяся с полипозным риносинуситом (ПР), заслуживает особого внимания. Полипы носа усиливают проявления астмы [5, 12]. Доказательством роли ПР, как триггера БА, могут служить многочисленные сведения об улучшении течения последней после лечения ПР [14].

Большинство авторов считают ПР инфекционно-аллергическим заболеванием [4, 13]. Существует предположение о возможной этиологической роли инфекции *Chlamydia pneumoniae* в образовании носовых полипов [10]. По данным D.V.Conley et al. [11], у 50% больных хроническим ПР выявляется специфический IgE к стафилококковому экзотоксину. Проявления инфекции верхних дыхательных путей отображают в лабораторных показателях эндотоксикоза крови и включают биохимические [9], биофизические [8] и гематологические [1] исследования. Синдром эндогенной интоксикации, в большей или меньшей степени, сопутствует любому соматическому, инфекционному, хирургическому и другим заболеваниям [1].

Существует способ прогнозирования развития полипов верхних дыхательных путей у больных БА по виду слизистой оболочки носа и обнаружению в ней специфических иммуноглобулинов [2]. Другой способ прогнозирования развития ПР у больных БА осуществляется путем исследования вентиляционной функции легких до и после пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом, измерения температуры выдыхаемого через нос воздуха после пробы, и по этим данным прогнозируют развитие ПР у больных БА [6]. Эти способы были взяты нами в качестве прототипа. Недостатки известных способов: невозможность раннего прогнозирования развития ПР у больных БА; не учитываются лабораторные показатели эндотоксикоза

в крови у больных БА с наличием ПР и без него; требуется использование сложной аппаратуры с привлечением смежных специалистов.

Целью предлагаемого способа является прогнозирование развития ПР у больных БА по лабораторным показателям эндотоксикоза: количеству лейкоцитов, молекул средней массы, креатинина, мочевины и скорости оседания эритроцитов.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены у 42 пациентов 1 группы (с БА в сочетании с ПР) и у 68 пациентов 2 группы (с БА без ПР) с использованием следующих методов.

1. *Метод подсчета количества лейкоцитов в камере.* Взятие и разведение крови производят пробирочным методом. В пробирку вносят 0,4 мл разводящей жидкости и 0,02 мл капиллярной крови. Полученное разведение практически считается равным 1:20. В качестве разводящей жидкости обычно применяют 3-5% раствор уксусной кислоты, подкрашенной метиленовым синим (уксусная кислота лизирует эритроциты, метиленовый синий окрашивает ядра лейкоцитов). Перед заполнением камеры Горяева пробирку с разведенной кровью тщательно встряхивают. Лейкоцитов гораздо меньше, чем эритроцитов (1-2 на большой квадрат), поэтому для точности подсчет производят в 100 больших квадратах (неразграфленых). Расчет: в 100 больших квадратах (1600 малых) насчитано (а) лейкоцитов. Помня, что объем малого квадрата равен $1/4000 \text{ мм}^3$, а кровь разведена в 20 раз, рассчитывают количество лейкоцитов в 1 мкл крови: 4000×20 и делят на $1600 = a \times 1/2$. Практически для получения действительного содержания лейкоцитов в 1 мкл крови достаточно полученное при подсчете число разделить пополам и приписать 2 нуля (норма – $4-9 \times 10^9/\text{л}$).

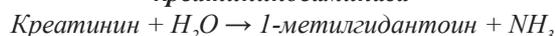
2. *Определение в крови молекул средней массы.* Для определения среднемолекулярных пептидов экспресс-методом в центрифужную пробирку наливают 1,0 мл крови, добавляют 0,5 мл 10% трихлоруксусной кислоты. Эту смесь встряхивают и центрифугируют в течение 30 минут при 3000 об/мин. Детекцию надосадочной части биологической жидкости, освобожденной от грубодисперстных белков, осуществляют после предварительного разведения, при котором к 0,5 мл надосадочной части биологической жидкости добавляют 4,5 мл дистиллированной воды. Измерения осуществляют на спектрофотометре СФ-16 или НТАСН1-557 (Япония) при длине волны 280 нм (Е280). Норма – 0,24-0,28 ед. опт. пл.

3. *Ферментативный метод определения мочевины в крови.* Метод, позволяющий избежать вмешательства в реакцию эндогенного аммония, основан на использовании фермента лейциндегидрогеназа, связывающего ионы NH_4^+ в реакции с образованием L-изолейцина после гидролиза мочевины при участии уреазы. Метод осуществляют в два этапа. На первом этапе происходит связывание эндогенного NH_4^+ , при этом ион NH_4^+ , содержащийся в исследуемом образце (сыворотка крови или моча), реагирует с 2-кетозока-

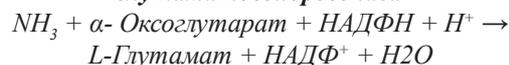
проновой кислотой в присутствии НАДН₂ (никотинамидадениндинуклеотид-Н₂) и лейциндегидрогеназы с образованием L-изолейцина. На втором этапе определяют концентрацию NH_4^+ с помощью той же реакции, но после добавления в среду инкубации фермента уреазы (норма – 2,5-6,4 ммоль/л).

