

сительство HLA-DRB1*04, *11; DQA1*0102, *0301; DQB1*0501, *0502. При этом частота встречаемости HLA-DRB1*04 составила 21,22% (RR=5,84), DRB1*17 — 11,92% (RR=2,05), DQA1*0102 — 42,27% (RR=3,01), *0301 — 31,68% (RR=5,39), *0401 — 6,91% (RR=2,92); DQB1*0501 — 23,02% (RR=2,58), *0502 — 11,81% (RR=2,10).

Присутствие данной комбинации аллелей, т.е. сочетания двух групп аллелей HLA-DRB1*04,*11 и сцепленных с ними аллелей DQA1*0102, *0301; DQB1*0501, *0502, вероятно, приводит к увеличению риска развития заболевания по крайней мере вдвое, что может быть связано с эффектом синергизма.

Анализ частоты HLA-аллелей в обследованной группе больных, для которых установлена отрицательная ассоциация, показал, что наличие DRB1*09 с частотой встречаемости 0,86% и RR=0,15, а также DQB1*0201 — с частотой встречаемости 9,73% и RR=0,38 в генотипе имеет протективное значение при профессиональных поражениях легких (пневмокониозах).

Этиологическая фракция характеризует силу положительной HLA-ассоциации и определяет влияние того или иного гена на развитие болезни. Так, наиболее высокий риск развития болезни установлен для носителей DQB1*0501 (RR=2,58) с наиболее высоким показателем EF=0,420, а также для носителей DQA1*0301 (RR=5,39; EF=0,143). Но наиболее высокие показатели этиологической фракции ассоциировались с DQA1*0102 (RR=3,01; EF=0,267) и, следовательно, эти аллели, присутствующие у данного индивидуума, значительно повышают риск развития патологии.

Превентивная фракция (PR) характеризует силу отрицательной HLA-ассоциации, рассчитывается при значении относительного риска менее 1,0. В качестве протектора с наименьшим риском развития заболевания в локусе DRB1 оказался ген DRB1*09 (0,86%; RR=0,15; PF=0,046). Однако, ген DRB1*07 на уровне популяции имел наиболее значимый протективный эффект (PF=0,061), хотя его носительство у больных пневмокониозами было значительно по сравнению с популяционным контролем (16,99% и 11,86%). Полученные результаты позволяют использовать HLA-генотипирование не только при популяционном, но и при индивидуальном анализе.

Выводы

1. Результаты проведенного молекулярно-генетического типирования HLA II класса позволили выделить в русской популяции Среднего Поволжья маркеры иммуногенетической предрасположенности/резистентности у работающих к воздействию промышленных аэрозолей и развитию профессиональных заболеваний легких.

2. В плане прогноза развития профессионального легочного фиброза предрасполагающими являются специфичности HLA-

DRB1*04, *11 и сцепленные с ними аллели DQA1*0102, *0301; DQB1*0501, *0502, наличие которых в генотипе, вероятно, ведет к увеличению риска пневмокониозов. Устойчивость к развитию пылевых заболеваний легких определяют специфичности HLA-DRB1*09, *07, а также HLA-DQB1*0201.

3. Достоверно повышенное в исследуемой группе больных с профессиональной легочной патологией носительство HLA-DRB1*04, являющегося классическим маркером ряда аутоиммунных заболеваний в некоторых национальных группах, населяющих Россию, соотносится с имеющимся аутоиммунным компонентом хронического асептического воспаления при пневмокониозе.

4. Иммуногенетический скрининг индивидуальной чувствительности организма (респираторного тракта) к действию промышленных аэрозолей является моделью для разработки и внедрения концепции прогнозирования развития и первичной профилактики профессиональных заболеваний органов дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