4. *Ферментативный метод определения креатинина в крови.* Принцип данного метода заключается в том, что под действием креатининдеаминазы, содержащейся в стартовом реактиве, креатинин превращается в устойчивое производное 1-метилгидантоин с высвобождением молекулы аммиака. Затем под действием глутаматдегидрогеназы осуществляется окисление НАДФН (никотинамидадениндинуклеотидфосфат-Н). Весь содержащийся в образце пациента аммиак предварительно удаляется глутаматдегидрогеназой перед добавлением стартового реактива, содержащего креатининдеаминазу:

креатининдеаминаза



глутаматдегидрогеназа



Норма содержания креатинина в крови: для мужчин – 53-97 ммоль/л; для женщин – 62-115 ммоль/л.

5. *Методика определения скорости оседания эритроцитов Вестергрена включает следующие этапы:*

1) венозная кровь берется в вакуумные пробирки с К-ЭДТА (калий-этилендиаминтетраацетат) (капиллярная кровь берется в пробирки с К-ЭДТА);

2) пробу венозной (капиллярной) крови смешивают с 5% раствором натрия цитрата в соотношении 4:1;

3) производят забор крови в капилляр Вестергрена;

4) через 1 ч измеряют скорость оседания эритроцитов по высоте столба прозрачной плазмы.

Нормальные уровни СОЭ: мужчины – 1-10 мм/ч; женщины – 2-15 мм/ч.

6. *Дискриминантный анализ* – использовался для определения различий сравниваемых групп по заданной совокупности параметров и построения дискриминантного уравнения [3, 7].

Результаты исследования

При сравнении показателей эндотоксикоза установлено, что у больных 1 группы отмечалось достоверное увеличение количества лейкоцитов в периферической крови, концентрации креатинина и мочевины, молекул средней массы (МСМ), а также повышения СОЭ по сравнению с больными 2 группы (табл.).

На основании установленных отличий построено prognostическое дискриминантное уравнение:

$$D = 6,900 \times L + 2,640 \times \text{СОЭ} + 17,819 \times \text{МСМ} + 1,127 \times K + 24,801 \times M,$$

где L – лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$); СОЭ – скорость оседания эритроцитов (мм/ч); МСМ – молекулы средней массы (ед. опт. пл.); K – креатинин (ммоль/л); M – мочевина (ммоль/л). Граничное значение дискриминантной функции равно 223,12. При D большем или равном граничному значению дискриминантной функции прогно-

зируется развитие ПР у больных БА, если D меньше граничного значения прогнозируют отсутствие разви-

тия ПР у больных БА. Вероятность правильного прогноза составляет 97,5%.

Таблица

Показатели эндотоксикоза у больных БА (M±m)

Группы наблюдения	Показатели				
	Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	СОЭ, мм/час	МСМ, ед. опт. пл.	Креатинин, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л
1 группа	7,46±0,32	11,81±1,00	0,31±0,01	89,12±3,35	5,97±0,09
2 группа	4,52±0,53	6,26±0,71	0,17±0,02	68,04±6,28	3,02±0,16
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

По заявке на изобретение (№2014117364 от 29.04.2014 г.) Федеральной службой по интеллектуальной собственности 02.02.2015 г. принято решение о выдачи патента на изобретение «Способ прогнозирования полипозного риносинусита у больных бронхиальной астмой».

Пример 1.

Больной А, 43 года, поступил с жалобами на приступы удушья. Клинический диагноз: БА легкого персистирующего течения. Показатели крови: лейкоциты – 5,2 ×10⁹/л, СОЭ – 5 мм/ч, МСМ – 0,116 ед. опт. пл., креатинин – 64 мкмоль/л, мочевина – 2,8 ммоль/л.

Указанные параметры внесли в дискриминантное уравнение:

$$D=6,900 \times 5,2 + 2,640 \times 5 + 17,819 \times 0,116 + 1,127 \times 64 + 24,801 \times 2,8$$

Полученное значение дискриминантной функции для данного больного – 192,3, что меньше граничного значения, составляющего 223,12. У больного прогнозировано отсутствие развития ПР.

Пример 2.

Больной К, 51 год, поступил в стационар с жалобами на кашель, приступы удушья, заложенность носа. Клинический диагноз: БА легкого персистирующего течения. Показатели крови: лейкоциты – 8,5 ×10⁹/л, СОЭ – 10 мм/ч, МСМ – 0,132 ед. опт. пл., креатинин – 97 мкмоль/л, мочевина – 7,2 ммоль/л.

Указанные параметры внесли в дискриминантное уравнение:

$$D=6,900 \times 8,5 + 2,640 \times 10 + 17,819 \times 0,132 + 1,127 \times 97 + 24,801 \times 7,2$$

Полученный результат вычисления (375,26) был больше граничного значения дискриминантной функции и указывал на развитие полипов носа у больного БА, что в последующем подтвердилось морфологическим исследованием биоптата, выявившим слизисто-железистые полипы носа.