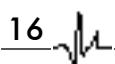
1. Siafakas N. M., Vermeire P., Pride N. B., et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS) Eur Respir J, 1995. — Vol. 8. — P. 1398-1420.
2. Косарев В. В., Жестков А. В., Лебедин Ю. С. Диагностика ингаляционного воздействия промышленных аэрозолей. // Пульмонология. — 2003. — № 1. — С. 21-24.
3. Артамонова В. Г., Кузнецов Н. Ф., Гаджиев А. С. Пневмокониозы. // Актуальные проблемы профессиональной и экологической патологии. — Курск, 1994. — С. 108-109.
4. Яздовский В. В., HLA и аллергические заболевания. // Пульмонология. — 1994. — С. 6-19.
5. Измеров Н. Ф., Ткачев В. В., Соболев В. В. Пневмокониозы. // Медицина труда и промышленная экология. — 1995. — № 5. — С. 1-4.
6. Алексеев Л. П., Дедов И. И., Яздовский В. В. Генетические маркеры инсулинозависимого диабета (история проблемы, настоящее, перспективы). // Клиническая медицина. — 1992. — № 9-10. — С. 5-10.
7. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. — М.: Мир, 2001. — С. 424-425.
8. Bodmer J. G., Varsh S. G. E., Albert E. D. et al. Nomenclature for factors of the HLA system. — 1994. — Vol. 44. — P. 1-18.
9. Величковский Б. Т. Молекулярные и клеточные механизмы развития заболеваний органов дыхания пылевой этиологии. // Российский государственный медицинский университет: Актовая речь. — М. — 1997. — С. 33.
10. Измеров Н. Ф., Дуева Л. А., Милишникова В. В. Иммунологические аспекты современных форм пневмокониозов. // Медицина труда и промышленная экология. — 2000. — № 6. — С. 1-5.

Возможности прогнозирования осложненного течения внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста

И. И. СИРОТКО, Р. Г. САМОЙЛОВ, Кафедра военно-полевой терапии ГОУ ВПО Самарский военно-медицинский институт МО РФ, г. Самара

Острые бронхолегочные заболевания, среди которых преобладают пневмония, острый бронхит и острые респираторные заболевания, занимают 3-4 место как причина заболеваемости, инвалидности и смертности, приносят обществу значительный экономический ущерб [1; 2; 3]. Проблема внебольничных

пневмоний относится к числу наиболее актуальных областей современной инфекционной патологии и пульмонологии [4]. Недооценка практическими врачами клинических методов диагностики, неправильная интерпретация данных клинического и лабораторно-инструментального обследования нередко приво-



дят к диагностическим ошибкам [5]. В последние годы для решения этих проблем активно привлекаются методы математического моделирования и прогнозирования [6; 7]. Моделирование бронхолегочных заболеваний позволяет эффективнее осуществлять профилактику, проводить дифференциальную диагностику, прогнозировать возникновение легочных осложнений [8; 9].

Целью настоящей работы явилась разработка математической модели для ранней диагностики (первые сутки госпитализации) возможного развития осложнений у пациентов с пневмонией для своевременной коррекции лечения и уменьшения сроков пребывания пациентов в стационаре; сравнение оптимальности применения на практике двух- и трехстепенного деления тяжести внебольничной пневмонии с помощью метода кластерного анализа.

Под нашим наблюдением находилось 137 больных мужского пола в возрасте 18-20 лет, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии в 2004-2006 гг. Средний возраст пациентов составил $19,28 \pm 0,1$ лет. Верификация диагноза проводилась на основании комплекса клинических, лабораторно-инструментальных показателей, рентгенологических методов инициализации легочного воспаления.

Все обследованные больные согласно классификации Европейского респираторного общества (ERS 1998, 2005); «Практических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике внебольничной пневмонии у взрослых» МЗ РФ 2003 год; приказа МЗ РФ № 300 «Об утверждении стандартов диагностики и лечения, больных с неспецифическими заболеваниями легких», были разделены на две степени тяжести. При разделении пациентов по степени дыхательной недостаточности мы руководствовались показателями газового состава крови. Пациенты с нетяжелой пневмонией составили 45,7% (64), с тяжелым легочным воспалением — 52,2% (73). Кроме этого, среди больных с тяжелым легочным воспалением нами была выделена группа пациентов с осложненным течением — 48 человек (34%).

У всех больных пневмония была внебольничной, сопутствующих заболеваний не выявлено. Для объективной оценки тяжести воспалительного процесса нами был использован С-реактивный протеин. Его определяли набором фирмы «CORMAY» и исследовали в начале заболевания (острый период). За нормальные показатели считали уровень С-реактивного протеина не превышающий 0,5 мг/л [10, 11, 12].

С использованием методов статистической обработки нами были определены средние значения результатов лабораторных и инструментальных исследований, найдены искомые функции и их погрешности. Различия считали статистически значимыми при величине достигнутого уровня значимости $p \leq 5\%$. Для построения математических моделей нами применялись процедуры дискриминантного анализа пакета программ «Statistica 6.0» (фирма-производитель StatSoft Inc., USA, 2001). Информативность симптомов, содержащихся в матрице наблюдений, оценивалась по F-критерию Фишера [13].

Для решения поставленных задач нами была разработана база медицинских данных. В пакете прикладных программ использовался дивизионный метод кластеризации (K-means clustering), позволяющий начальную совокупность объектов разбивать на общности, обладающие определенным единством признаков. В качестве признаков использовались информативные синдромы, симптомы и лабораторные показатели с учетом коэффициента корреляции и коэффициента подобия [13].

В результате проведенного нами исследования выявлено, что ранними достоверными показателями, отличающими осложненное и не осложненное течение легочного воспаления, были: крепитация (23%; 11), изменение перкуторного легочного звука (95,9%; 45), артериальная гипотония (54%; 26) и тахикардия (58%; 28). В то же время важно отметить, что при осложненных формах заболевания в 54,1% (26) случаев рентгенологически отмечалась инфильтрация преимущественно трех и более сегментов, и несколько реже — в двух сегментах (33,3%; 16).

Ретроспективная оценка лабораторных показателей показала, что на ранних этапах течения легочного воспаления имеются статистически значимые различия, характерные для осложненного и не осложненного течения внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста (табл. 1).

Таблица 1. Гематологические и биохимические изменения у больных с осложненным и не осложненным течением внебольничной пневмонии

Показатели	Наличие осложнений	
	нет (n=89)	есть (n=48)
СО ₂ , мм/ч	$29 \pm 1,7$	$34 \pm 2,17^*$
лейкоциты $\times 10^9$	$10,5 \pm 0,55$	$15,2 \pm 1,04^*$
лимфоциты, %	$22,9 \pm 1,19$	$10,8 \pm 1,15^*$
моноциты, %	$6,5 \pm 0,27$	$5,3 \pm 0,45^*$
гемоглобин, г/л	$140 \pm 1,47$	$131 \pm 1,87^*$
Гематокрит	$41 \pm 0,44$	$38 \pm 0,6^*$
эритроциты $\times 10^{12}$	$4,6 \pm 0,04$	$4,2 \pm 0,06^*$
общий белок, г/л	$75,4 \pm 0,79$	$67,6 \pm 0,93^*$
протромбиновый индекс, %	$82,9 \pm 1,48$	$69,1 \pm 3,28^*$
С-реактивный протеин, мг/л (n=20)	$52,3 \pm 8,2$	$98,4 \pm 18,9^*$

Примечание: * — статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

Так, при осложненной пневмонии нами было отмечено снижение более чем в два раза уровня лимфоцитов, гемоглобина, общего белка и протромбинового индекса. Данные изменения были близки к таковым при тяжелой форме легочного заболевания.

Проведение прогнозирования течения и оценки степени тяжести внебольничной пневмонии возможно только на основе комплексного обследования больного с применением математического моделирования [14; 15; 16].

При помощи дискриминантного анализа полученных нами клиничко-лабораторных данных, с учетом критерия Фишера, были выявлены восемь наиболее информативных показателей, которые были включены в математическую модель.

В разработанную нами математическую модель включались показатели с условием возможности диагностики и их раннего реагирования на изменение течения заболевания.

Модель представляет собой формулу основу, которой составляют информативные признаки, константа и коэффициенты уравнений наиболее значимых симптомов.

$$\begin{aligned}
 Y_1 &= -43,8 + 2,2 \times \Pi_1 + 8,3 \times \Pi_2 + 3,1 \times \Pi_3 + 23,0 \times \Pi_4 + 2,7 \times \Pi_5 + 3,6 \times \Pi_6 + 3,1 \times \Pi_7 + 2,3 \times \Pi_8 \\
 Y_2 &= -42,2 + 1,0 \times \Pi_1 + 7,3 \times \Pi_2 + 3,5 \times \Pi_3 + 19,3 \times \Pi_4 + 3,7 \times \Pi_5 + 4,7 \times \Pi_6 + 3,9 \times \Pi_7 + 2,5 \times \Pi_8
 \end{aligned}$$

где Y — условный код осложнения заболевания (1 — не прогнозируются осложнения, 2 — прогнозируются осложнения), Π — информативный признак: характер мокроты (1 — слизистая, 2 — слизисто-гнойная, 3 — гнойная, 4 — кровянистая); начало заболевания (1 — острое, 2 — постепенное); характер хрипов (1 — единичные влажные, 2 — крепитация, 3 — сухие, 4 — нет); наличие гипотонии при поступлении (снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст.) (1 — гипотония, 2 — нет гипотонии); инфильтрация легких по данным рентгенографии (1 — усиление легочного рисунка, 2 — один сегмент, 3 — два сегмента, 4 — три и более, 5 — двустороннее поражение); уровень альбумина в крови (1 — 42 г/л и более, 2 — от 42 до 40 г/л, 3 — менее 40 г/л); уровень лимфоцитов (1 — от 19% и выше, 2 — от 19 до 12%, 3 — от 12% и ниже); показатели С-реактивного протеина (1 — до 40 г/л, 2 — от 40 до 80 г/л, 3 — от 80 г/л и выше).