Таким образом, предложенный способ прогнозирования развития ПР у больных БА показал, что в 97,5% случаев он результативен и позволяет прогнозировать развитие полипов носа у больных БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верификация эндотоксикоза у больных с разлитым перитонитом / Н.А.Беляков, А.Г.Мирошниченко,

М.Я.Малахова, О.Г.Изотова // Эфферентная терапия. 1995. Т.1, №2. С.14–19.

2. Бондарева Г.П., Терехова А.О. Роль инфекции в формировании полипозного риносинусита у больных бронхиальной астмой // Вестн. оториноларингол. 2010. №3. С.9–11.

3. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Ульянычев Н.В. Методологические подходы к разработке технологий прогнозирования в пульмонологии // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2006. Вып.22. С.20–23.

4. Муминов А.И., Плужников М.С., Рязанцев С.В. Полипозные риносинуситы. Ташкент, 1990. 152 с.

5. Нарышкина С.В., Коротич О.П., Круглякова Л.В. Клиническая пульмонология. Благовещенск, 2010. 142 с.

6. Самсонов В.П., Захарова Э.В., Перельман Ю.М. Способ прогнозирования развития полипозного риносинусита у больных бронхиальной астмой // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2013. Вып.47. С.48–52.

7. Использование дискриминантного анализа при разработке диагностических (прогностических) решающих правил / Н.В.Ульянычев, В.Ф.Ульянычева, В.П.Колосов, Ю.М.Перельман // Информатика и системы управления. 2009. №4 (22). С.13–15.

8. Связывающая способность альбумина в оценке эндотоксемии / Н.М.Федоровский, К.С.Каперская, Д.В.Куренков, А.В.Смоляр // Вестн. интенсив. терапии. 1998. №4. С.21–23.

9. Харьков А.Л. Эндогенные токсины в хирургии: современные исследования в биологии и медицине. Сообщение II. Диагностика // Клини. хирургия. 1997. №11-12. С.90–93.

10. Apan T.Z., Alpay D., Alpay Y. The possible association of Chlamydia pneumoniae infection with nasal polyps // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2007. Vol.264, №1. P.27–31.

11. Chronic sinusitis with nasal polyps: staphylococcal exotoxin immunoglobulin E and cellular inflammation / D.B.Conley [et al.] // Am. J. Rhinol. 2004. Vol.18, №5. P.273–278.

12. Standardisation of spirometry / M.R.Miller [et al.] // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26., №2. P.319–338.

13. Maran G.D., Lund V.J. Clinical Rhinology. Thieme: Stuttgart-NY, 1990. 228 p.

14. Smart B.A. Is rhinosinusitis a cause of asthma? //

Clin. Rev. Allergy Immunol. 2006. Vol.30, №3. P.153–164.

REFERENCES

1. Belyakov N.A., Miroshnichenko A.G., Malakhova M.Ya., Izotova O.G. *Efferentnaya terapiya* 1995; 1(2):14–19.
2. Bondareva G.P., Terekhova A.O. *Vestnik otorinolaringologii* 2010; 3:9–11.
3. Kolosov V.P., Perelman J.M., Ul'yanychev N.V. Methodological approaches to developing of technologies of forecasting in pulmonology. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2006; 22:20–23 (in russian).
4. Muminov A.I., Pluzhnikov M.S., Ryazantsev S.V. Polypous rhinosinusitis. Tashkent; 1990 (in russian).
5. Naryshkina S.V., Korotich O.P., Kruglyakova L.V. Clinical Pulmonology. Blagoveshchensk; 2010 (in russian).
6. Samsonov V.P., Zakharova E.V., Perelman J.M. Method to predict the development of polypous rhinosinusitis in patients with bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2013; 47:48–52 (in russian).
7. Ul'yanychev N.V., Ul'yanycheva V.F., Kolosov V.P., Perelman J.M. *Informatika i sistemy upravleniya* 2009; 4:13–15.
8. Fedorovskiy N.M., Kaperskaya K.S., Kurenkov D.V., Smolyar A.V. *Vestnik intensivnoy terapii* 1998; 4:21–23.
9. Khar'kov A.L. *Klinicheskaya khirurgiya* 1997; 11-12:90–93.
10. Apan T.Z., Alpay D., Alpay Y. The possible association of Chlamydia pneumoniae infection with nasal polyps. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2007; 264(1):27–31.
11. Conley D.B., Tripathi A., Ditto A.M., Reid K., Grammer L.C., Kern R.C. Chronic sinusitis with nasal polyps: staphylococcal exotoxin immunoglobulin E and cellular inflammation. *Am. J. Rhinol.* 2004; 18(5):273–278.
12. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wang J. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(2):319–338.
13. Maran G. D., Lund V. J. Clinical Rhinology. Thieme: Stuttgart-NY; 1990.
14. Smart B.A. Is rhinosinusitis a cause of asthma? *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2006; 30(3):153–164.

Поступила 16.02.2015

Контактная информация

Владимир Петрович Самсонов,

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе,
Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dncfpd@ramn.ru

Correspondence should be addressed to

Vladimir P. Samsonov,

MD, PhD, Professor, Deputy Director on Scientific and Clinical Work,
Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,
22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: dncfpd@ramn.ru