Использование модели является традиционным. Наибольшее значение итоговой суммы будет свидетельствовать о прогнозируемом осложнении легочного заболевания. Разработанная модель прогноза осложненного течения внебольничной пневмонии является статистически значимой ($p < 0,00001$) и обладает достаточно высокой прогностической способностью (86,1%). В группе больных с осложненной пневмонией она обеспечивает совпадение прогнозируемого исхода с реальным результатом в 70,8% случаев (совпадения результатов лечения у 34 из 48). В группе пациентов «без осложнений» — в 94,3% (совпадения результатов у 84 больных из 89).

В практической пульмонологии для разделения больных по тяжести заболевания традиционно используется классификация

и критерии Европейского респираторного общества (ERS 1998, 2005), утвержденные для применения в Российской Федерации приказом МЗ РФ № 300 «Об утверждении стандартов диагностики и лечения, больных с неспецифическими заболеваниями легких». Однако ранее, в соответствии с классификацией, предложенной Н. С. Молчановым (1965) с дополнениями Д. В. Коровиной (1978) и Е. В. Гембицкого и соавт. (1988), просуществовавшей более 30 лет, тяжесть пневмонии разделялась на три степени тяжести. Целью данного этапа исследования явилось уточнение целесообразности деления больных молодого возраста с внебольничной пневмонией на две степени тяжести.

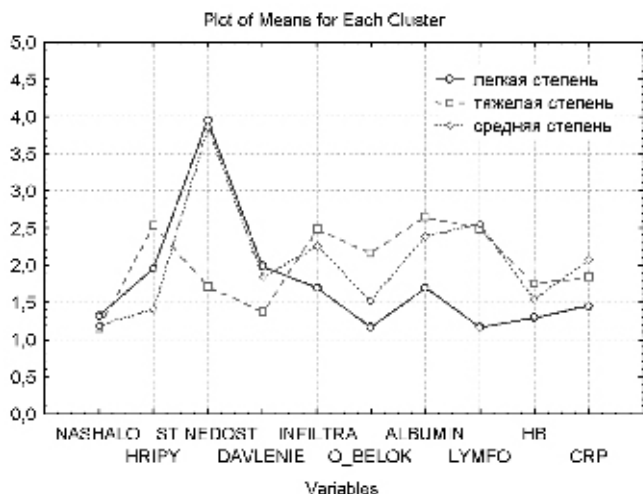


Рис. 1. Средние значения информативных переменных при разделении больных внебольничной пневмонией на три степени тяжести (3 кластера).

При проведении кластерного анализа нами было отмечено, что Евклидово расстояние между кластерами при трехступенном делении больше, чем при двухступенном и соответственно деление более точное.

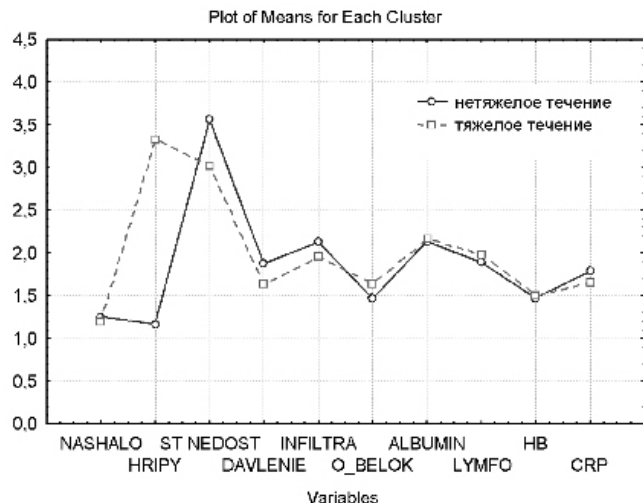


Рис. 2. Средние значения информативных переменных при разделении больных внебольничной пневмонией на две степени тяжести (2 кластера).

На представленном рис. 1 видно, что наибольший вклад в разделение пациентов с внебольничной пневмонией на три степени тяжести вносят следующие показатели: характер хрипов в легких, степень дыхательной недостаточности, уровень артериального давления при первичном осмотре, объем инфильтративных изменений в легких, количество общего белка, альбумина, лимфоцитов, гемоглобина, С-реактивного протеина. При разделении на два кластера расстояние между выделенными признаками мини-

мально, чем при разделении на три кластера, соответственно диагностика степени тяжести более затруднена (рис. 2). Применение методов системного анализа показало, что разделение внебольничной пневмонии на три степени тяжести является целесообразным, так как позволяет более точно отнести больного к той или иной степени тяжести на основе имеющихся клинико-лабораторных показателей и инструментальных данных и назначить адекватную терапию.

Заключение

Существенными для диагностики осложненного течения заболевания являются данные рентгенографического исследования легких и лабораторные показатели, получение которых возможно уже в первые сутки госпитализации больного. По нашим данным наиболее значимыми признаками являются уровень снижения протромбинового индекса, общего белка, альбумина, С-реактивного протеина и лимфоцитов.

Применение методов системного анализа показало, что разделение внебольничной пневмонии на три степени тяжести является целесообразным, так как позволяет более точно отнести больного к той или иной степени тяжести на основе имеющихся клинико-лабораторных показателей и инструментальных данных, а также определить тактику его госпитального ведения.

Комплексный анализ сведений о больном, клинической картины заболевания, с обязательным использованием всего имеющегося арсенала достоверных клинических и лабораторных данных, является рациональным подходом к решению вопросов прогнозирования. Полученные математические модели дают возможность применить всю совокупность сведений, получаемых при традиционном обследовании, систематизировать клинические и лабораторные данные в единый алгоритм и прогнозировать развитие осложненного течения у больных с внебольничной пневмонией в первые сутки госпитализации.

ЛИТЕРАТУРА

- Winn W. C. Bacterial infections. / W. C. Winn, J. Chandler, F. Chandler // Pulmonary Pathology ed. D. H. Dail. S. P. Hammar. 2-nd ed. — New York: Springer Verlag, 1993. — P. 255-330.
- Домникова Н. П. К вопросу этиологии случаев пневмоний с летальным исходом. / Н. П. Домникова, В. Н. Ильина // Проблемы терапевтической и хирургической пульмонологии: XXX (1967-1997) Всероссийская науч.-практ. конф.: Сб. материалов. — С.-Пб., 1997. — С. 194-195.
- Сибилев В. И. и др. К вопросу о профилактике острых респираторных вирусных инфекций и пневмоний в войсках. / В. И. Сибилев, В. А. Хотенко, В. И. Рыжиков, А. Ф. Воронцов // Воен.-мед. журн. — 1999. — № 2. — С. 18-24.
- Медников Б. Л. Первичная пневмония у лиц молодого возраста: Автореф. дис. д.м.н. — М., 1991. — 45 с.
- Чучалин А. Г. Актуальные вопросы пульмонологии. // Пульмонология. — 1991. — № 1. — С. 6-9.
- Петленко В. П. Методологические основы прогнозирования в медицине. / В. П. Петленко, А. Ю. Барановский // Клин. медицина. — 1992. — № 1. — С. 3-8.
- Усербаев С. Б. и др. Критерии прогнозирования течения пневмонии. / С. Б. Усербаев, Р. И. Семенова, К. А. Маскеев // Сб. резюме 4 Национ. конгр. по болезням органов дыхания. — Москва, 1994. — № 711.
- Мизин В. Т. Значение для диспансеризации прогностического моделирования на основе диагностики предпатологии. // Казан. мед. журн. — 1989. — № 1. — С. 39.
- Стручков П. В. Введение в функциональную диагностику внешнего дыхания. / П. В. Стручков, Р. С. Виноцкая, И. А. Люкевич — М., 1996. — 72 с.
- Hasse V. Point of care testing for C-reactive protein. Australian Family Physician. — 2006; 35 (7): 513-516.
- Victor van der Meer. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. BMJ. — 2005; 331: 26 (2 July), doi: 10.1136.
- Шепеленко А. Ф. и др. Роль гуморальных маркеров активности воспаления в оценке адекватности стартовой антибактериальной химиотерапии внебольничной пневмонии. / А. Ф. Шепеленко, В. Л. Хацкевич, О. А. Лищенко, Г. В. Коршунов, М. А. Долмашкина // Воен.-мед. журн. — 2005. — № 1. — С. 25-30.